

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K13765

研究課題名(和文)異常透過回折現象を用いる高感度小角散乱X線撮像法の開発

研究課題名(英文)Development of the small angle scattering x-ray imaging system for biomedical soft tissue

研究代表者

砂口 尚輝 (Sunaguchi, Naoki)

名古屋大学・医学系研究科(保健)・准教授

研究者番号：60536481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、乳房組織内の微小な腫瘍組織を描出するために、従来よりも高感度な小角散乱に基づくX線イメージング手法を提案した。提案手法に基づく装置を高エネルギー加速器研究機構(KEK)に構築し、腫瘍組織の撮像実験を通じて有用性を実証した。また、撮像データから高精度に小角散乱を推定するデータ処理手法を合わせて開発した。本手法を用いて、初年度は小角散乱の検出限界を評価した。その結果、微小カーボン粒子密度約0.07g/ml以上の描出能を持つことが分かった。また、実際に乳癌を有す乳腺組織を撮像し、石灰化が存在しない乳癌の領域にコントラストをつけることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の吸収コントラスト方式では生体軟組織の陰影が付きにくい。特にマンモグラフィーはこの吸収コントラスト方式に基づいており、病変の見落としが著しく多いことが指摘されている。本研究により本手法の腫瘍組織の描出能などが明らかになり、医学的に有用な結果が得られれば、新しいマンモグラフィー法として展開できる可能性がある。実際に乳癌を有す乳腺組織を撮像し、石灰化が存在しない乳癌の領域にコントラストをつけることができ、今後撮像の高速化を行い、生体組織の新しい解剖学情報や乳癌のDCISの発生メカニズムなどを本手法で明らかにしたい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we proposed an X-ray imaging method based on small-angle scattering (SAXS) that is more sensitive than conventional methods to visualize small tumor tissues in breast tissue. We constructed an apparatus based on the proposed method at the High Energy Accelerator Research Organization (KEK), and demonstrated its usefulness through imaging experiments of tumor tissues. We also developed a data processing method to estimate SAXS from the imaging data with high accuracy. In the first year, we evaluated the detection limit of SAXS using this method. As a result, it was found that the method has the ability to depict micro carbon particle density of about 0.07g/ml or higher. In the first year, we evaluated the detection limit of SAXS. We actually imaged mammary tissue with breast cancer and were able to contrast the areas of breast cancer where calcification was not present.

研究分野：画像工学

キーワード：小角散乱X線イメージング X線CT

1. 研究開始当初の背景

USAXS は、微小領域に分布する微細構造やマイクロ・ナノ粒子群に対してコントラストを生成する方式である。小角散乱の起源は、微小構造とその外側の物質との屈折率差であり、X 線ビームがそれらの境界を伝播するとランダムな屈折を繰り返し、角度秒程度の角度広がりとなって出射される。この現象を小角散乱と呼ぶ。USAXS は、従来の撮像法である吸収コントラストや位相コントラスト法で描出困難な微細構造の撮像法として注目を集めており、次世代マンモグラフィやリウマチ性骨関節病変の診断への利用に期待されている。マンモグラフィでは、吸収コントラスト X 線撮像方式で困難であった初期乳癌の特徴である微小石灰化や腫瘍の形成のない段階での早期の微小腫瘍細胞などが描出できる可能性があり、生体応用へ向けた研究が精力的に行われている。近年では USAXS による乳房内微小石灰化の描出例が報告されている¹⁾。申請者も USAXS に基づく X 線イメージングシステムを実際に構築し、従来の吸収コントラスト法では描出できない非浸潤性乳管癌の微小石灰化(図 1 右破線内)を高解像度に描出することに成功している。一方で、これまで、X 線回折格子法や角度アナライザー法を用いた USAXS などが提案されているが、これらの撮像方式は、散乱が生じやすい微小石灰化等を描出できるものの、微小な腫瘍組織を描出するには感度が不足しており、描出するには至っていない。この理由は、どちらの方法も、検出器に入射してきた光子数に応じて小角散乱の量を決めるため、X 線量子ゆらぎの影響を受けやすく、癌細胞などの僅かな小角散乱は量子ノイズに埋もれてしまうためと考えられる。

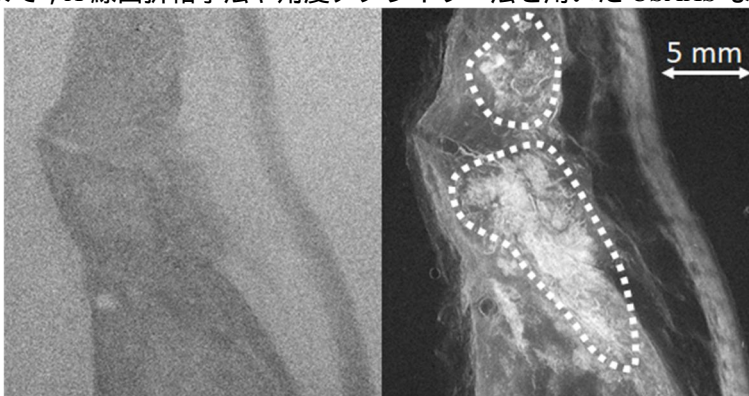


図 1 吸収コントラスト像 小角散乱コントラスト像

2. 研究の目的

本研究では、乳房組織内の微小な腫瘍組織を描出するために、従来よりも理論上 100 倍程度高感度な小角散乱に基づく X 線イメージング手法を提案する。提案手法に基づく装置を高エネルギー加速器研究機構 (KEK) に構築し、腫瘍組織の撮像実験を通じて有用性を実証する。また、撮像データから高精度に小角散乱を推定するデータ処理手法を合わせて開発する。さらに、撮像系は非常に簡易・低コストであり、計算通りに切り出した 2 個の Si 単結晶を設置するだけで実現できる。

現在臨床で利用される X 線撮像技術は、物質固有の吸収特性の違いによってコントラストを生成している。この吸収は、骨や石灰化で大きいですが、生体軟組織で小さいため、従来の吸収コントラスト方式では生体軟組織の陰影が付きにくい。特にマンモグラフィはこの吸収コントラスト方式に基づいており、病変の見落としが著しく多いことが指摘されている。本研究により腫瘍組織の描出能などが明らかになり、医学的に有用な結果が得られれば、新しいマンモグラフィ法として展開できる可能性がある。

3. 研究の方法

平成 30 年度 検証用小角散乱撮像システムの構築

はじめに、提案法に基づく検証用小角散乱撮像システムを KEK に構築し、小角散乱コントラスト像が再構成できることを確認する。本システムは、入射源として放射光単色 X 線を用い、MC の非対称反射によって、0.1 角度秒程度の角度広がりを持つ平行ビームを生成する。これを可変スリットにより数 $10 \mu\text{m} \times 2 \text{cm}$ の縦長のスライスビームに成形後、サンプルに照射する。サンプルで生じた小角散乱はその後方に設置された CCD カメラにより観測される。この計測を、被写体を水平並進移動させながら繰り返すことで小角散乱コントラスト像を得る。スリット幅、露光時間、MC の非対称角の最適化により、高精度に小角散乱を推定できる条件を決定する。また、高精度に小角散乱を推定するためのデータ処理手法を完成させる。

令和 1 年度 従来法との比較検討

小角散乱評価用のポリスチレンナノ粒子を従来法である角度アナライザー法と提案法でそれぞれ撮像し、コントラスト分解能・空間分解能・必要露光量等の基本性能を比較・検討する。また、医学サンプルを撮影する前に、植物(さくらんぼおよび葉)のサンプルを撮像する。

令和 2 年度 医学応用への基礎検討および CT への展開

名古屋医療センターから提供される様々な生体サンプルを撮像する。例えば、乳房の Cribriform pattern, Micropapillary pattern を示す悪性乳管内病変と、これらと鑑別を要する良性乳管内病変を

過去の症例(各5症例程度)から選ぶ。症例の選択やサンプルの作成は、連携研究者の名古屋医療センター・市原周病理医が行う。これらは予め患者から研究利用に同意が取れ、倫理委員会に承認されたものとする。当該組織ブロックは10%緩衝ホルマリン液で固定され、約W40×H40×D5~20mm³のサイズに切り出された後、パラフィンに包埋される。それを撮像用サンプルとする。撮像後は市原周病理医と協力し、染色した組織切片像と小角散乱像の比較により乳癌診断に有用な指標を導出する。ここまでの研究により、次世代マンモグラフィへの展開に向けた基礎的検討が可能になると考えている。さらに、本手法は新しいX線CTとしても展開できる可能性がある。そのために、まずは小角散乱の空間的な広がり分布を表す数学的モデル(順問題)を導出する。その後、代数的再構成法など逆問題の手法を用いて再構成アルゴリズムを導出する。この項目については、これまで位相コントラストCT理論導出の際に蓄積してきた知見を積極的に活用できる。

研究チームは3人で構成される。申請者は研究計画全体を統括する。東京理科大学の安藤正海教授は、これまで様々なX線光学系を開発した経験を持ち、本光学系で製作する結晶の設計について助言する。研究計画の最終年度は実際に人生体組織による撮像評価を行うため、サンプルの提供や小角散乱像の医学的な意味づけを名古屋医療センターの市原周病理医が担当する。

4. 研究成果

研究の主な成果

平成30年度に構築した検証用小角散乱撮像システムの撮像性能を評価するために、カーボン粒子をアガロースゲルの中で分散させたものを用いたファントムを用いた。カーボン粒子の粒子径は平均で4.8μmである。また、検出限界を評価するために、粒子密度は0, 0.001, 0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2 g/mlの計9種類とした。コントラストノイズ比(CNR)を用いて、コントラスト分解能を評価した結果を図2に示す。この際、コントラストは、(各密度のFWHMの平均)-(密度0g/ml試料のFWHMの平均)と定義した。この結果は、密度が0.07g/ml程度以上であるとCNRは1を超え、ノイズのレベルを上回って信号が検出できる。

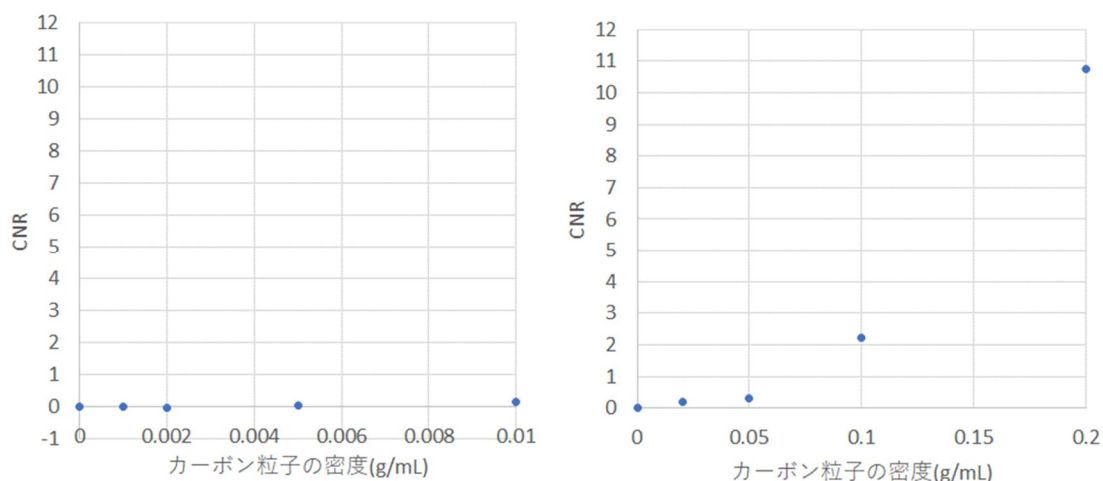


図2 カーボン粒子の密度に対するコントラストノイズ比。(左)低密度,(右)高密度

令和1年度には従来法と本手法の比較を行った。

図3はさくらんぼの撮像比較である。左が本手法、右が従来のDEI法である。さくらんぼ内には、繊維が放射状に伸びた果肉と種子があるが、従来法で不鮮明であったこれらの組織が提案法では明瞭に描出されている。これらのコントラストは、主に多数の細かい繊維による小角散乱が基になっていると考えられる。

図4は木の葉の撮像比較である。左が本手法、右が従来のDEI法である。小角散乱は繊維が折り重なった葉脈で生じやすいと考えられる。従来法では、葉脈の中でも中央脈と側脈が描出されているが、提案法では、これらの他に細かい細脈まで描出されていることがわかる。

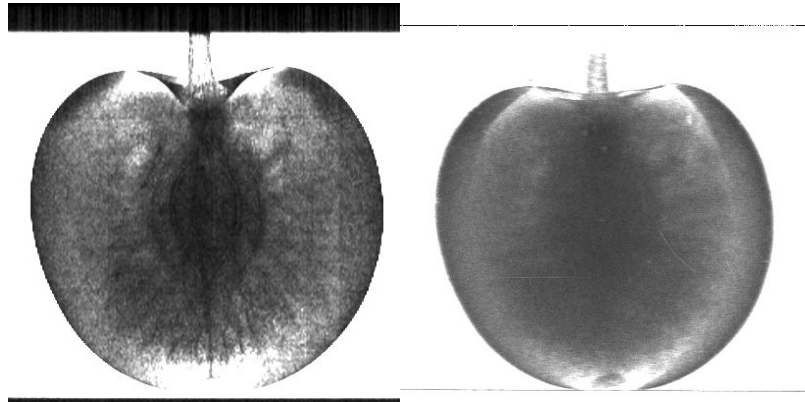


図3 さくらんぼの撮像結果 .(左) 本手法 ,(右) 従来法 (DEI)

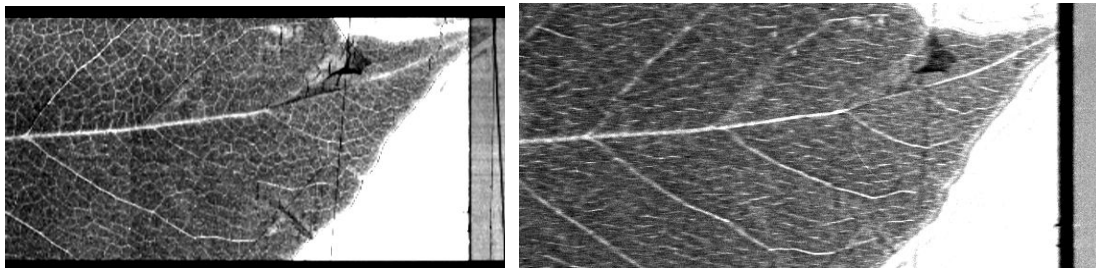


図4 木の葉の撮像結果 .(左) 本手法 ,(右) 従来法 (DEI)

令和2年度には、生体サンプルを撮像した。図5は乳癌を含む乳腺組織を撮像した2例である。右の画像は図1と同じサンプルであるが、微小石灰化のコントラストが大きく、従来法のように石灰化を描出する能力が十分であることを示している。左の画像は、石灰化が存在しない初期の乳癌の撮像例であるが、左の領域にうっすらと小角散乱のコントラストを確認できる。この領域は非浸潤性乳管癌がある領域であり、拡張した乳管や小葉がコントラストの基になっていると考えられる。このように本課題では、高感度以小角散乱を画像化できる新たな撮像法を開発し、乳腺内における乳癌領域のコントラストを得ることに成功した。

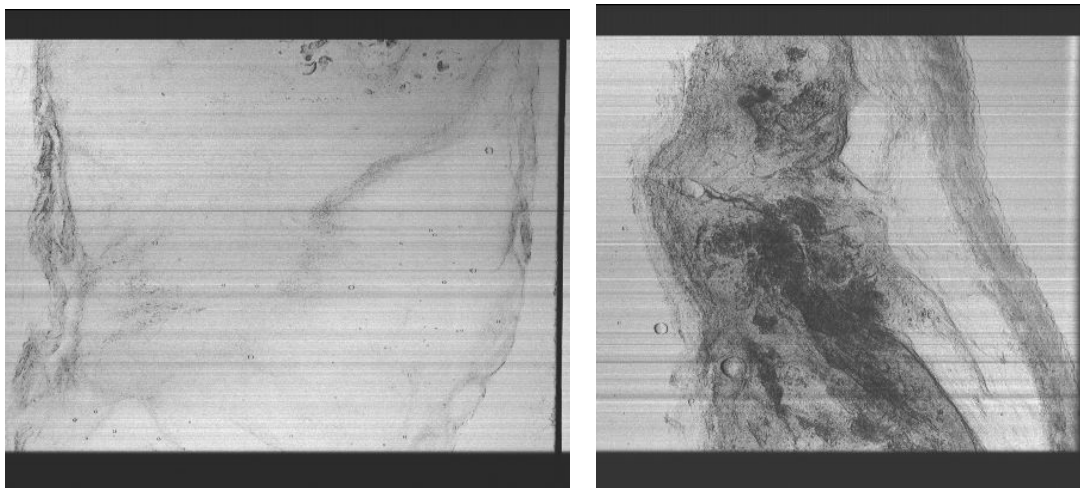


図5 乳癌を含む乳腺組織2例の撮影画像

得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

現在、小角散乱 X 線イメージングのために使用される X 線撮像法は2種類存在する。1つは、X 線回折格子を用いる方法である。もう1つは、Si 単結晶のブラッグの回折条件を用いる角度アナライザー法であり、被写体により屈折した X 線を Si 単結晶の回折強度曲線により角度分析する方法である。これらの撮像方式は、微小石灰化や植物の微小気泡分布などの撮像例はあるものの、癌細胞の描出例はまだない。この理由は、どちらの方法も検出感度が X 線量子ゆらぎの影響を受けやすく、癌細胞などの僅かな小角散乱はノイズに埋もれてしまうためと考えられる。本研究では、これらと異なる新しい撮像法を提案し、乳腺内における乳癌領域のコントラ

ストを得ることに成功した。

今後の展望

本撮像法は、1枚の撮像に長時間を要するため、今後撮像時間の短縮が必要である。このために、マルチスリット方式による複数領域の同時撮影を考えている。単スリットに比べ作成コストが高いため新たな課題を申請することを考えたい。また、本方式により生体組織の新しい解剖学情報や乳癌の DCIS の発生メカニズムなどを明らかにするために、さらに症例数を増やし観察を行いたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 N. Sunaguchi, D. Shima, T. Yuasa, S. Ichihara, R. Nishimura, R. Oshima, A. Watanabe, K. Niwa, and M. Ando	4. 巻 180
2. 論文標題 Three-dimensional microanatomy of human nipple visualized by X-ray dark-field computed tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 397-405
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 砂口 尚輝, 島雄 大介, 市原 周, 西村 理恵子, 岩越 朱里, 渡邊 彩, 丹羽 輝久子, 黄 卓然, 湯浅 哲也, 安藤 正海	4. 巻 38
2. 論文標題 X線暗視野法に基づく屈折コントラストX線CTを用いたヒト乳頭の三次元可視化および解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Imaging Technology	6. 最初と最後の頁 33-39
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 砂口 尚輝, 島雄 大介, 市原 周, 川崎 朋範, 森 健策, 湯浅 哲也, 安藤 正海	4. 巻 36
2. 論文標題 屈折コントラストX線CT撮像法と病理サンプルの三次元構造解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med. Imag. Tech	6. 最初と最後の頁 107-113
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 砂口尚輝, 島雄大介, 市原周, 西村理恵子, 渡邊彩, 丹羽輝久子, 黄卓然, 湯浅哲也, 安藤正海
2. 発表標題 屈折コントラストX線CTを用いた乳頭組織の3次元可視化および解析
3. 学会等名 第38回日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Sunaguchi, Daisuke Shimao, Shu Ichihara, Tetsuya Yuasa, and Masami Ando
2. 発表標題 Development of high-resolution X-ray camera for the refraction-contrast computed tomography
3. 学会等名 第115回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 N. Sunaguchi, D. Shimao, S. Ichihara, K. Mori, T. Yuasa and M. Ando
2. 発表標題 Three-dimensional reconstruction of human nipple using refraction-contrast X-ray computed tomography
3. 学会等名 The 13th International Conference on Synchrotron Radiation Instrumentation (SRI 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 砂口 尚輝 , 島雄 大介, 市原 周, 西村 理恵子, 湯浅 哲也, 森 健策, 安藤 正海
2. 発表標題 屈折コントラストCTによるヒト乳頭組織の3次元解析
3. 学会等名 第35回センシングフォーラム 計測部門大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 砂口尚輝, 島雄大介, 市原周, 西村理恵子, 湯浅哲也, 森健策, 安藤正海
2. 発表標題 屈折コントラストCTを用いたヒト乳頭組織内における乳管構造の解析
3. 学会等名 第32回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 砂口尚輝, 島雄大介, 櫻井郁也, 花田賢志, 池野成裕, 東博純, 市原周
2. 発表標題 BL8S2を利用した生体組織の屈折コントラストCT撮像実験
3. 学会等名 第8回名古屋大学シンクロtron光研究センターシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関