

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09268

研究課題名(和文) アーク型光音響トランスデューサーを用いた軟部肉腫反応層の評価

研究課題名(英文) Evaluation of soft tissue sarcoma reaction layer using arc-type photoacoustic transducer

研究代表者

綿貫 宗則 (Watanuki, Munenori)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：90451575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：軟部肉腫は軟部組織に発生する非上皮性悪性腫瘍であり、健全組織をつけて腫瘍を摘出する広範切除術が標準治療である。軟部肉腫と健全組織の境界を手術中にみつけ、判断するのは難しい。本研究では、ヒト指用に開発されたアーク型光音響トランスデューサーを用い、ヒト軟部肉腫周囲の脂肪組織の光音響特性と病理組織所見を比較検討し、本装置の妥当性および臨床応用の可能性について検討し、術中切除縁評価が可能な3次元光音響装置開発を目指すものであった。研究に用いる肉腫株の培養を行い、安定した継代を行い、免疫不全マウスに肉腫株の移植を行ったが、肉腫の生着を安定して得ることが難しく、安定した生着が困難であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ヒト指用に開発されたアーク型光音響トランスデューサーを用い、軟部肉腫(筋肉や脂肪などにできる癌)と、その周囲の正常組織の境界を見極めることで、軟部肉腫を取り残さない安全な手術を行うための装置開発を目指すものであった。研究に用いる軟部肉腫モデルマウスを作成するために、まずは肉腫細胞の培養を行い、安定して管理することができた。しかし、マウスに肉腫細胞の移植を行ったが、肉腫の生着を安定して得ることが難しく、安定した生着が困難であった。

研究成果の概要(英文)：Soft tissue sarcoma is a non-epithelial malignant tumor that occurs in soft tissue, and the standard treatment is wide excision, which involves removing the tumor while leaving healthy tissue in place. It is difficult to detect and determine the boundary between soft tissue sarcoma and healthy tissue during surgery. In this study, we used an arc-type photoacoustic transducer developed for human fingers to compare and examine the photoacoustic characteristics and histopathological findings of fat tissue surrounding human soft tissue sarcomas, and evaluated the validity of this device and the possibility of clinical application. The aim was to develop a three-dimensional photoacoustic device that could evaluate the surgical margin during surgery. The sarcoma strains used for research were cultured, stably passaged, and transplanted into immunodeficient mice, but it was difficult to obtain stable sarcoma engraftment.

研究分野：骨軟部肉腫

キーワード：骨軟部肉腫

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

「軟部肉腫」とは筋肉、結合組織、脂肪、血管、リンパ管、関節、神経などの軟部組織から発生した悪性腫瘍であり、治療は主に手術療法が行われる。手術療法では根治のため腫瘍組織を反応層(腫瘍膜様組織、周囲出血層、浮腫、変性筋組織等による肉眼的変色部)または偽被膜と呼ばれる層より外側の健常組織で被包し一塊として切除する「広範切除」をめざす。広範切除が達成された場合は局所再発が非常に少なく、患者の生存率向上に大きく寄与する。そのためには手術中に反応層の外縁を正確に把握することが極めて重要である。術前計画ではこのMRI上の信号変化から反応層を予測し切除範囲を決定する。しかしながら手術中に適切な切除が行われているか、肉眼で判断することは極めて難しく、術中の迅速病理診断でもその判断は困難なことがある。

### 2. 研究の目的

東北大学医工学研究科西條教授らが開発した「光音響イメージング」は、物質にナノ秒オーダーのレーザー光を照射する時に発生する超音波を検出することをその原理とする。光音響イメージングでは往路はシャープなレーザー光を送受信するのでビームの拡散がなく、復路は超音波を受診するので組織内での吸収が非常に小さく、光工学イメージングの2倍の深達度が得られる。この技術を応用し西條教授らがヒト指用に開発した「アーク型光音響トランスデューサー」は多方向から超音波・光音響信号を送受信し、鮮明な画像を撮ることができる。また、これまでカラードップラー法では描出できなかった皮膚の毛細血管網の描出が可能であり、毛細血管の3次元イメージングに成功している。この装置は照射するレーザー光の波長を任意に変更可能であり、反応層に特異的に吸収される波長を使用することで、これまで困難とされていた軟部肉腫反応層の術中評価が可能となり、適切な切除縁の決定と患者の生存率向上および術後機能低下予防に寄与できる。本研究の目的はアーク型光音響トランスデューサーを用い、軟部肉腫反応層を検知するデバイスとしての有効性を評価することである。

### 3. 研究の方法

初年度は指用に開発されたアーク型光音響トランスデューサーを用いて、ラット脂肪組織炎症モデルでの観察を行い、本装置の妥当性を検討する。動物実験では反応層に適したレーザー波長の探索に主眼を置いた研究を行う。

(1) 実験動物 Sprague-Dawley rats (オス、380-400g) N = 5

(2) 実験方法

・腹腔内にリポ多糖を投与した脂肪組織炎症モデルを作製する。麻酔科に体網(脂肪組織)を採取し、光音響信号を計測する。計測に使用した脂肪組織を4%パラフォルムアルデヒドで浸漬固定し、凍結包埋する。

(3) 評価方法

・凍結ブロックから10マイクロメートルの切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色とオイルレッドO染色を行う。得られた光音響イメージングと組織像の比較を行い、炎症に伴う組織変化の光音響特性を評価する。これにより、炎症によって変化した脂肪(軟部肉腫の反応層に類似した脂肪)に適したレーザー波長を探索する。

2, 3年度はアーク型光音響トランスデューサーを用いて軟部肉腫周囲の脂肪組織の観察を行う。本装置の臨床応用の可能性について検討を加える。

(1) 実験方法

・動物実験で探索したレーザー波長を参考に、手術で採取した軟部肉腫周囲の反応層を含む脂肪組織の光音響信号を計測する(N=5)。計測に使用した組織を4%パラフォルムアルデヒド溶液で浸漬固定し、凍結包埋する。

(2) 評価方法

・凍結ブロックから10マイクロメートルの切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色とオイルレッドO染色を行う。得られた光音響イメージングと組織像の比較を行い、軟部肉腫反応層の音響特性を評価する。

・さらに術前のMRI像から組織の反応層の位置を確認し、光音響イメージングとの比較からアーク型光音響トランスデューサーの反応層を検知するデバイスとしての有効性を検討する。

### 4. 研究成果

初年度は、当初の計画ではラットを用いた脂肪組織炎症モデルを用いて脂肪に適したレーザー波長の探索を行う予定であったが、肉腫モデルマウスを作成し観察を行うほうが、合目的と考えられ、研究に用いる肉腫株の選定、培養条件の最適化と投与する色素の最適化の探索を行った。2年度は、選定した肉腫株の培養を行い、安定した継代を行った。肉腫モデルマウスを作るべく

免疫不全マウスに肉腫株の移植を行ったが、肉腫の生着を安定して得ることが難しく、安定した生着が困難であった。3年度は、移植する部位や深度、またはマウスの種類によっても生着の成否が変わる可能性を考え、使用する免疫不全マウスを変更して実験を行った。しかしながら、アーク型超音波トランスデューサーを用いた観察が可能な肉腫モデルマウスを安定して作成することは困難であった。ヒト軟部肉腫周囲の脂肪組織の超音波特性と病理組織所見を評価するのに必要な、軟部肉腫症例の蓄積は継続して行っており、本研究終了後も、引き続き軟部肉腫に関連する研究を行っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	西條 芳文  (Saijo Yoshifumi)  (00292277)	東北大学・医工学研究科・教授   (11301)	
研究分担者	萩原 嘉廣  (Hagiwara Yoshihiro)  (90436139)	東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師   (11301)	

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