

2009/70/19A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

光超音波マンモグラフィにおける
乳がん診断基準の整備と
高機能化のための広帯域 PAT プローブの開発
に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 戸井 雅和

平成22(2010)年 5月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

光超音波マンモグラフィにおける
乳がん診断基準の整備と
高機能化のための広帯域 PAT プローブの開発
に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者

戸井 雅和

京都大学大学院医学研究科外科学講座乳腺外科学教授

研究分担者

椎名 毅

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻・生体医工学教授

富樫 かおり

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座(画像診断学・核医学)教授

佐藤 亨

京都大学情報学研究科・電磁波計測理論教授

浅尾 恭史

キャノン(株)・総合R&D本部・医用イメージング第二開発推進プロジェクト
主幹研究員

平成22(2010)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
光超音波マンモグラフィにおける乳がん診断基準の整備と 高機能化のための広帯域 PAT プローブの開発に関する研究	----- 1
戸井雅和	

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

統括研究報告書

光超音波マンモグラフィにおける乳がん診断基準の整備と高機能化のための広帯域 PAT プローブの開発に関する研究

研究代表者 戸井 雅和 京都大学大学院医学研究科 外科学講座 乳腺外科学教授

研究要旨

平成21年度の本研究事業の進捗は次の通りである。①広帯域 PAT プローブの製作を開始した。②生体組織の分光解析を開始した。①は PAT プローブの候補技術として、Focus transducerを用いた顕微鏡方式とFabry-Perot型干渉計を用いた光検出方式の2方式を選択し、これらの実証実験を行うための設計・製作を開始した。②は専用の実験系を立ち上げることによって再現性の良い生体組織情報を得るための実験インフラを立ち上げた。この実験系を用いて、生体組織サンプルの分光データ取得に着手した。また血液の酸素飽和度を、PAT技術を用いて評価できる可能性を示した。

本テーマは以下の研究グループで推進しているが、研究代表者の戸井のもとに、互いに連携して広帯域 PAT プローブの開発を行っているため、報告書に関しても総括研究報告書と分担研究報告書に分けることなく、すべてを総括研究報告書としてとりまとめて作成した。

戸井 雅和	京大院医学研究科乳腺外科学教授
椎名 毅	京大院医学研究科人間健康科学系専攻・生体医工学教授
富樫 かおり	京大院医学研究科放射線医学講座(画像診断学・核医学)教授
佐藤 亨	京大院情報学研究科・電磁波計測理論教授
浅尾 恭史	キヤノン(株)・総合R&D本部・医用イメージング第二開発推進プロジェクト主幹研究員

A. 研究目的

本研究は、文部科学省「先端融合イノベーション事業」(京都大学-キヤノン協働研究プロジェクト:CKプロジェクト)の1つとして、取り組んでいる「光超音波マンモグラフィ」の臨床現場への適用を迅速かつ効率的に進める上で必要な、広帯域PATプローブの開発と活用を進めるものである。

乳がん罹患者は全世界で110万人に達し、年々増加傾向にある。日本でも女性のがん罹患の1位は乳がんであるが、日本人の乳がんの好発年齢は40歳代であり、欧米よりも若いという特徴がある。乳がん検診で

はマンモグラフィが普及してきたが、乳腺密度が高い40歳代では精度が低下し、また、被曝の問題から30歳代には適さないとされている。

「光超音波マンモグラフィ」(以下 PAM)は、被曝の心配がなく、また乳腺密度の高い若年層の乳がん診断に適する超音波像との同時計測も可能なため、高齢者だけでなく30~40歳代の若年層の、乳がん診断の飛躍的な精度向上が期待できる。また、形態と機能イメージングの統合を可能とする装置を目指している。これにより例えば腫瘍の新生血管の描出によるがんの

超早期診断や、良悪性の鑑別診断、治療効果の正確な評価が可能となることで、適切な治療法選択につながり、患者のQOLの向上や医療費削減などの経済的効果も期待できる。また、簡便さに加え将来の小型化技術の開発により近くの診療所で受診可能になれば、乳がんの早期診断率も飛躍的に向上し、死亡率低下につながる事が予想される。本手法は、造影剤などを必要としないものであるが、さらに将来は分子プローブの開発により、腫瘍特異的に高コントラストなイメージを得られる可能性があり、更なる高精度な診断が期待できる。

PAM は、これまでの基礎研究(J. Biomed. Opt.9. 1129 (2004)等)で、近赤外光の吸収分布から、がん腫瘍の微細血管増殖の状態や組織性状の違いを捉えることで、早期検出に効果的であるとの見通しを得ている。一方で、各病態と超音響像との詳細な関係は解明されていない。このため、PAMの臨床応用を迅速かつ適切に行うために、各病態と超音響像との関係を明らかにして診断基準を整備するとともに、新規診断情報を提供しうる画期的な医療機器としての有効性を明らかにすることを本研究の目的とする。

B. 研究方法

B-1. 概要

PAM 装置については、京都大学-キャンノン協働研究プロジェクトにおいて、これまで培ってきた高次超音波画像技術と、キャンノンの光イメージング技術を結集して、世界初の全乳房撮影可能なプロトタイプ機を開発し 5年以内の医療機器の薬事申請を目指している。また、この開発を加速するため、先端医療開発特区「イメージングが拓く革新的医療機器創出特区」(研究代表: 平岡真寛)にて早期実用化を図るべく開発を推進している。さらに、平成22年度完成予定の経済産業省「医療機器開発・臨床研究センター」を拠点とし、臨床研究を進める計画になっている。

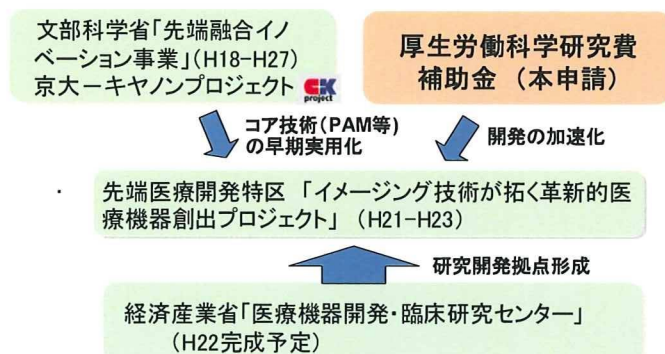


図1 研究スキーム

本研究テーマでは、上記 PAM の実用化を更に加速するために、PAM で得られた画像の臨床的価値を明らかにするための診断基準の整備を行う。そのための手段として高解像 PAT プローブの開発を行い、血管像を詳細に観測するための装置をPAMとは別に開発する。

すなわちPAMではがん部位で血管が集簇している領域が高コントラストとして描出されることを利用して、全乳房範囲でのがんの分布を撮影するため、解像度よりもむしろ十分な診断深度の確保を優先させている。このため現在開発中の PAM 装置単独では空間分解能的に微細血管の詳細な描出には適さない。

そこで本研究では、新生血管など $100 \mu\text{m}$ 以下の微細血管の構造を詳細に捉え、さらにマルチスペクトルの光超音波像を計測できる、広帯域 PAT (Photo Acoustic Tomography)プローブを開発する。このプローブは高解像な像を得るために、PAM装置よりも高周波帯(例えば数十 MHz)の範囲までの超音波が受信可能なものである。この場合、超音波や光の減衰によって体表から深部を見ることは困難であるが、逆に体表近くは詳細に観察することが可能となる。これにより、浅在性の腫瘍に対しては体表から、あるいは術中に患部近くに当てて計測することを想定すれば、高解像な血管イメージングを行うことが可能となる。この広帯域PATプローブにより、詳細な病態とPAMで得られる光超音波像との関係を明らかにすることを計画してい

る。これにより PAM の診断基準の構築と、高機能化に向けて探索的な臨床研究を進め、その早期実用化を図る。

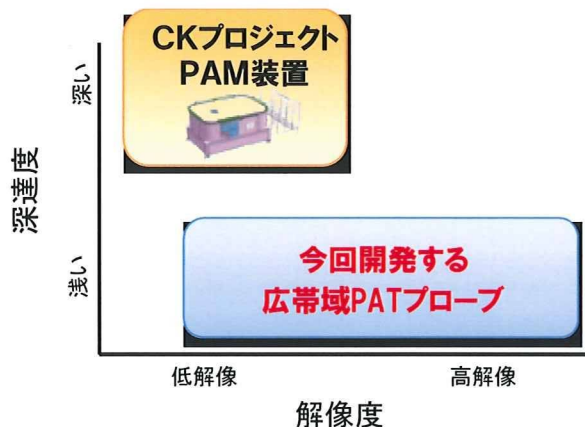


図2 広帯域 PAT プローブの狙い

また本 PAT プローブは詳細な血管像を描出できることから、化学療法等による血管収縮の様子を観測できる。このため、効果的ながん治療に役立つ装置としての臨床応用が期待できる。更に乳腺に限らず、他の診療科に対しても応用できるものと期待できる。

B-2. 研究計画

本研究は下図のロードマップに示すように、

- (1)広帯域 PAT プローブの開発、
- (2)診断基準の整備、
- (3)マルチスペクトルによる高機能化

の3つの課題について取り組む。(1)は、生体医学を専門とする椎名と、装置開発を担当とするキャノンの浅尾が主として担当する。(2)は、乳腺外科を専門とする戸井による臨床評価を中心に、富樫が画像診断学の立場からMRI, PETのマルチモダリティ解析を行う。(3)は椎名、浅尾に加え、電磁波計測が専門の佐藤が広帯域レーダー技術の応用の視点から加わる。実際には、相互に関連しあうので、研究代表者である戸井の統括のもとに、密接な協力して推進する。

年度	H21年度	H22年度	H23年度
研究課題 (申請研究課題)			
広帯域PATプローブの開発	方式の絞り込み	プローブ設計・製作	動物実験 (性能評価と改良)
診断基準の整備		血管新生の研究 (病理組織学的解析)	マルチモダリティ解析 (病態との関連解析)
高機能化		マルチスペクトル計測法の開発 (抽出組織での分光解析)	プローブでの計測値の解析 (動物実験) (臨床研究)
(特区での評価)		プロト機2~反映	試験機への反映
光超音波マンモグラフィの開発	プロト機1 製作	臨床研究 (乳房の部分計測)	プロト機2 製作 臨床研究 (全乳房計測)

図3 研究計画のロードマップ

平成21年度は上記ロードマップに準拠して、①広帯域 PAT プローブの候補技術の絞り込みと、②マルチスペクトル計測法の開発を行った。

また、本研究に並行して進められたスーパー特区の課題「光超音波マンモグラフィのプロト機1の製作」についても参考までに併記する。

B-3. 研究の手段

①の候補技術の選定に関しては、文献情報を中心として情報収集し吟味することによって、高解像 PAT を実現する候補技術を絞り込んだ。

またこの高解像 PAT 技術での評価対象である血管像を、既に確立されている別の手段で把握しておくために病理解析手法を採用し検討した。病理解析の方法として、まずヌードマウスに担がんし、腫瘍径数 mm のがんが成長した後に腫瘍の摘出を行った。摘出したがんは凍結保持して、京都大学大学院医学研究科総合解剖センターにてスライスし、CD31 染色を行った後にデジタル写真撮影した。このデジタルデータのうち、CD31 によって染色された血管部位を定量解析するために、市販の画像処理ソフトである Image Pro Plus を用いて染色部を2値化した。また必要に応じて目視によって血管の数を手動でカウントした。

②のマルチスペクトル計測法に関しては、[1]生体の物性値、特に吸収係数と散乱係数の分光スペクトル情報を得ること、[2]生体にパルス光照射することによ

って得られる光音響信号の解析、の二つの検討を行った。

[1]は、特に本研究においては、主として血管イメージングに着目しているため、ヌードマウスの血液を用いた分光スペクトルを中心に測定を行った。酸化／還元それぞれの血液の物性値を測定するため、ガス置換法を採用し、ヘモグロビンを酸化／還元させて、酸化血／還元血を得た。酸化血を得るためのガスとして空気を用い、還元血を得るためのガスとして窒素もしくは二酸化炭素を用いた。また図4に示す酸素飽和度測定装置 AVOX4000 (ITC 社製)を用いて、ガス置換法による酸素飽和度の定量化を行った。

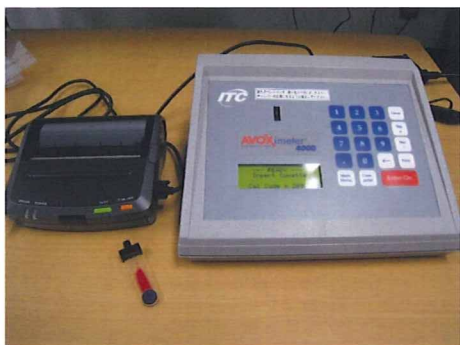


図4 酸素飽和度測定器

こうして得られた酸化血／還元血に関して、専用の石英セルを用い、分光測定器 V-680 (日本分光社製)により反射率と透過率を測定した。これら結果をもとに、逆モンテカルロ計算を行って、血液の吸収係数と散乱係数を算出した。さらに、同様の手法を用いて、血液以外の生体組織についても吸収係数と散乱係数の測定に着手した。

[2]については、任意の波長の光による光音響計測を実施するため、波長可変型ナノ秒パルスレーザーを用いた。光音響信号を発生させるために、エネルギーの大きなパルス光を対象物に照射する必要がある。また、その際、生体深部の情報を得るために、所謂「生体の窓」と称される近赤外領域の光を用いる必要がある。このため、Q スイッチ YAG レーザー (LS-2137、東

京インスツルメンツ社製)を用い、2倍波である 532nm のナノ秒パルス光を励起源としたチタンサファイヤレーザー (LT-2211、東京インスツルメンツ社製)を採用することによって、近赤外領域 (700nm～850nm) の任意の波長において PAT 信号を得た。

血液の PAT 信号を安定に得るためにチューブを保持する専用工具を作製して用いた。また生体組織を安定に測定するために、厚さ 1mm の専用キュベットを用いた。(図5, 6参照)



図5 血液測定のためのチューブ保持治具



図6 ブタの組織を専用キュベットに適用した例

(倫理面への配慮)

動物実験については、必要最小限に留め、動物が苦痛を伴わない実験方法をとるよう配慮した。

C. 研究結果

C-1. 広帯域 PAT プローブの開発

①の広帯域 PAT プローブの候補技術の絞り込みについて、先行する研究グループから提案されている各種方式について比較検討を行った。

論文等の調査の結果、既に実用化されている超音波診断装置をそのままPAT受信装置として用い、レーザー光を照射できるようにした装置を報告している報告群1、PAT 専用最適化された研究システムを構築し報告している報告群2に大別できた。これら報告群を鋭意検討した結果、報告群1は簡便に装置化できるという利点はあるものの、本研究で測定対象とする微細血管を描出している例はなく、我々のPAMプロト機1と同様に血管の集簇度を評価する装置として利用されるものと考えられた。一方、既に微細血管を描出した実績のある報告例では、いずれもPATに最適化された専用システムが用いられた。本研究においてもまずは微細血管描出の実績のある手法を追試し、実用化の際の課題を抽出し、それをもとにして新規で実用に耐えうる構成を導き出す方針とした。

ここで、PAT 専用装置による微細血管像をイメージングした代表的な報告例として、光音響顕微鏡方式(Photo Acoustic Microscopy: 以下、PA-MS方式と称する)と、Fabry-perot 干渉系を超音波センサとして用いた方式(以下、FP方式と称する)が挙げられる。本研究ではこれらをまず追試し、ファントムワークならびに動物実験を通じて、既存技術の課題を抽出することとした。その課題を改善するアイデアをもとに、実用に耐えうるプローブを製作する方針とした。

現在はその方針にしたがい、平成21年度末より装置を構築し始めている。追試の結果、ならびに改善されたプローブ構成は平成22年度報告書に記載するべく検討を進めている。

なお、このうちPA-MS方式はWashington大学を中心に研究が進められており、光をフォーカスすることによって微小な領域に対する高解像な光音響像を確実に得られるというメリットがある反面、測定には多大な時間を要すると考えられる。したがって、この原理をそのまま実用へと応用するためには測定時間の大幅な改善が求められる。ただしこの方式によって得られる像は高解像光音響イメージングのリファレンスになるの

で、本研究の基盤データの蓄積のために用いる予定である。

一方のFP方式はUniversity College Londonの研究グループからの報告例があるが、詳細については追試実験を通じて課題を抽出する必要がある。そのため彼らの論文に従い追試を開始した。この検討結果は平成22年度中旬に出す予定である。

この追試にあたり、現段階で既に課題となっている結果を記載する。FP方式の原理は、ガラス基板上に誘電体反射膜//超音波受信用膜//反射膜//保護膜、という積層構成を採用する。このように積層された素子の保護膜側を生体等に接触させることで、生体から得られた音波によって超音波受信用膜の膜厚変化が生じ、これをガラス基板側から光学的に検知することで超音波を受信することが可能となる。すなわち超音波受信用膜がこの素子を実現するために最も重要となる。本研究では従来の報告例から、パリレンを採用することとし、その成膜で多くの実績があるメーカーにて成膜処理を行った。ところが、成膜の結果、最大20ミクロン径程度の気泡らしきものが混入している様子が観測された。(図7参照)

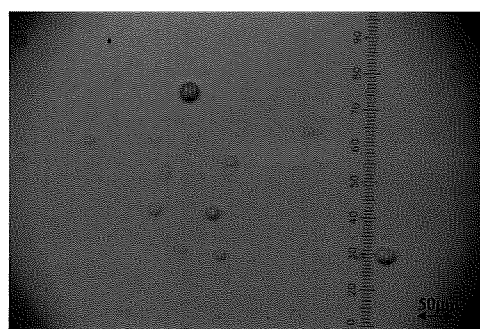


図7 気泡混入の例

今回の第一回目の試作では、気泡が散在している領域、気泡が全くない領域が不規則に存在していた。現在、その発生原因について調査を進めている。またこうした気泡のむらがあったときに超音波受信特性に与える影響について、今後検討を開始する予定である。

次いで、PATプローブで高解像観測する微細血管像が正しくイメージングされているかを判定する手段として、上記B-3で述べた病理解析手法で血管像を評価した。

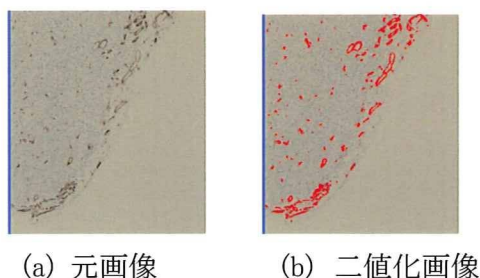


図8 CD31 染色された血管部位の抽出

図8(a)は担がんさせたマウスから腫瘍部のみを取り出し、スライスして CD31 染色し、デジタル写真撮影した画像である。この画像データを市販ソフトである Image Pro Plus を用いて茶色く抽出されている部分のみを抽出するよう条件設定して二値化した。図8(b)は抽出された部分を赤くプロットした例である。このソフトでは、二値化条件が不適切であった場合に、抽出される領域が大きく誤ってしまう懸念がある。そのため、今回用いた条件が妥当かどうかを判定するために、CD31 染色された部位を目視による手作業でカウントし、両者の比較を行った。

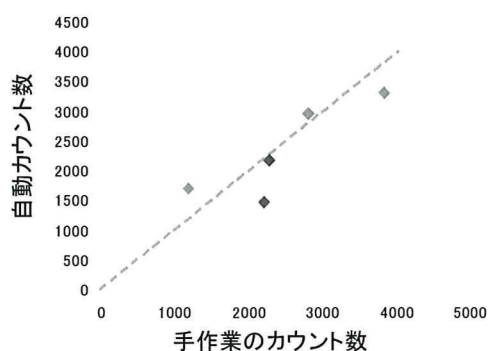


図9 異なる血管数カウントの手法の比較

その結果、若干のばらつきはあるものの、目視による手作業での血管抽出と、今回の条件による自動抽出とはよい相関を示していた。これにより、今回採用した

画像処理による自動抽出条件は妥当と判断した。今後、この手法を用いて血管部を抽出して、高解像プローブの特性評価に活用する予定である。

C-2. マルチスペクトル計測法

②のマルチスペクトル計測法について、本研究にて主として対象としているのは、がん起因する新生血管であるので、まずは血液を中心に計測した。

血液は、動脈血は酸素飽和度が高く、静脈血は酸素飽和度が低い。また、がん部位の血管は低酸素状態であることが知られている。またがん部位の酸素飽和度の高低によって、放射線治療や化学療法における治療効果に違いがあるとの報告例もある。このように血液の酸素飽和度は血管の抽出やがんの悪性度を測る意味でも重要なパラメータである。そこで、この酸素飽和度の測定法の整備と、酸素飽和度を制御した血管ファントムの作製により、マルチスペクトル計測の実証を行った。

実験には、6週齢のヌードマウスの血液(日本エスエルシー社製)を用いた。上記B-3で述べたガス置換法を用いて、マウス血液の酸化/還元を行った。これを図4に示した酸素飽和度測定器を用いて測定し、ガス置換の方法について検討を行った。100%酸素飽和度を示す完全な酸化や、0%酸素飽和度を示す完全な還元の条件を見出すには更なる検討が必要であるが、現段階において、酸化については95%以上、還元については8%以下の血液を安定に得る手法が構築できた。また、適宜これらの血液をブレンドすることによって、中間的な酸素飽和度の血液が得られることを確認できた。

この血液の吸収係数および散乱係数を求めるために、専用の石英セル中に血液を入れ、波長を変化させながら透過率及び反射率を測定した。その結果を元に、逆モンテカルロ計算による解析を行って、吸収係数と散乱係数を求めた。

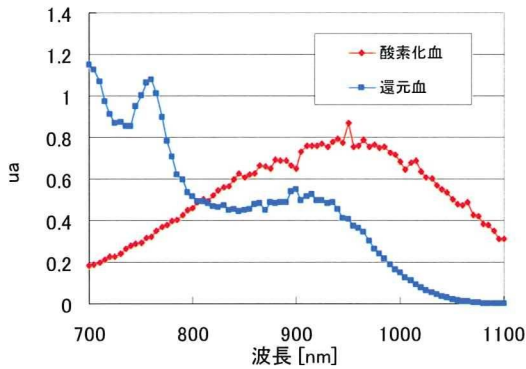


図10 実験によって求めた吸収係数の波長依存性 (赤:酸化血、青:還元血)

結果を図10に示す。文献等で報告されている吸収係数の波長依存性と概ね一致する結果が得られた。これにより、本研究の基礎となる、任意の酸素飽和度を有する血液ファントムを作製する準備を整えることができた。なおヒトの乳がん組織について、同様の測定系を用いて物性値を評価することを計画しており、倫理委員会申請は既に承認済みである。被験者の準備が整い次第、測定を開始する予定である。

次いで、光音響に関するマルチスペクトル測定の検討を行った。光音響技術を用いてマルチスペクトル計測を行って、生体の物性値、特に本研究で着目している酸素飽和度を正しく求めるためには、まずは評価系のリニアリティーを確保することが重要である。すなわち、血液の酸素飽和度(sO_2)を求める場合には、次式を用いればよいことが知られている。

$$sO_2 = \frac{-\frac{\mu_a(\lambda_1)}{\mu_a(\lambda_2)} \cdot \mu_{Hb}(\lambda_2) + \mu_{Hb}(\lambda_1)}{-\frac{\mu_a(\lambda_1)}{\mu_a(\lambda_2)} \cdot \{\mu_{Hb}(\lambda_2) - \mu_{HbO_2}(\lambda_2)\} + \mu_{Hb}(\lambda_1) - \mu_{HbO_2}(\lambda_1)} \quad \dots [1]$$

ここで、 $\mu_{HbO_2}(\lambda)$ および $\mu_{Hb}(\lambda)$ は、波長 λ における酸化ヘモグロビンの吸収係数および還元ヘモグロビンの吸収係数を表している。これは事前の測定からわかっている値である。したがって、光音響技術を用いて、

$\mu_a(\lambda_1)$ の値を求めることができれば、その血液の酸素飽和度

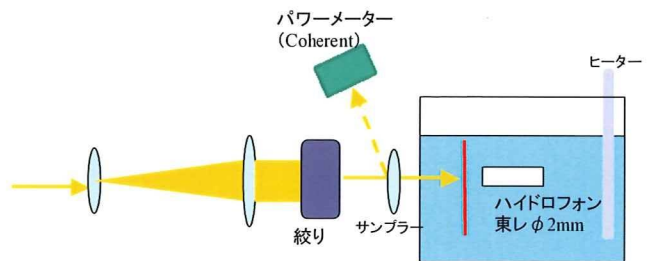
を求めることが可能となる。この値は波長 λ_1 と λ_2 における吸収係数の比であるため、血液の酸素飽和度を求めるためには、必ずしも吸収係数の絶対値を求めることが必須ではないことがわかる。ただし、測定系のリニアリティーが崩れていると、誤った結果が導かれる。

上記の理由から、本研究を開始するにあたり、測定系のリニアリティーの検証を行った。ここでは散乱係数を血液に近似させ、吸収係数を任意の値とするよう、散乱体としてイントラリピッド1%水溶液を用い、これに Alexa Fluor 750 (ライフテクノロジー社製) を任意の量をブレンドして吸収係数を制御した。

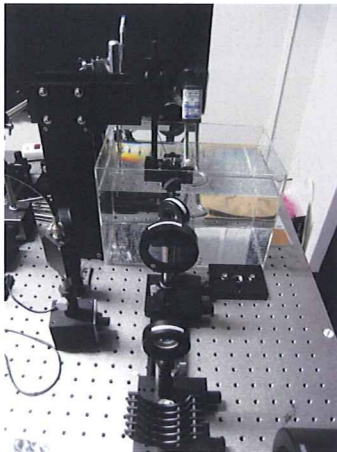


図11 吸収体の濃度を変化させた評価用サンプル

図11は希釈した Alexa Fluor 750 であり、左のほうが高い濃度のサンプルである。これらサンプルについて上述の血液の場合と同様の手法を用いて、逆モンテカルロ計算により吸収係数を求めた。



(a) 実験系を表す模式図



(b) 実験系の写真

図12 PA 信号強度を評価する実験系

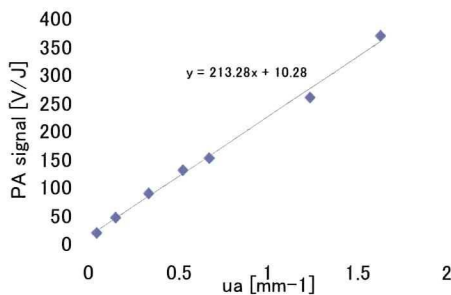
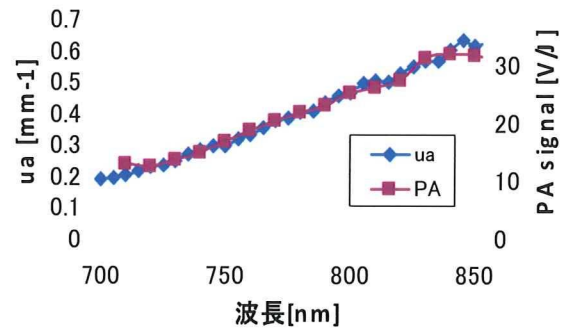


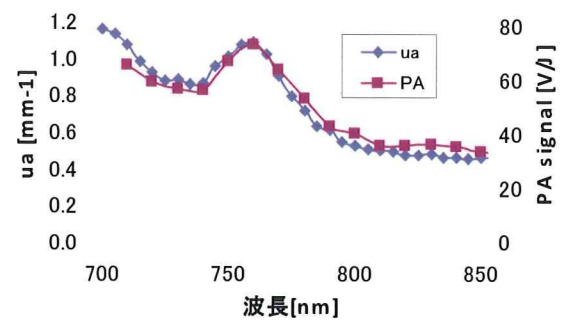
図13 吸収係数と光音響信号強度の相関

次いで、これらのサンプルをB-3で述べた専用保持治具を用いて、図12に示す実験系によって光音響信号強度を測定した。結果を図13に示す。この結果から、吸収係数と PA 信号強度にはニアリティーが確保できていることが確認できた。特に近赤外の血液の吸収係数である 1mm^{-1} 以下の範囲内では問題なくニアリティーが確保されているため、本研究で用いる装置系によって酸素飽和度を正しく求めることができることが示された。

次いで、本測定系を用いて血液の PA 信号強度を測定した。



(a) 酸化血の PA 信号強度



(b) 還元血の PA 信号強度

図14 PA 信号強度と吸収係数との比較

波長を変化させて PA 信号強度を測定し、これと吸収係数の波長依存性とを重ねたグラフを図13に示す。これにより、PA 信号強度は吸収係数に比例する結果を得ることができた。つまり、一般に光音響信号強度 P は、理論的に、

$$P = \Gamma \cdot \mu_a \cdot \Phi \quad \dots [2]$$

で表されることが知られている。ここで、 Φ は光フルエンス、 Γ はグリューナイズェン係数と称される比例係数である。今回の実験により、この理論式が正しく実験で再現されることが実証された。

次いで、これと同一の実験系を用いて、血液ファントムの PAT 像の測定を行った。用いた血液ファントムを図15に示す。

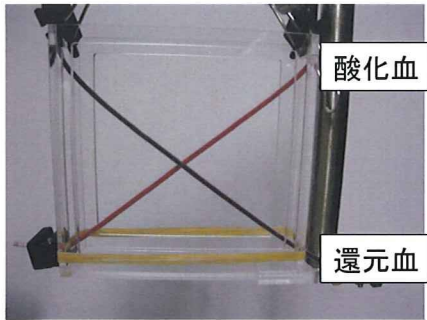
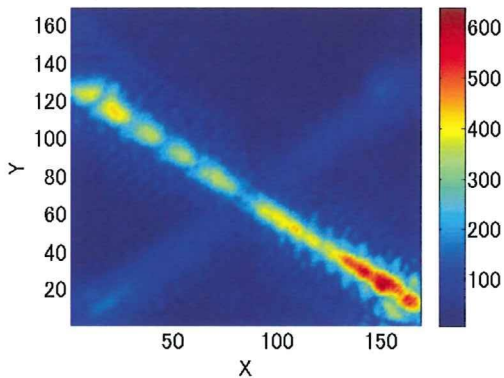


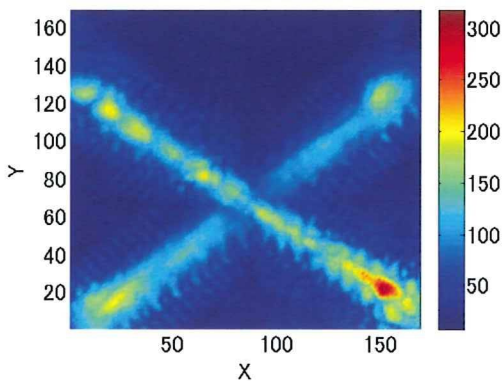
図14 血液ファントム

図15に示すように、酸化血と還元血それぞれを 1mm Φ のポリエチレンチューブに入れ、対角線上に保持した。このとき用いた血液の酸素飽和度はそれぞれ 98.6%、6.7%であった。

このファントムをxyスキャンして各位置での PA 信号を取得し、画像再構成することによって PAT 画像を得た。



(a) 波長 756nm での PAT 像



(b) 波長 797nm での PAT 像

図16 波長を変化させたときの PAT 像

図16に2つの波長での PAT 像を示す。波長を変化させることによって、特に酸化血のコントラストが顕著に変化している。次いで、これらの画像と式[1]を用いることによって、血液ファントムの酸素飽和度を画像化した。

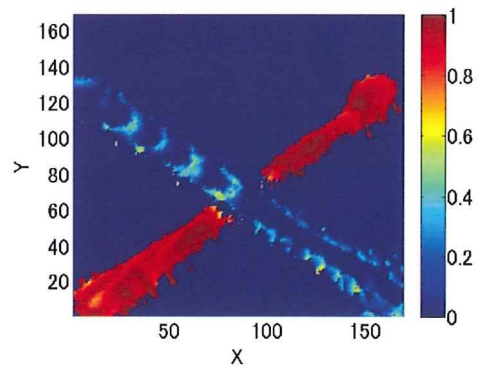


図17 血液ファントムの酸素飽和度

図17に血液ファントムの酸素飽和度をイメージングした結果を示す。多少のむらがあり、改善の余地は残されているが、複数の波長を用いたマルチスペクトル PAT 技術を用いることによって、高い酸素飽和度の血液と、低い酸素飽和度の血液とを画像化することが可能であることが示された。またこのイメージングの結果は、概ね酸素飽和度測定器によって得られた酸素飽和度の値を反映しており、マルチスペクトル PAT 技術によって、酸素飽和度を定量評価できる可能性が示された。

また生体組織の PA 信号強度についても検討を開始している。そこでまずはブタ組織の PA 信号強度の測定を行った。生体組織の測定において実験当初は再現性を得ることが難しかったが、図6に示した専用キュベットを採用することによって安定した結果が得られるようになった。これを用い、ブタ組織の PA 信号強度を測定した結果、

(肝臓) > (筋組織) > (脂肪組織)

の順で強い信号強度が得られることがわかった。

また、図18に示すように、それぞれの組織の温度依存性を測定したところ、肝組織において顕著な温度依存性が観測されるという興味深い結果が得られた。それに対し、筋組織および脂肪組織ではほとんど温度依存性は観測されなかった。ヒトの体温である37°C ± 1.5°C程度を想定すると、肝組織の信号強度の変化量は数パーセントの差異であり、PAT 像の測定に与える影響は軽微である可能性もあるが、血液量との相関があるとすれば重要な知見であるとも考えられるため、詳細は今後検討し解析する予定である。

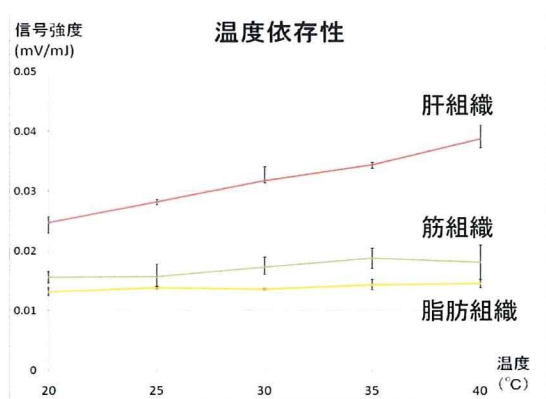


図18 各組織のPA信号強度の温度依存性

C-3. PAMプロト機1開発

スーパー特区の課題として開発を進めている光超音波マンモグラフィのプロト機開発は、キヤノン株式会社下丸子事業所にてプロト機1の開発を完成させ、京都大学附属病院第二臨床研究棟に移設した。京都大学医の倫理委員会並びにキヤノン株式会社生命倫理委員会の承認を受け、臨床研究を行うための準備を完了させた。平成22年度前半から臨床研究を開始する予定である。特区の課題であるので本報告書にはこれまで得られたファントムワーク等の詳細結果は記載しないが、今後、本プロト機1を用いて乳がん像を取得

し、これの診断基準の策定は本研究を通じて行う予定であるので、平成22年度以降の報告書にはPAMプロト機1を用いた画像等についても報告する予定である。

D. 考察

①の広帯域PATプローブの開発において、高解像PA技術の開発を開始した。この検討結果はまだ不十分であるので今は考察できる段階ではない。ただし、現在パリレン膜を成膜しただけの進捗状況であるが、既に当初想定していなかった気泡混入という課題が発生している。仮に今後成膜プロセス確立に時間を要すれば計画遅延の懸念がある。これより先、均一成膜プロセスを確立することはもちろん継続すべき開発課題であるが、こうした不均一があったとしてもそれを補正して正しい像を得る手法の確立も必要になると考えられる。

②のマルチスペクトル計測は、複数の波長によるPAT像から酸素飽和度を導出する手法を確立した。この手法自体は新規なものではないが、本研究を進めるにあたり我々の実験系にて実証できたことに意義があると考えられる。今後は同様の手法を用いて、開発するプローブについても常にリニアリティー等の基本性能をチェックしながら開発を進める予定である。

また、PAMプロト機開発は臨床研究の準備が整ったが、今後乳がん診断結果が得られれば、他のモダリティとの比較や、手術によって摘出された病理組織との対比を行うことによってPAM画像の考察を行い、診断基準を確立する予定である。また①のPATプローブが完成すれば、病理組織を使用する代わりにin vivoで詳細な血管像との対比が可能となるので、より精度の高い診断基準が確立できると期待できる。

E. 結論

平成21年度後半より開始した本研究テーマは、まだスタートしたばかりであり、画期的な成果はまだ実現できていない。平成21年度はこの研究を推進するためのインフラを構築したことが成果といえる。

今後研究を推進し、高精細な PAT プローブ技術を実用化する計画であるが、当初予測しなかった課題が既に発生しているため、今後はより効率的に研究を進め、加速することが重要になる。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) Shotaro Kanao, Tomohisa Okada, Kazuna Takeda, Takeshi Kubo, Shigeaki Umeoka, Kaori Togashi. Differentiating Granulomatous Lobular Mastitis from Breast Cancer at MRI: Value of Diffusion Weighted Imaging. AOCR (Asian Oceanian Congress of Radiology) 2010. March 2010 Taipei

2) 金尾昌太郎 岡田知久 武田和奈 久保武 梅岡成章 富樫かおり 「3.0T MRI を用いた乳癌初期全身療法の効果判定」 第 69 回日本医学放射線学会総会 2010 年 4 月 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

