

光音響イメージングにおける高分子圧電センサを用いた信号検出法及び背景信号抑制法に関する検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2019-07-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平沢, 壮 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10291/20262

2018年度 理工学研究科

博士学位請求論文（要旨）

光音響イメージングにおける高分子圧電センサを用いた信号検出法 及び背景信号抑制法に関する検討

平沢 壮

1 問題意識と目的

医療の現場においては手術室や処置室でリアルタイムに病変をイメージングする手法に対するニーズがある。例として、がんの外科手術では、病変を残さず切除することと、切除範囲を最小限とすることが要求されており、これらの要求を満たすためには病変の位置や広がりや手術中に正確に把握する必要がある。光や超音波を利用したイメージング技術は、装置を可搬にできる点でこれらのニーズにおいて優位であり、据付型の全身イメージング技術とは用途に応じて使い分けられる。

光イメージング技術では、光による多様な作用（吸収、散乱、蛍光発生など）を利用して生体情報を得る。特に、蛍光イメージングでは、光を吸収すると蛍光を発生する化合物を選択的に撮像できる。蛍光を発生する化合物を造影剤として血管内に投与し、造影剤が発生する蛍光を観測する血管造影イメージングが臨床で使用されている。また、腫瘍等の病態に直接関連する分子に結合する抗体等で修飾した分子標的造影剤が研究されており、微小腫瘍検出の可能性が動物実験により示されている。一方で、生体による光散乱の影響により撮像可能深度に制約がある。

超音波イメージング技術では、観測対象に超音波を入射してその反射波を観測し、観測対象内部の形態的な情報を撮像する。超音波は光と比較して生体内での散乱度合が2-3桁小さいため、光イメージング技術よりも深部の撮像が可能である。既にかん外科手術中の腫瘍検出に使用されているが、腫瘍辺縁の描出や微小腫瘍の検出に制約がある。

光音響イメージング技術では、光音響現象により発生する超音波（光音響信号）を観測し、生体内部の光吸収体（光を吸収する物質）を撮像する。光音響現象は、パルス状の励起光を吸収した光吸収体が、熱弾性過程を経て光音響信号を発生する現象であり、光音響信号の強度は、光吸収体に到達する励起光の強度（フルエンス）と、光吸収体の光の吸収度合（吸光度）の積である光吸収量に比例する。可視から近赤外の波長域においては、血液に多く含まれるヘモグロビンの吸光度が大きいため、この波長域の励起光の使用により血液を造影剤なしで撮像できる。光音響イメージングで得られる血液分布の情報と、腫瘍などの病変に由来する血液分布の異常とを関連付けて病変を診断する臨床研究が実施されている。しかし、血液分布の異常は病変以外の要因にも由来するため、病変特異的な血液分布の異常を見出す必要のあることが指摘されている。

光音響イメージングにより分子標的造影剤を撮像できれば、生体内部の微小腫瘍の検出が可能となり、外科手術時のガイドをはじめとする幅広い医療ニーズに対応可能となる。一方で、生体内部の微小腫瘍に集積した分子標的造影剤を光音響イメージングにより描出するためには、下記2点の課題を解決する必要がある。

(1) 光音響信号検出の高感度化

微小腫瘍に集積した分子標的造影剤が発生する光音響信号の強度は、分子標的造影剤の吸光度と、微小腫瘍に到達する光強度に比例する。吸光度は、分子標的造影剤の投与量と集積効率に制約される。光強度は、体表面に照射された励起光が生体内部の微小腫瘍まで伝播する過程で体表面からの深度に

応じて減衰する。これらの要因により、生体内部の微小腫瘍に集積した分子標的造影剤が発生する光音響信号は低強度となるため、高感度に検出する必要がある。

(2) 背景信号（ヘモグロビン等の生体由来の光吸収体が発生する光音響信号）の抑制

ヘモグロビン等の生体由来の光吸収体は、幅広い波長の光に対して高い吸光度を示すため、分子標的造影剤の吸収波長を励起波長として光音響信号を観測すると、分子標的造影剤に由来する光音響信号（目的信号）と背景信号の両方が検出される。目的信号の検出のためには、背景信号を目的信号よりも低強度に抑制する必要がある。

本研究では、上記2点の課題を解決することにより、光音響イメージングによる分子標的造影剤の撮像を可能とし、超音波イメージングによる検出に制約がある径1・3 mmの微小腫瘍を検出可能とすることを目的とした。

2 構成及び各章の要約

本論文は、第1章 概要、第2章 背景及び目的、第3章 方法、第4章 結果、第5章 考察、第6章 結論の全6章で構成した。各章において、(1)光音響信号検出の高感度化のための「① 超音波の検出周波数に関する検討」と、(2)背景信号の抑制のための「② スペクトル微分を用いた背景信号抑制」に関して記述した。

第2章では本研究の背景及び目的について記述した。

①超音波の検出周波数に関する検討

分子標的造影剤が集積した腫瘍が発生する光音響信号を高感度に検出するために、超音波の検出周波数について検討した。先行研究では圧電セラミック製の超音波センサが用いられており、これらのセンサは中心周波数で強いピークを示す周波数-感度特性を有する。中心周波数が高周波数の場合、生体内での減衰率が大きいため撮像可能深度は浅いが、収束性が高いため高空間分解能での計測が可能である。従来は上記に基づき、観測部位の深度に応じて中心周波数が設定されてきた。本研究では光音響信号の周波数特性に着目して超音波センサの周波数-感度特性を検討することで感度の改善を試みた。

②スペクトル微分を用いた背景信号抑制

ヘモグロビンなどの生体由来の光吸収体と分子標的造影剤とで、吸光度の波長依存性（光吸収スペクトル）がそれぞれ異なることを利用し、分光的に分離する手法について検討した。この手法では、観測対象に照射する励起光の波長を変えて順次光音響信号を取得し、励起光波長に対する依存性（光音響スペクトル）を計測する。光音響スペクトルと、生体由来の光吸収体及び分子標的造影剤の光吸収スペクトルとを比較し、目的信号と背景信号とを弁別する。これまでに、光音響スペクトルを生体由来の光吸収体及び分子標的造影剤の光吸収スペクトルを用いて重回帰分析するスペクトルフィッティング法が適用されているが、目的信号に対する選択性に課題がある。本研究では、分子標的造影剤の光吸収スペクトルが特定の波長に吸収ピークを有することに着目した背景信号分離法を検討することで、目的信号に対する選択性の改善を試みた。

第3章では本研究の方法について記述した。

①超音波の検出周波数に関する検討

分子標的造影剤が集積した腫瘍が発生する光音響信号の周波数特性を分析するために実施したシミュレーション及び実験の方法について記述した。光音響信号の検出に用いる超音波センサの周波数-感度特性及び空間-感度特性を評価する方法について記述した。

②スペクトル微分を用いた背景信号抑制

分子標的造影剤の光吸収スペクトルは特定の波長に吸収ピークを示すことに着目し、光音響スペクトルから分子標的造影剤の吸収ピーク波長に強度ピークを有する信号成分を、スペクトル微分により抽出するスペクトル微分法について記述した。また、スペクトル微分処理に用いる Savitzky-Golay フィル

タの特性を、撮像対象の分子標的造影剤に合わせて最適化する方法について記述した。

第4章では本研究の結果について記述した。

①超音波の検出周波数に関する検討

径1–3 mmの微小腫瘍に集積した分子標的造影剤が発生する光音響信号の周波数を分析し、先行研究で使用される超音波センサでは観測困難な2.5 MHz以下の周波数に高強度の信号成分が含まれることを見出した。そこで、広い周波数帯の信号を検出可能な高分子圧電センサを作成・評価し、2.5 MHz以下の周波数帯の光音響信号を効率よく検出可能なことを示した。この高分子圧電センサを備える光音響イメージング装置により、微小腫瘍に集積した分子標的造影剤の経皮的な検出を想定した生体模擬ファントムを撮像し、信号検出感度を評価した。この結果、2.5 MHz以下の周波数成分を検出することで、微小腫瘍に集積した分子標的造影剤に対する感度を2倍以上に改善できることを実証した。

②スペクトル微分を用いた背景信号抑制

スペクトル微分法とスペクトルフィッティング法とでの背景信号抑制効果を比較するために、微小腫瘍に集積した分子標的造影剤の経皮的な検出を想定した生体模擬ファントムを撮像し、両手法の適用前後での目的信号に対する背景信号の強度を評価した。この結果、スペクトル微分法はスペクトルフィッティング法よりも高効率に背景信号を抑制できることを実証した。

さらに、マウスの皮下腫瘍内に投与した造影剤を撮像する実験を実施し、スペクトル微分法により、生体組織に由来する背景信号を抑制でき、造影剤の撮像が可能であることを実証した。

第5章では、第4章で得られた結果を基に考察した内容について記述した。

癌のリンパ節転移の有無の診断への適用可能性について考察した。既に臨床応用されている蛍光血管造影剤の投与量と、分子標的造影剤の腫瘍への平均的な集積効率とから、分子標的造影剤の吸光度を 2.2 cm^{-1} と仮定し、リンパ節内の腫瘍の検出可否について検討した。

超音波の検出周波数に関する検討による感度改善の結果、吸収ピーク波長が650 nmの分子標的造影剤が吸光度 2.2 cm^{-1} となる濃度で腫瘍に集積した場合の撮像可能深度は6.4 mmであった。リンパ節の大きさが直径10 mm前後であるため、リンパ節の計測面から半分以上の深度までを撮像可能であり、表面と裏面からそれぞれ観察することで全体の探索が可能と考えられることを示した。

スペクトル微分の適用により目的信号に対する選択性を改善した結果、吸収ピーク波長が650 nmの分子標的造影剤において目的信号が背景信号よりも高強度となる吸光度の下限は 0.579 cm^{-1} であり、分子標的造影剤の吸光度が 2.2 cm^{-1} の場合に撮像可能と考えられることを示した。

第6章では、本研究により得られた成果を総括した。

本研究では、光音響イメージングにより腫瘍に集積した分子標的造影剤を撮像する目的において課題となる、分子標的造影剤に対する検出感度と、分子標的造影剤に対する選択性を改善する手法を検討した。超音波の検出周波数について検討した結果、分子標的造影剤に対する検出感度を2倍以上に改善した。スペクトル微分を用いた背景信号抑制法を適用した結果、従来法と比較して高効率に背景信号を抑制できることを示した。これらの結果より、癌のリンパ節転移の有無の診断に必要な検出感度及び選択性が得られることを示した。