

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 位相差X線CT法による先天性心疾患を有する心大血管の微細構造の研究
(英語) Analysis for cardiovascular microstructure of congenital heart disease using X-ray phase-contrast tomography

研究開発担当者 (日本語) 国立成育医療研究センター 心臓血管外科 医長 金子幸裕
所属 役職 氏名： (英語) Director, Yukihiro Kaneko, Division of Cardiovascular Surgery, National Center for Child Health and Development.

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

心臓の微細組織解剖を明らかにすることは先天性心疾患を理解するために必須であり、特に複雑心奇形においては、その稀少性から非破壊で標本に加工を施すことなくそれらを明らかにすることが望まれる。過去には病理組織学的方法などにより、研究されてきたが、未だ明らかになっていない組織解剖学的な部分が存在する。それらを解明するために非破壊で心大血管内の組織学的構造を解明する方法として、SPring-8 で施行される「位相差 X 線 CT」が有効である。本研究では、そのような先天性心疾患における心臓の刺激伝導系や血管の組織学的構造など心内微細組織解剖を明らか

にすることを目的としている。

剖検摘出心臓を使用して正常構造心臓における刺激伝導系の走行の可視化を行った。撮影された画像から 3D 画像解析ソフト(Image J, Amira, drishti)を使用して、明瞭な刺激伝導系の描出を行う。はじめに正常構造心の刺激伝導系の描出を行い、過去に行われた病理組織学的方法と対比し、位相差 X 線描出された構造物が刺激伝導系に相違ないことを確認した。今年度は心室中隔欠損症、房室中隔欠損症にその手法を応用し、刺激伝導系の描出を行った。画像解析ソフトにより直感的な 3次元再構築を行った。今後は、修正大血管転位症、単心室症などより複雑な先天性心疾患の刺激伝導系を明らかにする予定である。さらに、得られた画像データを疾患ごとの膨大な組織解剖ライブラリーとしてデータベース化して広く公開し、日常臨床の一助となるべく社会に貢献できると考える。

また、大動脈縮窄症などの手術の際に切除された検体を使用して、動脈管組織の特性を解明する研究を位相差 X 線 CT を用いて進めている。動脈管組織の進展範囲が内膜と中膜で異なることを報告した。

Structural examination of human heart specimens at the microscopic level is a prerequisite for understanding congenital heart diseases. It is desirable not to destroy or alter the properties of such specimens because of their scarcity. However, many of the currently available imaging techniques either destroy the specimen through sectioning or alter the chemical and mechanical properties of the specimen through staining and contrast agent injection. As a result, subsequent studies may not be possible. X-ray phase-contrast tomography is an imaging modality for biological soft tissues that does not destroy or alter the properties of the specimen. The aim of this study is analysis for cardiovascular microstructure of congenital heart disease using X-ray phase-contrast tomography.

At first, we showed that X-ray phase-contrast tomography allowed 3D visualization of the AV conduction axis within intact human hearts obtained by autopsy. We validated the findings by comparison to histopathological evaluation of the same hearts. On X-ray phase-contrast tomography images, the AV conduction axis is visible as a serially traceable low-density structure within a surrounding high density sheath correlated with fibrous tissue. After that we applied this method for sick heart specimens, ventricular septal defect and atrioventricular septal defect, and showed the conduction system. In the next year, we will examine specimens of rare congenital heart diseases, for example, congenital corrected transposition of the great arteries and single ventricle etc. In the future, we should be able to establish an archive of educational and informative image collections of normal structures, common diseases, and rare cardiac anomalies for entire countries. This approach will provide powerful new insights that may lead to better operative and other therapeutic procedures for most congenital heart diseases that involve the indeterminate spatial anatomy of the cardiac conduction systems.

We also examined a specific characteristic of ductus arteriosus using X-ray phase-contrast tomography. In this study, the contrast resolution of X-ray phase-contrast tomography images was comparable with that obtained in histologic assessments with EVG staining. From the 3D images, the ductal intima spread more distally and laterally than the ductal media, especially on the inner curvature.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 4件）

1. Kaneko Y, Shinohara G, Hoshino M, et al. Intact Imaging of Human Heart Structure Using X-ray Phase-Contrast Tomography. *Pediatr Cardiol*. 2017 Feb;38(2):390-393.
2. Shinohara G, Morita K, Hoshino M, et al. Three Dimensional Visualization of Human Cardiac Conduction Tissue in Whole Heart Specimens by High-Resolution Phase-Contrast CT Imaging Using Synchrotron Radiation. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016 Nov;7(6):700-705.
3. Iwaki R, Matsuhisa H, Hoshino M, et al. Three-dimensional evaluation of ductal tissue in coarctation of the aorta using X-ray phase-contrast tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Nov;152(5):1454-1456.
4. Tsukube T, Yagi N, Hoshino M, et al. Impact of synchrotron radiation-based X-ray phase-contrast tomography on understanding various cardiovascular surgical pathologies. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Oct;63(10):590-2.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. プロスタグランディン長期投与が動脈管に及ぼす組織的変化の検討、口頭、岩城隆馬、東京、2016/7/6、国内
2. 放射光を用いた位相差X線CTによる whole heart 標本におけるヒト心臓刺激伝導系の可視化、口頭、篠原玄、東京、2016/7/6、国内
3. 放射光を用いた位相差 X 線 CT による剖検心標本でのヒト心臓刺激伝導系の 3 次元的可視化、口頭、篠原玄、東京、2017/3/1、国内
4. 位相差 X 線 CT 法による心室中隔欠損症の刺激伝導系の走行経路、口頭、森下寛之、東京、2017/3/1、国内
5. プロスタグランディン(PGE1)製剤の長期投与が動脈管に及ぼす組織的変化の検討、口頭、岩城隆馬、東京、2017/3/1、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願