

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) 医療機器開発推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 治験開始にむけた前立腺癌に適用する光音響画像診断技術開発  
(英語) Development of photoacoustic medical imaging system for diagnosis of prostate cancer toward start of clinical trials

研究開発担当者 (日本語) 防衛医科大学校 医用工学講座 教授 石原美弥  
所属 役職 氏名：(英語) Miya Ishihara, Professor, Department of Medical Engineering,  
National Defense Medical College

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) 治験に向けた光音響画像化技術の開発  
開発課題名：(英語) Development of photoacoustic imaging technology toward start of clinical trials

研究開発分担者 (日本語) 防衛医科大学校 医用工学講座 教授 石原美弥  
所属 役職 氏名：(英語) Miya Ishihara, Professor, Department of Medical Engineering,  
National Defense Medical College

分担研究 (日本語) 光音響画像による前立腺癌局在診断の有用性検証  
開発課題名：(英語) Feasibility study of photoacoustic imaging system for detection of prostate cancer

研究開発分担者 (日本語) 防衛医科大学校 泌尿器科学講座 講師 堀口 明男  
所属 役職 氏名：(英語) Akio Horiguchi, Senior Lecturer, Department of Urology,  
National Defense Medical College

分担研究 (日本語) 光音響画像と MRI との相補性検証  
開発課題名：(英語) Comparison study of photoacoustic imaging and MRI

研究開発分担者 (日本語) 防衛医科大学校 放射線医学講座 教授 新本 弘  
所属 役職 氏名 : (英 語) Hiroshi Shinmoto, Professor, Department of Radiology,  
National Defense Medical College

分担研究 (日本語) 光音響画像と組織学的悪性度との相関検証  
開発課題名 : (英 語) Comparison study of photoacoustic imaging and histological grade

研究開発分担者 (日本語) 防衛医科大学校 病態病理学講座 教授 津田 均  
所属 役職 氏名 : (英 語) Hitoshi Tsuda, Professor, Department of Basic Pathology,  
National Defense Medical College

分担研究 (日本語) 光音響画像と超音波画像との比較検証  
開発課題名 : (英 語) Comparison study of photoacoustic imaging and ultrasonogram

研究開発分担者 (日本語) 防衛医科大学校 泌尿器科学講座 教授 浅野 友彦  
所属 役職 氏名 : (英 語) Tomohiko Asano, Professor, Department of Urology,  
National Defense Medical College

分担研究 (日本語) 光音響画像装置の非臨床試験  
開発課題名 : (英 語) Nonclinical study of photoacoustic medical imaging system

研究開発分担者 (日本語) 富士フイルム株式会社 R&D 統括本部 メディカルシステム開発センター  
研究マネージャー 和田隆亜  
所属 役職 氏名 : (英 語) Takatugu Wada, Research Manager,  
Medical Systems Research & Development Center,  
FUJIFILM Corporation

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

前立腺特異抗原 (PSA) を用いたスクリーニングで前立腺癌が疑われた場合、生検による組織学的診断が不可欠である。経直腸的超音波断層法(transrectal ultrasonography:TRUS)は、非侵襲性および即時性という利点から生検のガイドとして最も頻用されている。しかし、TRUS は組織分解能が低いため、病巣を的確に画像化できているとは言い難く、癌の見逃しが頻発し、再生検を余儀なくされる症例が一定数ある。

光と超音波を用いた光音響イメージングは、光音響画像化技術は超音波断層法と同様の方法で、非侵襲的に造影剤を使用することなく、生体深部の微細な血管網を可視化できる。前立腺癌における微小血管分布は周囲の正常組織と異なるため、光音響画像により両者を識別し得る。我々は既に神経温存前立腺全摘術への臨床応用を念頭に臨床研究を実施し、前立腺周囲の微小血管ネットワークをランドマークとした神経血管束の画像化に成功している。

本研究では経直腸的観察が可能で、超音波画像と光音響画像、ドプラー画像が重畳できる小型光音響画像診断装置を開発し、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て、医師主体の探索的臨床研究を実施した。具体的には、臨床的に前立腺癌が疑われて前立腺生検を行った症例を対象に経直腸的プローブを用いて前立腺組織の光音響画像の撮像を行ない、事前に撮像された前立腺 MRI 像、超音波ドプラー画像、生検検体や全摘標本の病理組織学的所見との関連を検討する観察研究である。昨年度の PMDA の指摘により、前立腺生検前に骨盤 multiparametric MRI が撮影された症例のみを対象とした。

同意を得られた前立腺生検症例を対象に前立腺横断面を精囊から前立腺尖部にかけて順次スキャンして光音響画像を動画で取得した。光音響画像取得後、通常の TRUS ガイド下で定型的に前立腺生検を施行した。取得した光音響画像を解析したところ、特徴的な光音響信号パターンが得られた部位と癌の局在が一致し、前立腺癌に特徴的な所見である可能性が示された。この観察研究の結果をふまえて、光音響経直腸プローブ用の生検アタッチメントを独自に開発し、光音響画像併用 TRUS ガイド下生検の有用性に関する前向き臨床試験を開始した。本試験の解析を進めことで真の診断精度明らかにしていく。

Transrectal ultrasonography (TRUS) -guided prostate biopsy is mandatory for histological diagnosis in patients with elevated serum PSA (prostate-specific antigen), but its diagnostic accuracy is not satisfactory, therefore, considerable number of patients is forced to have unnecessary repeated biopsy.

Photoacoustic imaging (PAI), a noninvasive imaging modality using both optical and ultrasonic waves, enables one to visualize microvasculature deep in tissue without using contrast agents. Because angiogenesis is one of the hallmarks of cancer and differences in microvascular structure between cancer and normal tissue are key factors in cancer detection, we examined the feasibility of using PAI to detect prostate cancer.

We developed a PAI system equipped with an original transrectal (TRUS) -type PA probe consisting of micro-convex array transducer with optical illumination system provided co-registered PA, ultrasound image and Doppler image. We had previously shown can be used to locate the microvascular complex in the neurovascular bundle intraoperatively during radical prostatectomy. With the approval of our institutional review board, PAIs were obtained on merged transverse ultrasound imaging of the prostate from base to apex and recorded in movie. These imaging procedures were followed by transrectal systemic biopsies under TRUS guidance. The prostate was subdivided into 6 areas (base, body, and apex in both lobes) on transverse view, and in each patient a representative PAI finding and its detected area were evaluated. Obtained prostate biopsy cores by transrectal systemic biopsies under TRUS guidance were stained with HE staining and anti-CD34 antibodies as a marker of endothelium of the blood vessel in order to find a pattern of map of small vessel network, which allows for imaging-based identification of prostate cancer. We analyzed the association of PA signal patterns, cancer location by MRI study, and pathological diagnosis with CD 34 stains as prospective intervention study. From the results of analyses by a number of persons, circular and weak signals were suggestive of high grade prostate cancer on PAI. PAI could be a novel and attractive modality for detecting prostate cancer and would be helpful for targeted biopsy.

In order to demonstrated TRUS-merged-with-PAI guided targeted biopsy combined with standard biopsy for capturing the clinically significant tumors, we developed a puncture needle guide

attachment for the original TRUS-type PA probe. We set primary outcomes of a new prospective intervention study to assess the positive predictive value of PAI-guided prostate biopsy in detecting prostate cancer. With the approval of our institutional review board, the new prospective intervention study was started that patterns of PAI and their location are reviewed and targeted biopsy for cancerous area.

### 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 1 件）
  1. Comparison of transrectal photoacoustic, Doppler, and magnetic resonance imaging for prostate cancer detection. Ishihara M, Horiguchi A, Shinmoto H, Tsuda H, Irisawa K, Wada T, Proceedings of SPIE. 2016, 9708, 9708-182.
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
  2. 前立腺癌における光音響画像化技術に局在診断の可能性, 堀口明男, 新地祐介, 和田隆垂, 広田和弘, 入澤覚, 川口真, 伊藤敬一, 浅野友彦, 新本弘, 津田均, 石原美弥, 第3回泌尿器癌局所療法研究会 口演 (東京), 2017/2, 国内.
  3. 2017 光音響イメージングの医学生物応用に関する最先端動向, 石原美弥, 第3回 OCU 物質科学フロンティアシンポジウム (大阪), 2017/1, 国内
  4. がん可視化のための光音響イメージング技術開発, 石原美弥, レーザー学会学術講演会第37回年次大会 (徳島), 2017/1, 国内.
  5. Current status and potential of cancer detection using photoacoustic imaging. Ishihara M, 第75回日本癌学会学術集会 (横浜), 2016/10, 国内.
  6. 前立腺癌の局在診断における光音響イメージングの有用性 (シンポジウム), 新地祐介, 堀口明男, 川口真, 伊藤敬一, 浅野友彦, 新本弘, 津田均, 石原美弥, 第81回日本泌尿器科学会東部総会 (青森), 2016/10, 国内.
  7. Development of photoacoustic imaging technology for cancer molecular imaging. Miya Ishihara, World molecular imaging congress 2016(NewYork), 2016/9, 国外.
  8. 前立腺癌の局在診断における光音響画像化技術の有用性検証 (ポスター), 新地祐介, 堀口明男, 川口真, 伊藤敬一, 浅野友彦, 新本弘, 津田均, 石原美弥, 第4回泌尿器画像診断・治療技術研究会 (京都), 2016/9, 国内.
  9. WDS (weighted diffusion subtraction) : 拡散 MRI の新しい表示法, 押尾晃一, 奥田茂男, 新本弘, 第1回 Advanced Medical Imaging 研究会 (シンポジウム) (東京), 2016/7, 国内.
  10. 統計学的モデルを用いた拡散強調 MRI による腎機能評価, 山田謙太郎, 新本弘, 押尾晃一, 伊藤誓悟, 熊谷裕生, 加地辰美, 第1回 Advanced Medical Imaging 研究会 (シンポジウム) (東京), 2016/7, 国内.
  11. 神経血管束の可視化をめざした光音響画像化技術の開発 (口演), 堀口明男, 入澤覚, 川口真, 新地祐介, 伊藤敬一, 浅野友彦, 新本弘, 津田均, 石原美弥, 第13回泌尿器科再建再生研究会 (鳥取), 2016/6, 国内.
  12. 進展形式からみた前立腺癌の MRI, 新本弘, 第449回日本医学放射線学会関東地方会定期大会

(特別講演) (東京), 2016/6, 国内.

13. Diffusion-weighted MR imaging using a gamma distribution model for prediction of insignificant prostate cancer. Tomita H, Shinmoto H, Soga S, Yamada K, Kaji T, Asano T, Oshio K, 24th International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Singapore, 2016/5, 国外.
14. 総合診療セミナー 泌尿器：前立腺癌 (教育講演), 新本 弘, 第 35 回日本画像医学会 (東京), 2016/2, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 2017 光音響イメージングの医学生物応用に関する最先端動向, 石原美弥, 第 3 回 OCU 物質科学フロンティアシンポジウム (大阪), 2017/1, 国内.

(4) 特許出願

なし