

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350547

研究課題名(和文)ハイパースペクトラルイメージング技術による多癌種診断システムの実用化とその応用

研究課題名(英文) Development and application of multi-purpose cancer diagnosis system using hyper spectral imaging technique

研究代表者

永岡 隆 (NAGAOKA, Takashi)

近畿大学・生物理工学部・講師

研究者番号：00367054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ハイパースペクトラルイメージング技術の臨床での実用化に向けた検討として、小型化のための検討と、化粧品の定量的な評価指標の開発を実施した。ハイパースペクトラルイメージャーはシステム全体のコストが高くなる傾向がある。研究費の効率的な活用を実現するため、極力既存装置から部品を流用することで、安価に試作を実現できることが判明した。化粧品の評価システムの開発では、健常ボランティアによる実験を実施し、化粧品の主観評価とスペクトルの変化の相関関係やファンデーションなどの化粧品の塗布状況の劣化の定量化に取り組んだ結果、化粧品の定量評価の実現に大きく前進した。

研究成果の概要(英文)：In this study, clinical practical application of hyper spectral imaging technology was examined. A quantitative evaluation index of cosmetics was also developed. Hyperspectral imager costs higher. By diverting the parts of existing equipment, it turned out that it can be trial-manufactured inexpensively. Experiments with healthy volunteers were conducted as a development of a cosmetic evaluation system. As a result of the analysis, effective quantitative evaluation method of cosmetics was established.

研究分野：生体分光計測

キーワード：ハイパースペクトラルイメージング メラノーマ 化粧品評価

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、これまでに二次元位置情報と各点の可視域スペクトル情報を迅速に測定できる分光画像分析装置(ハイパースペクトラルイメージャー、HSI)を考案し、臨床での仕様に適した多くの装置を開発してきた。眼底診断用 HSI はすでに臨床での機能評価を進めており、非可視光である近赤外光を用いているため、患者は通常の眼底カメラのようにまぶしくなく、また造影剤等の投与無しに、眼底の深部構造を無侵襲に計測が可能なが確認されており、患者の負担を軽減しつつ有用な情報が取得できることから、臨床の現場で非常に高い評価を得ている。これまでに東京医科大学で臨床実験を進めてきたが、その性能を認められ、国立がんセンターにも設置される。メラノーマ診断用 HSI についても、ボランティアによる実験を進め、まだ症例数は少ないものの、メラノーマとそれ以外を感度・特異度ともに 90% を超える高い精度で鑑別できることが判明しつつある。これは同様の研究をしている世界中のどの装置よりも高い精度である。またこれまでの臨床試験の経験や、ノウハウの蓄積から、より臨床での計測に適し、高速に安定したスペクトルが取得できるよう改良を施した臨床型 HSI の量産試作機を開発を進めている。

2. 研究の目的

本研究分野は、ライフサイエンス分野の範疇にあり、より具体的には“研究開発成果を実用化する臨床医学・医療技術”なる分野である。この分野にあっては、現在では外国勢による技術・装置が国内勢を駆逐している状況が続いているので、純国産コンセプトに基づく無侵襲臨床診断装置開発に資する新技術開発は急務である。本研究課題においては、多くのがんに適用可能な二次元分光法による無侵襲病態診断装置を開発し、臨床経験を通して装置ならびに病態把握に必要な定量的数値の算出法改良を経て、順次実用化を進めることを目標としている。

当該研究に用いられる基礎技術は、二次元位置情報と拡散反射スペクトルを同時に測定し、それらを画像化する、「ハイパースペクトラルイメージング」と呼ばれるものである。この技術は本来衛星から地表に含有される資源の探索などに用いられていたものであり、近年は医療分野を含め、多くの分野に応用されている。例えば、可視 - 近赤外領域(400-1010nm)の波長域において、酸化・還元ヘモグロビンの各スペクトルには、両者を明確に区別できる有意な差が存在することが知られていて、両者の相対量をスペクトルから見積もることができる。この事実は既に実用化されている血中酸素飽和度測定装置などに用いられている。研究代表者らは二次元位置情報と各点の可視域スペクトル情報を迅速に測定できる装置を考案・開発し、医療分野への応用で多くの成果を残してき

ている。

これまで我々は国内外における市場調査を実施してきた。皮膚科領域においては定量的に各種皮膚がん部位を鑑別することができる診断装置の出現が望まれていることが分かっている。実際に米国ではメラノーマの自動診断装置である MelaFind が、FDA に条件付きながら承認を受けている。しかし、特異度が 10% 程度と極めて低く、臨床医の評価はあまり高くない。皮膚がんに限らず、がん細胞周辺にはがんの増殖・育成に起因する各種物質が正常組織とは異なるパターンで存在するという特徴を持つ。研究代表者らはこのがん細胞の特徴を利用し、スペクトルに着目した革新的な皮膚がんの無侵襲診断装置の開発を目指している。当該研究では既設の装置を用いて、皮膚の良性腫瘍ならびに悪性腫瘍のハイパースペクトラルデータ(HSD)の取得を推進し、スペクトルデータベースの構築を進める。当該研究ではメラノーマのみならず、消化器に発症したがん病変や眼底に生じるメラノーマも測定が可能となるよう、新規装置の開発・改良も実施する。これらハードウェアの開発と平行し、スペクトル解析技術をはじめとしたソフトウェアの開発・改良を進め、最終的にハイパースペクトラルイメージング技術を用い、高精度にがんを鑑別できるシステムの完成を目指す。さらに医療従事者や実際に診察を受けた患者の声を集め試作された実用化プロトタイプ機の性能評価を推進し、企業との協働により臨床用装置の早期実用化を目指す。当該研究においては、オーストラリア同様にメラノーマの発生率が高い北欧での実用化・商用化を目指し、現地臨床試験の実施、医用機器認証の取得を目指す。

当該研究課題で開発する装置は、患者への被曝や侵襲なしに、その生体情報を瞬時に計測することができる装置である。患者の負担がほとんどなく、有用な情報を取得することができるため、医療分野以外にも広く普及する可能性を持っている。当該研究ではその第一歩として、化粧品分野への応用も検討する。

3. 研究の方法

これまでの研究によって、計測された HSD に対して、Spectral Angle という手法(F. A. Kruse et al, Remote Sensing of Environment, 44(2-3): 145-163, 1993)を施して得られた画像のエントロピー(Handbook of Computer Vision Algorithms in Image Algebra, ed by Gerhard X. Ritter and Joseph N. Wilson)を鑑別指標にすることによって、メラノーマとそれ以外を感度・特異度ともに 90% 以上の精度で鑑別できることが判明した。本研究ではこれまで計測してきた静岡がんセンター・信州大学に加え、国立がんセンターの協力も得て、引き続きメラノーマや良性腫瘍の患者を既設の HSI を用いて計測し、開発したスペクトル解析手法の有用性を確認すると

ともに、スペクトル解析手法の改良により、さらなる診断精度の向上を目指す。さらに上記施設や海外の皮膚科医師への聞き取りを実施し、より実用性の高いハードウェア・ソフトウェアの開発を推進するべく、ノウハウの蓄積を進める。

メラノーマの計測と平行し、ハイパースペクトルイメージング技術のさらなる臨床応用発展の可能性を探るべく、消化器系がんや眼底にできるメラノーマを対象とする。これまでの知見として、内視鏡で摘出された胃がんの手術検体を既設の HSI で計測し、メラノーマ診断の経験で得られた手法を適用した結果、消化器系のがんも診断できる可能性が見出されている。本研究では医療用内視鏡の鉗子孔から細径のファイバー(ベビーファイバー)を挿入し、消化管内の HSD を計測できる HSI によって、消化器内においても安定して HSD を計測できるか、ブタ等の動物を用い確認する。消化管内は皮膚の計測に比べ得られる光量が限定され、また蠕動運動によって被写体が移動することから、メラノーマの計測よりも困難を伴うことが予想される。本研究では動物実験を通じて得られるノウハウを活かし、ハードウェア・ソフトウェア両面からシステム全体のブラッシュアップを進める。具体的には消化管内での HSD 計測に最適な CCD 計測条件(ゲイン・露光時間等)の探索・調整や、必要に応じてより高感度な CCD への交換などを検討する。

また、メラノーマのスペクトル診断に向け、臨床での使用に耐えうる実用量産型 HSI の設計・開発が進められている。前述の医療機関などで最終的な臨床試験を実施し、実用化に向けた動きを推進する。メラノーマは国内では比較的稀な癌種であり、また日本人においては手のひら・足の裏に比較的多いことや、白人には多く、黒人には少ないなど、人種依存的な特徴を持つことから、当初より海外展開を狙った研究計画を立案している。我々のメラノーマ解析指標は人種による差を吸収することができる手法が予め採用されており、その効果を実証するため、海外における臨床試験を実施する。必要に応じて解析手法の改良を加え、実用化に向けた動きを加速させる。その際必要となる医療機器の認証を受けるため、国内・国外の制度に関して調査を進め、当面欧州での医療機器販売に必要な、EC マークの取得を目指すべく、書類整備を進める。

消化器系がんのスペクトル診断に向けては、当面は動物実験を繰り返し、解析ノウハウの蓄積を進め、ヒトの消化管内での HSD 計測を試みる。すでに既設の装置が存在するため、当面は装置の改良で計測を実施する。ベビーファイバーは通常の光ファイバーに比べ鉗子孔を通す必要があるために直径に制限があり、視野が狭いことや計測可能な光量が少ないという欠点を持っている。透明度と解像度が高くなるファイバーの素材などを

ファイバーメーカーなどと協力して探索する。

メラノーマや消化器系がんと平行し、眼科領域における HSI の可能性の探索を開始する。この研究では、眼底メラノーマが疑われる患者の眼底の HSD を計測し、その拡散反射スペクトル解析から、メラノーマか否かを評価する。眼底に生じるメラノーマは予後が悪く、早期発見・早期摘出が求められるが、摘出によって視力を失うことになるため、その診断はどうしても慎重になりがちである。我々のこれまでのメラノーマでの経験から、本システムは高い特異度をもってメラノーマを判定することができることが分かっている。これまでの知見を活かし、眼底に生じるメラノーマにおいても、国民の保健医療・生活水準の向上を計ることが期待できる。本研究においても当面は既設の眼底撮影用 HSI を用い、国立がんセンターにおいて眼底の計測を実施する。

メラノーマ診断で得られたノウハウを活用し、診断分野以外への発展も検討する。その一例として、皮膚に塗布される化粧品の非侵襲かつ定量的な評価法の確立を進める。メラノーマ診断同様、化粧品の開発・評価においても、これまで是一般消費者の官能評価や主観的な評価のみが使われてきた。この分野にも我々がこれまでに蓄積してきたノウハウを活用することで、安全かつ定量的な評価手段を提供することができ、国民の生活水準の向上に寄与することが期待できる。化粧品メーカーなどと協力し、塗布前後によるスペクトルの変化をデータベース化し、一般消費者の主観評価がスペクトルのどのような変化と関連があるのか、調査を進める。

4. 研究成果

本研究では、ハイパースペクトラルイメージング技術の臨床での実用化に向けた検討として、小型化のための検討と、化粧品の定量的な評価指標の開発を実施した。ハイパースペクトラルイメージャーは原理的にシステムが大型化する特性があり、システム全体のコストが高くなる傾向がある。そこで、機能を一部制限することで、大幅な小型化とコストダウンが実現する。これまでの知見とともに、新規装置の概念設計を開始した。研究費の効率的な活用を実現するため、極力既存装置から部品を流用することで、安価に試作を実現できることが判明した。具体的には CCD カメラ、分光器、光源等を流用することができることがわかった。ハイパースペクトラルデータの位置情報を一次元にするすることで、スキャン機構は不要となることから、制御基板、電源、外装などのみの整備で試作可能であることがわかった。今後、外部研究資金などを活用し、実際の装置試作に取り組む予定である。同時に、化粧品の評価システムの構築に向けた検討も推進した。健常ボランティアによる実験を実施し、主に化粧品の主

観評価とスペクトルの変化の相関関係並びに、ファンデーションなどの化粧品の塗布状況の劣化の定量化に取り組んだ。複数名の解析結果をまとめたところ、基礎検討とほぼ同様の傾向が得られたことから、ハイパースペクトラルイメージャーを用いた化粧品の定量評価の実現に大きく前進した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3件)

1. T. Nagaoka, "Recent Advances in Diagnostic Technologies for Melanoma", *Advanced Biomedical Engineering*, 第5巻, pp. 111-117 (2016)
2. T. Nagaoka, Y. Kiyohara, H. Koga, A. Nakamura, T. Saida, and T. Sota, "Modification of a melanoma discrimination index derived from hyperspectral data: a clinical trial conducted in 2 centers between March 2011 and December 2013", *Skin Research and Technology*, 第21巻3号, pp. 278-83 (2015)
3. Nakamura, H. Okuda, T. Nagaoka, N. Akiba, K. Kurosawa, K. Kuroki, F. Ichikawa, A. Torao, T. Sota, "Portable hyperspectral imager with continuous wave green laser for identification and detection of untreated latent fingerprints on walls", *Forensic Sci Int.*, 254巻, pp. 100-5 (2015)

[学会発表](計 15件)

1. 平野銀次, 永岡 隆, "メラノーマの診断支援システムの開発 ~ 病変部の面積が及ぼす影響 ~", 電子情報通信学会医用画像研究会, 2017年1月18日, てんぶす那覇(沖縄県那覇市)
2. 藤本 茜, 永岡 隆, "化粧品のもちの定量評価 ~ ファンデーションの時間変化 ~", 電子情報通信学会医用画像研究会, 2017年1月18日, てんぶす那覇(沖縄県那覇市)
3. 船倉美咲, 永岡 隆, "化粧品の主観評価とスペクトルの相関", 電子情報通信学会医用画像研究会, 2017年1月18日, てんぶす那覇(沖縄県那覇市)
4. T. Nagaoka, "Hyperspectroscopic

Evaluation correlated to the Subjective Evaluation for Cosmetics", 38th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2016年8月18日(アメリカ・フロリダ)

5. 朴木達也, 高橋聡, 古賀弘志, 清原祥夫, 片桐孝太, 中村 厚, 永岡 隆, 山崎直也, 斎田俊明, 宗田孝之, "メラノーマ診断支援装置ハイパースペクトル・イメージャーの性能~掌蹠の色素性病変~:第五報", 第32回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 2016年5月28日, かごしま県民交流センター(鹿児島県鹿児島市)
6. 清原祥夫, 永岡 隆, 中村 厚, 古賀弘志, 斎田俊明, 宗田孝之, "メラノーマ診断支援装置ハイパースペクトル・イメージャーの性能~腫瘍厚の推定~:第六報", 第32回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 2016年5月28日, かごしま県民交流センター(鹿児島県鹿児島市)
7. 永岡 隆, "Application of hyperspectral imaging in medicine", 生体医用画像研究会第3回若手発表会, 2016年3月12日, 大阪大学豊中キャンパス(大阪府吹田市)
8. T. Nagaoka, A. Nakamura, Y. Kiyohara, and T. Sota, "Fiber-type hyperspectral melanoma screening system", 37th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2015年8月27日(イタリア・ミラノ)
9. 片桐孝太, 永岡 隆, 中村 厚, Gustav Christensen, Christian Ingvar, 古賀弘志, 清原祥夫, 斎田俊明, 宗田孝之, "メラノーマ診断支援装置ハイパースペクトル・イメージャーの性能:第四報", 第31回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 2015年7月4日, 大阪国際会議場(大阪府大阪市)
10. 永岡 隆, 中村 厚, 清原祥夫, 宗田孝之, "ハイパースペクトルイメージャーを用いたメラノーマの自動診断 - 第5報 -", 第14回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会(SI2014), 2014年12月16日, 東京国際展示場(東京都江東区)
11. 中務琢也, 下田修, 澤田祐志, 木村浩司, 上田智一, 三浦由嗣, 大串正則, 阪田昌道, 高津正久, 竹内繁樹, 日比野和人, 秋葉教充, 黒沢健至, 黒木健郎, 中村厚, 永岡 隆, 宗田孝之, "経日に伴う潜在指紋成分の蛍光強度の増

減", 日本法科学技術学会第20回学術集会, 2014年11月13日, ホテルフロラシオン青山(東京都港区)

12. 日比野和人, 中村厚, 永岡 隆, 竹内繁樹, 下田修, 高津正久, 秋葉教充, 黒沢健至, 黒木健郎, 宗田孝之, "近赤外カメラによる潜在指掌紋の顕在化~冷媒HFC152aによる前処理の効果~", 日本法科学技術学会第20回学術集会, 2014年11月13日, ホテルフロラシオン青山(東京都港区)
13. T. Nagaoka, A. Nakamura, Y. Toshio, N. Yusuke, E. Kazuo, S. Tomoyuki, N. Kawata, and T. Sota, "Hyperspectroscopic Imager for Baby Fibers", 36th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2014年8月26日(アメリカ・シカゴ)
14. 青木俊之, 秋山彩織, 永岡 隆, 中村厚, 古賀弘志, 清原祥夫, 斎田俊明, 宗田孝之, "メラノーマ診断支援装置ハイパースペクトラル・イメージャーの性能:第三報", 第30回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 2014年7月5日, 学術総合センター(東京都千代田区)
15. 戸塚広乃, 永岡 隆, 宗田孝之, 金銀淑, 花屋承生, 山本佐和子, ベルマンガミアン, バティス ドミニク, アジュール クリストフ, "ハイパースペクトラルイメージングを用いた肌色計測による化粧品効果の評価", 第113回日本皮膚科学会総会, 2014年5月30日, 国立京都国際会館(京都府京都市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://researchmap.jp/nagabu>

6. 研究組織

(1)研究代表者

永岡 隆(NAGAOKA, Takashi)

近畿大学・生物理工学部・講師

研究者番号: 00367054

(2)研究分担者

なし