

P-17

## 低ノイズ・高感度・高ダイナミックレンジ複眼自家蛍光分光イメージングによる悪性腫瘍スクリーニング技術の開発

[1] 組織

代表者：山田憲嗣  
(大阪大学大学院医学系研究科)  
対応者：香川 景一郎  
(静岡大学電子工学研究所)

分担者：  
吉田 成人 (広島大学病院)  
吉本佳世 (大阪大学大学院医学系研究科)

[2] 研究経過

分子イメージングに基づく細胞レベルでの悪性腫瘍検出法の研究・開発は、次世代内視鏡技術として重要性を増している。本プロジェクトでは、生体組織の自家蛍光を低ノイズ・高感度・高ダイナミックレンジセンサで分光イメージングすることで、内視鏡による消化器系悪性腫瘍スクリーニングを非染色で実現するための基礎技術を確立することを目的として研究を行った。

粘膜組織に、紫外から青の光を照射すると、コラーゲンや FAD (flavin adenine dinucleotide), NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) などの生体組織に含まれる内因性蛍光物質が自家蛍光を発することが知られている。自家蛍光により腫瘍部の色調を強調して観察できる自家蛍光画像(AFI: auto-fluorescence imaging) 内視鏡が実用化されているが、細胞の状態を直接イメージングしているわけではない。そこで、分子イメージング的手法として、近年 365nm と 405nm の 2 波長励起により、細胞の酸化還元状態を自家蛍光によりイメージングする方法が提案されているが、センサの検出感度が課題である。

以上の背景から、本申請研究では、消化器系腫瘍を非染色で識別可能な次世代内視鏡技術開発を目指し、これまで静岡大学で培ってきた高感度・低ノイズ・高ダイナミックレンジ CMOS イメージセンサ技術と小型複眼カメラ技術に基づき、2 波長励起 2 波長自家蛍光分光画像から消化器系悪性腫瘍を検出する研究を展開した。

本プロジェクトは本年度が初年度であり、複眼カメラの構築と、摘出組織を用いた自家蛍光分光画像からの酸化還元画像の生成を行った。

研究活動状況の概要は以下の通りである。2012 年

9月14日に、関係者が静岡大学電子工学研究所に一同に会し、研究打ち合わせを行った。その時の議論に基づき、2012年10月18-19日、2013年1月16日、同1月4日に広島大学病院にて実験を行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、2波長励起と通常の単眼カメラを用いた酸化還元画像生成を行った。京都府立医大の高松らによって提案されている365nm、405nm励起画像の比から細胞の酸化還元状態をイメージングする方法を追試した。

第2に、475nm、530nmの波長フィルタを設けた複眼カメラを構築し、2波長励起による2波長分光画像を撮影し、コントラストを強調した酸化還元画像生成を試みた(Fig. 1, 2, Table I, II)。また、マルチアパーチャの特性を利用したノイズ低減を行った (Fig. 3)。摘出された大腸癌に本技術を適用し、従来法に比べて酸化還元画像のコントラストを改善できることを確認した(Fig. 4-6)。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究は、CMOS イメージセンサおよびカメラシステムの研究開発と、医用応用を直接繋いでいる点がユニークである。本プロジェクトで明らかになった自家蛍光による悪性腫瘍検出の成果は、デバイス・システム・応用の3つの異なる階層の研究者間の交流と、ニーズとシーズの相互作用を生むことが期待され、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

(1) “高性能 CMOS イメージセンサのマルチアパーチャ化,” 香川景一郎, 張博, 徐珉雄, 安富啓太, 川人祥二, 映情技報, Vol. 36, No. 50, pp. 9-12 (2012).

(2) “Dual-band multi-aperture enhanced redox imaging of colonic adenomas for endoscopes with a high-performance CMOS imager,” K. Kagawa *et al.*, EMBC 2013 (submitted).

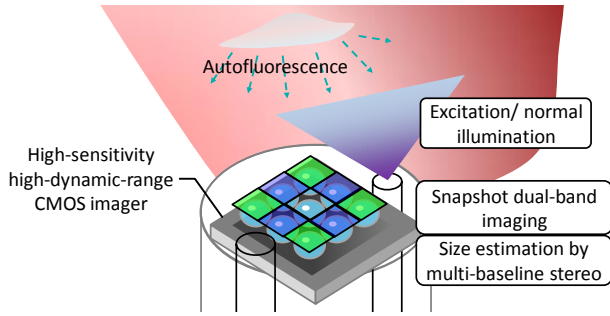


Fig. 1. The proposed autofluorescence endoscope

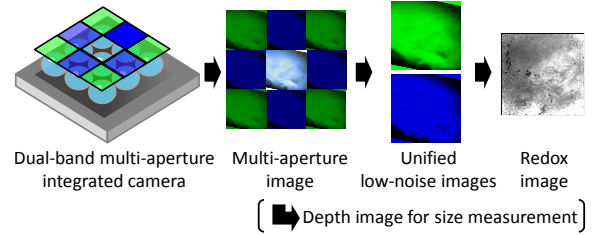


Fig. 2. Procedure of redox image reproduction.

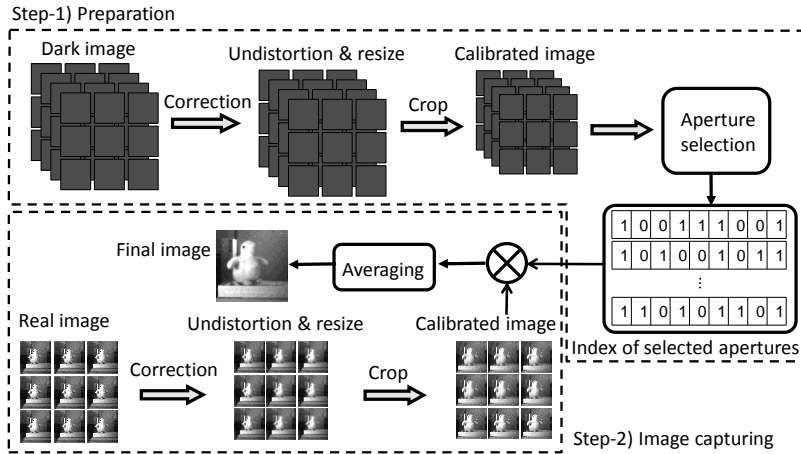


Fig. 3. Noise reduction scheme by selective averaging.

Table I. Specifications of the CMOS imager.

Technology	0.18 $\mu\text{m}$ 1P4M CIS process
Pixel pitch [ $\mu\text{m}$ ]	$7.1 \times 7.1$
Fill factor [%]	45
Pixel count	$1284 \times 1028$
Sensitivity [ $\text{V}/\text{l}\cdot\text{s}$ ]	20@3746K with IR cut
ADC resolution [b]	17
Dynamic range [dB]	85.0
Frame rate [fps]	30

Table II. Specifications of the multi-aperture camera.

Focal length [mm]	3.0
F-number	3.0
Full field of view [degree]	27
Number of lenses	$3 \times 3$
Lens pitch [mm]	2.1
Pixel count per lens	$200 \times 200$

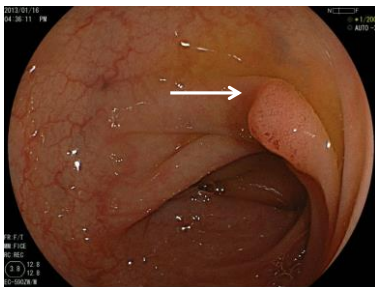


Fig. 4. An endoscopic image of tubular adenoma of colon.

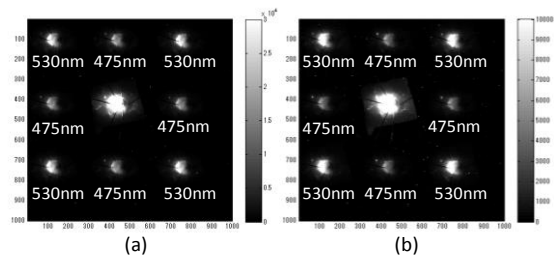


Fig. 5. Example *ex-vivo* multi-aperture images for excitation light of (a) 365 nm and (b) 405 nm.

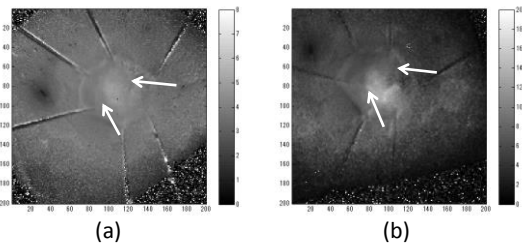


Fig. 6 Redox images: (a) conventional and (b) proposed.

出張報告（特別教育研究経費を使用）

氏 名：山田憲嗣

所 属：大阪大学大学院医学系研究科

期 間：2012年9月14日

用務先：静岡大学電子工学研究所

用務内容：低ノイズ・高感度・高ダイナミックレンジ CMOS イメージセンサと小型複眼カメラ技術に基づく自家蛍光悪性腫瘍検出法の開発に関する研究打ち合わせ

主たる対応者：香川景一郎（静岡大学電子 工学研究所）

氏 名：吉田成人

所 属：広島大学病院

期 間：2012年9月14日

用務先：静岡大学電子工学研究所

用務内容：低ノイズ・高感度・高ダイナミックレンジ CMOS イメージセンサと小型複眼カメラ技術に基づく自家蛍光悪性腫瘍検出法の開発に関する研究打ち合わせ

主たる対応者：香川景一郎（静岡大学電子 工学研究所）

氏 名：吉本佳世

所 属：大阪大学大学院医学系研究科

期 間：2012年9月14日

用務先：静岡大学電子工学研究所

用務内容：低ノイズ・高感度・高ダイナミックレンジ CMOS イメージセンサと小型複眼カメラ技術に基づく自家蛍光悪性腫瘍検出法の開発に関する研究打ち合わせ

主たる対応者：香川景一郎（静岡大学電子 工学研究所）