

新規ながん診断法：病理切片を引っ張って調べる！

Introduction

1. 従来の悪性腫瘍などの病態の診断方法と課題

組織切片を作成し、病理医が光学顕微鏡を用いて、ミクロなレベルでの形態変化を観察することが標準的な手法となっている。

組織切片の顕微鏡観察では、良性和悪性腫瘍を目視で経験的な基準で判別することになり、定量的な判断基準が明確でない。

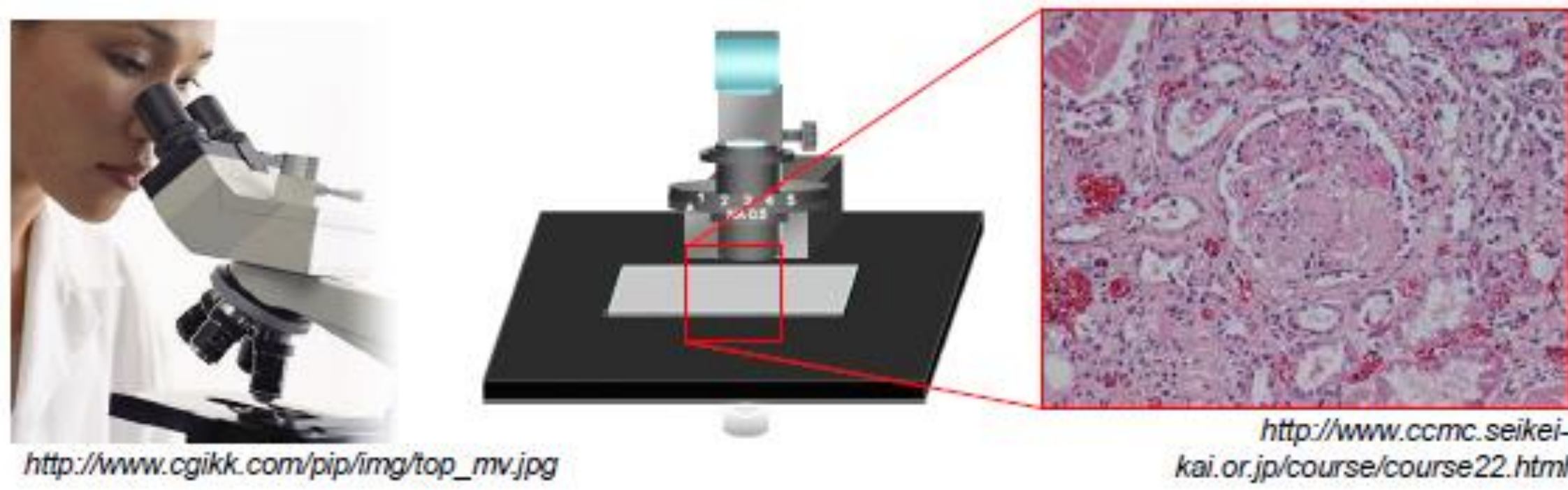


図1 光学顕微鏡による病理診断

2. 新たな病態診断方法のアイデア

従来の病理切片作成法では、不適切とされていた組織切片のびび割れを積極的に活用し、張力を加えることによって形成されるびび割れパターンを画像解析することによって、定量的な病態診断を行う。

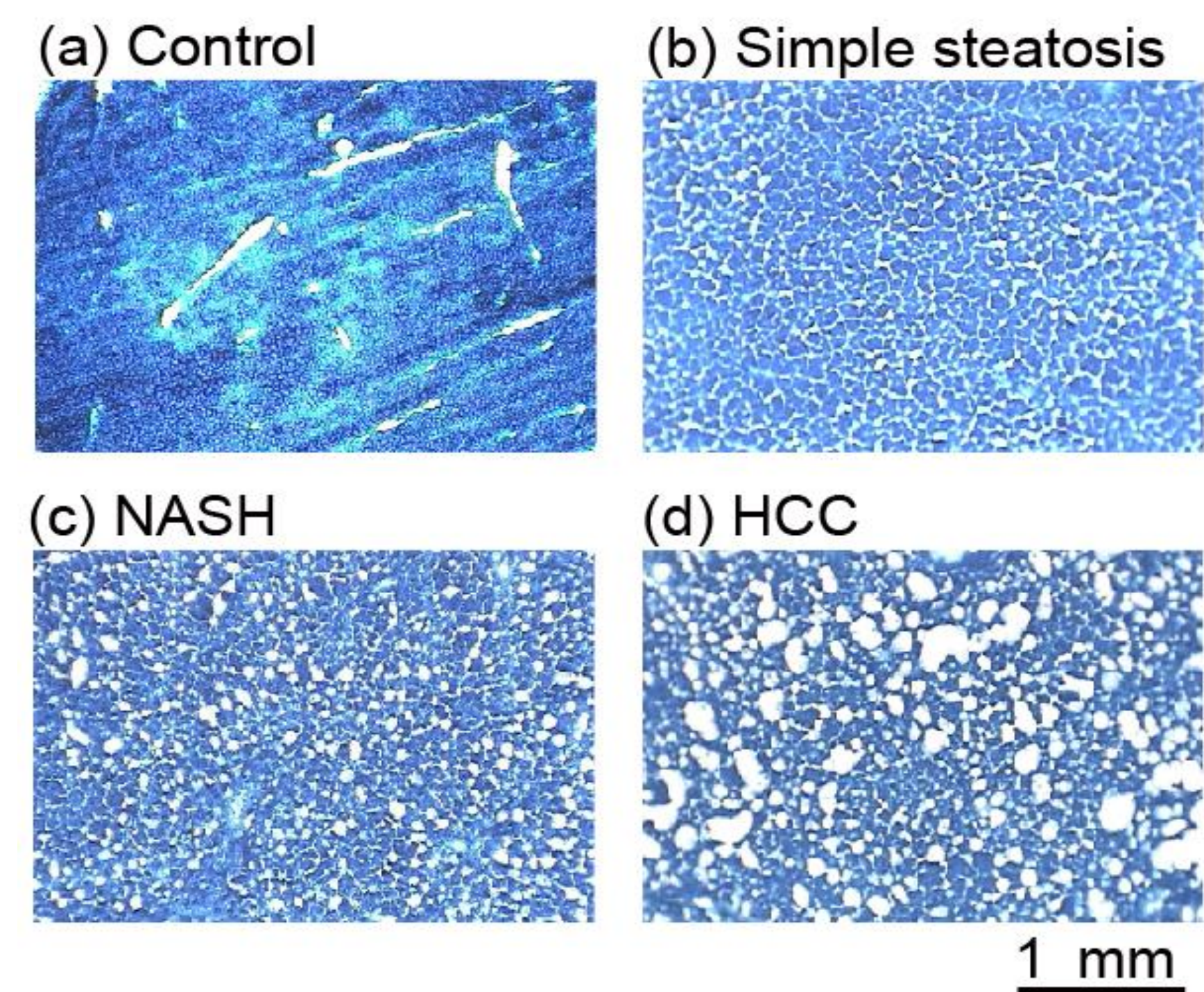
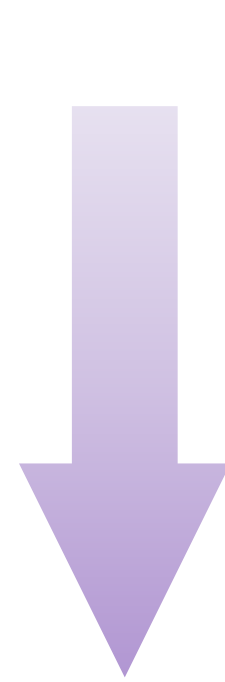


図3 スライドガラスに貼りつけたマウス肝臓組織切片（通常の病理診断手法：これでは、ガンとそれ以外の肝臓の病変との区別が難しい）

3. 実験方法（病理切片の張力応答）

サンプル組織（マウスの肝臓組織）

- (a) Control
- (b) Simple steatosis（単純脂肪肝）
- (c) NASH（非アルコール性肝炎）
- (d) HCC（肝癌）

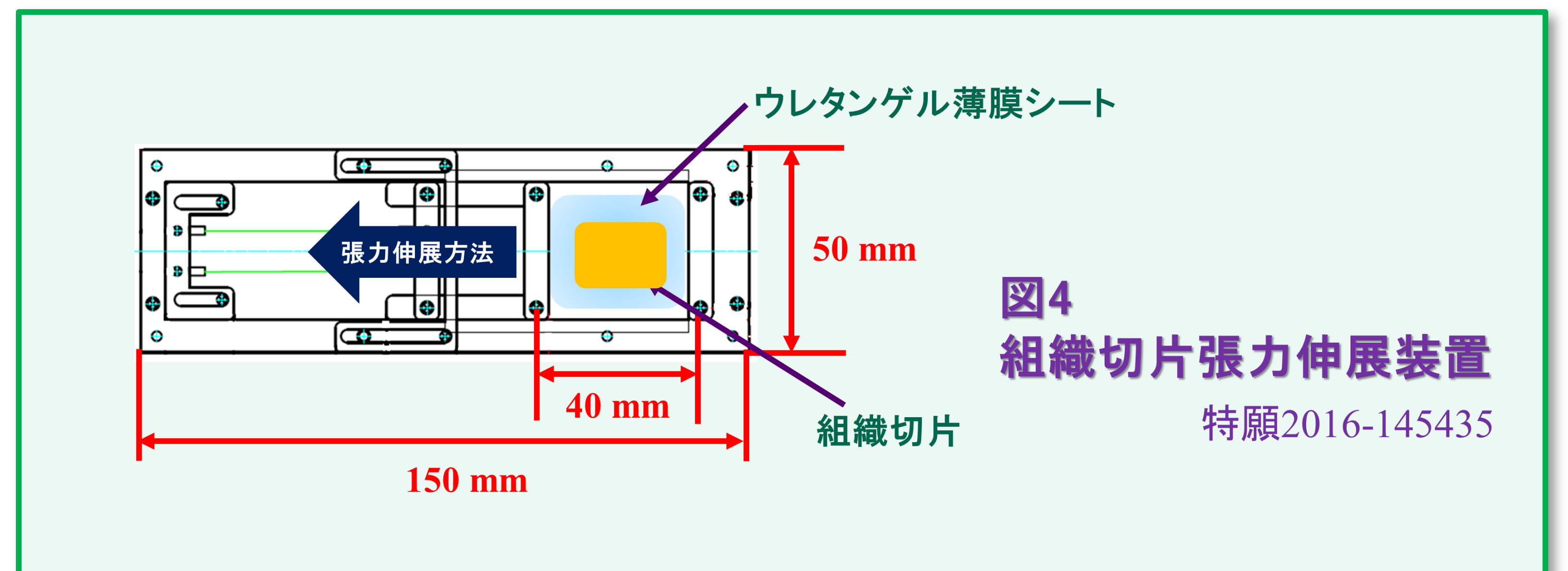


病態の進行度

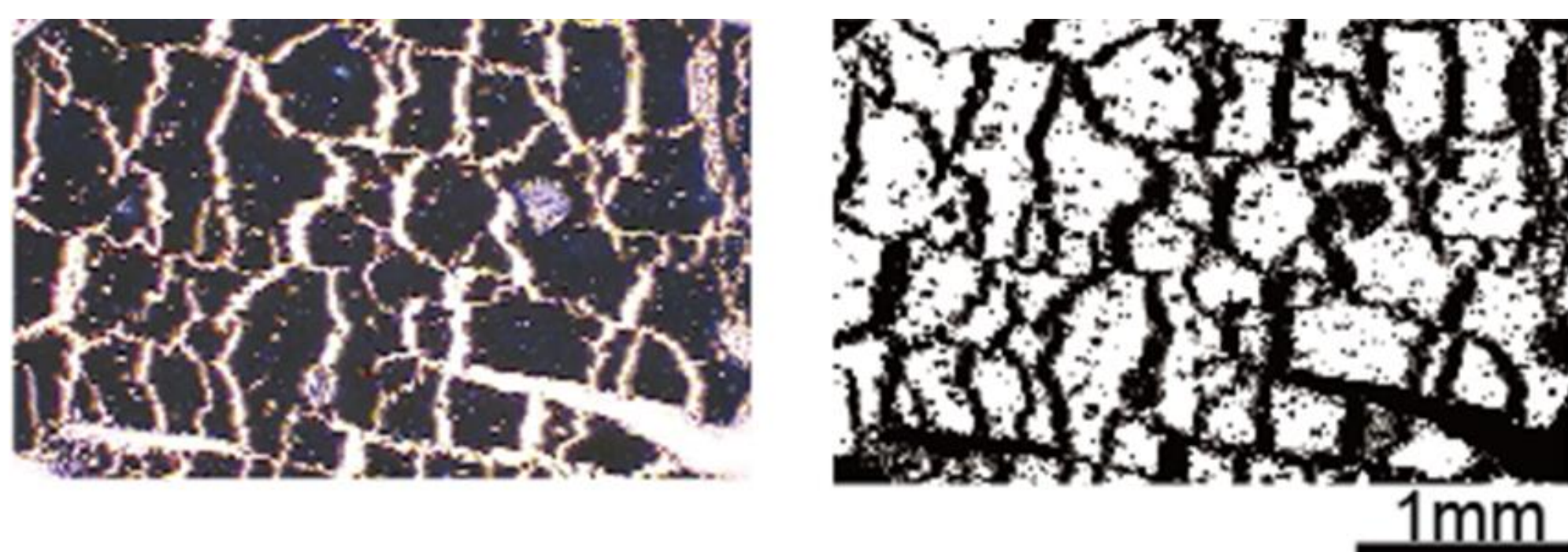


図2 マウス肝臓組織切片の作製手順

1. 薄切機で肝臓を厚さ20μmに薄切。
2. 薄切切片を厚さ1mmの伸縮性のある 透明なウレタンゲル薄膜シートに貼りつけ染色。
3. 薄膜シートを小型引張装置(図4)に固定し、シートごと引っ張ることで組織を伸展。



Results 1 二値化画像の白黒比



元画像

二値化像

ひび割れパターンの二値化像

図5 元画像と二値化像

$$\frac{N_b}{N_b + N_w}$$

N_b : 黒のピクセル数
 N_w : 白のピクセル数

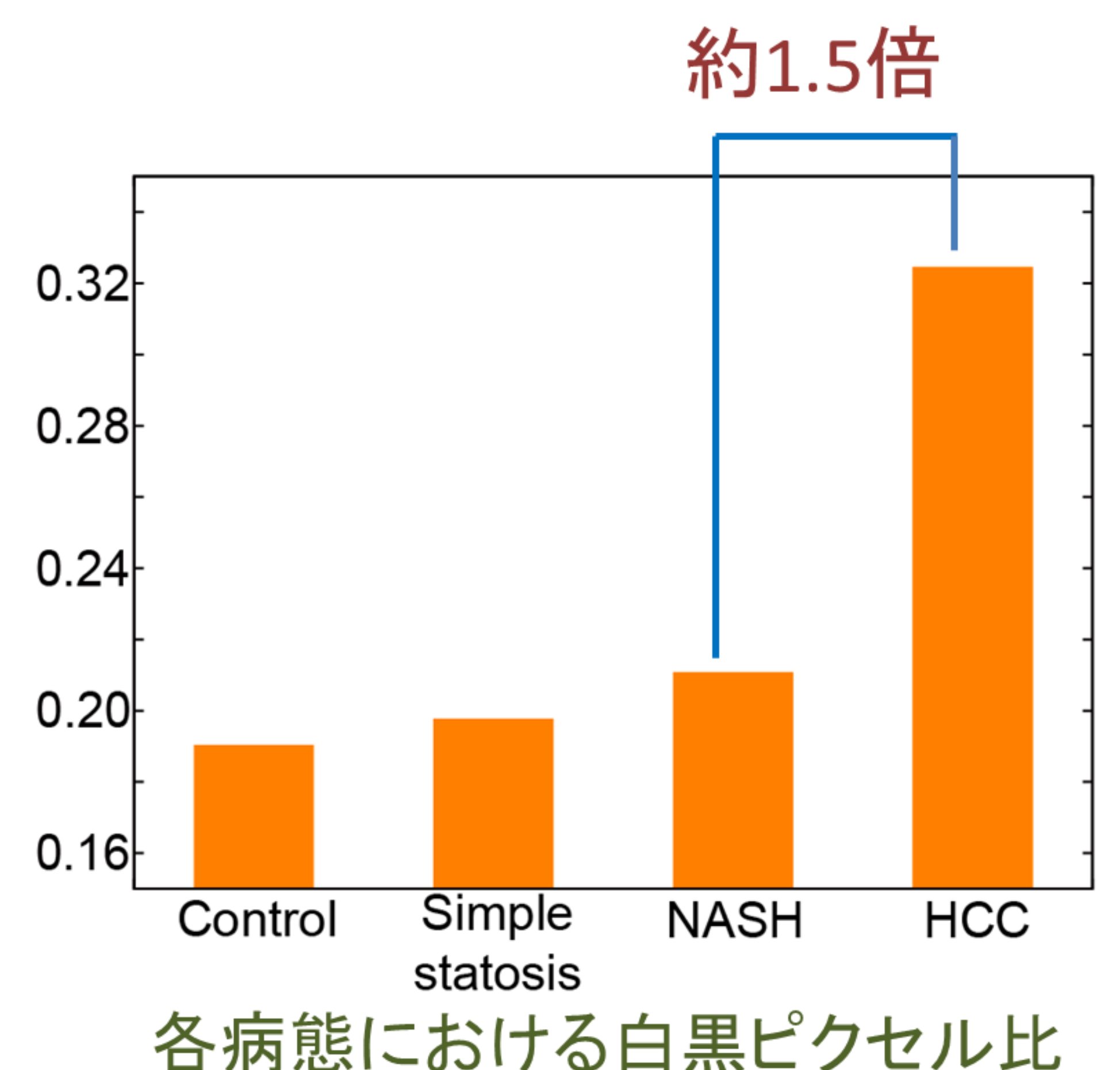


図6 二値化白黒比解析結果

■ HCC(肝がん) とNASH(非アルコール性肝炎)の比が約1.5の数値を示し、定量的に判別が可能。

剣持貴弘、檀野圭右、大社奈摘、池川雅哉、吉川研一（同志社大学 生命医科学部）

新規ながん診断法：病理切片を引っ張って調べる！

Results 2

空間相関解析

本研究では、任意の二値化画像の白ピクセルを基準とし、ランダムに選んだ伸展方向の400個のピクセルとの空間相関をとった。図9に空間相関の解析方法を示す。

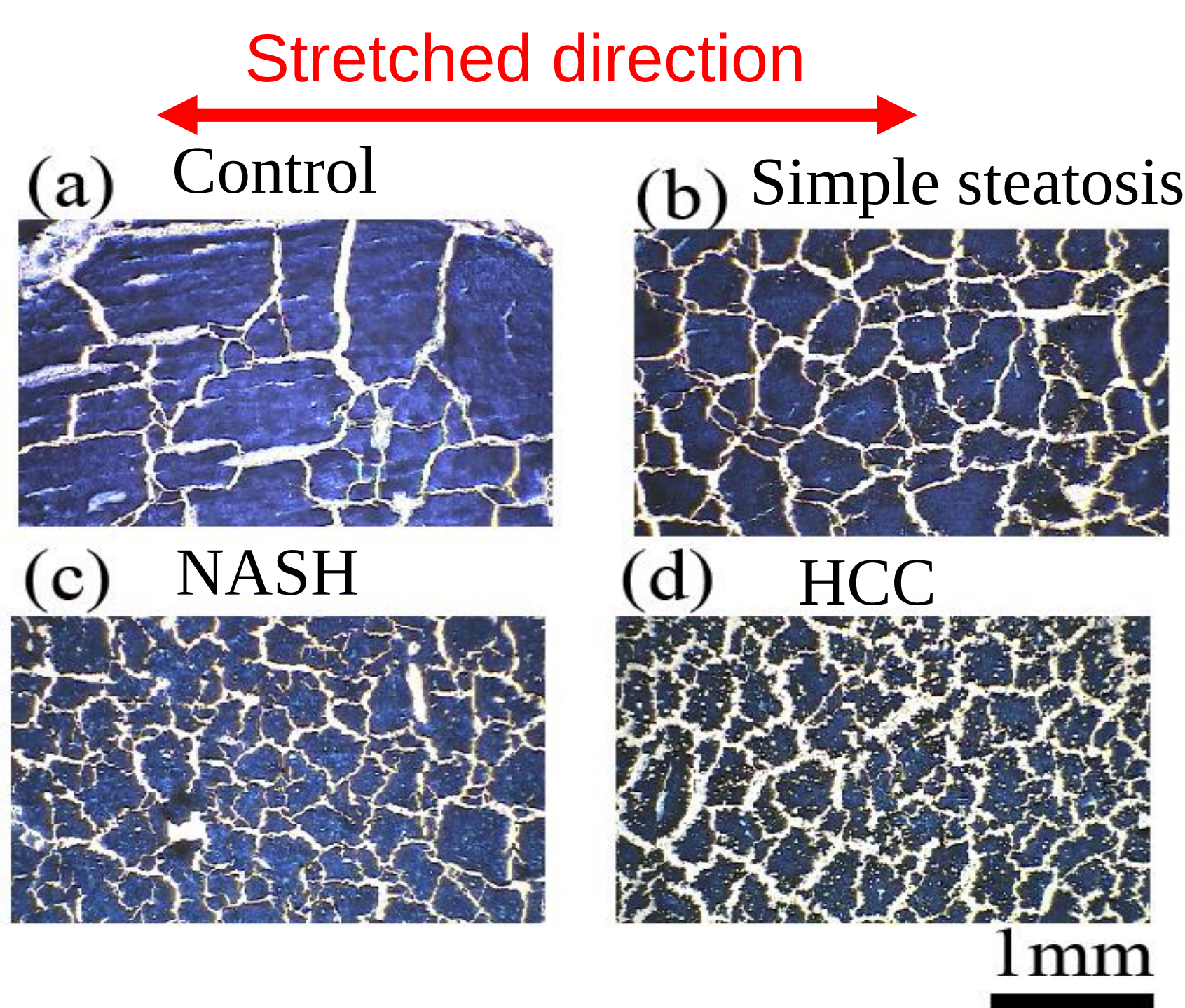


図7 張力伸展後のマウス肝臓組織切片画像

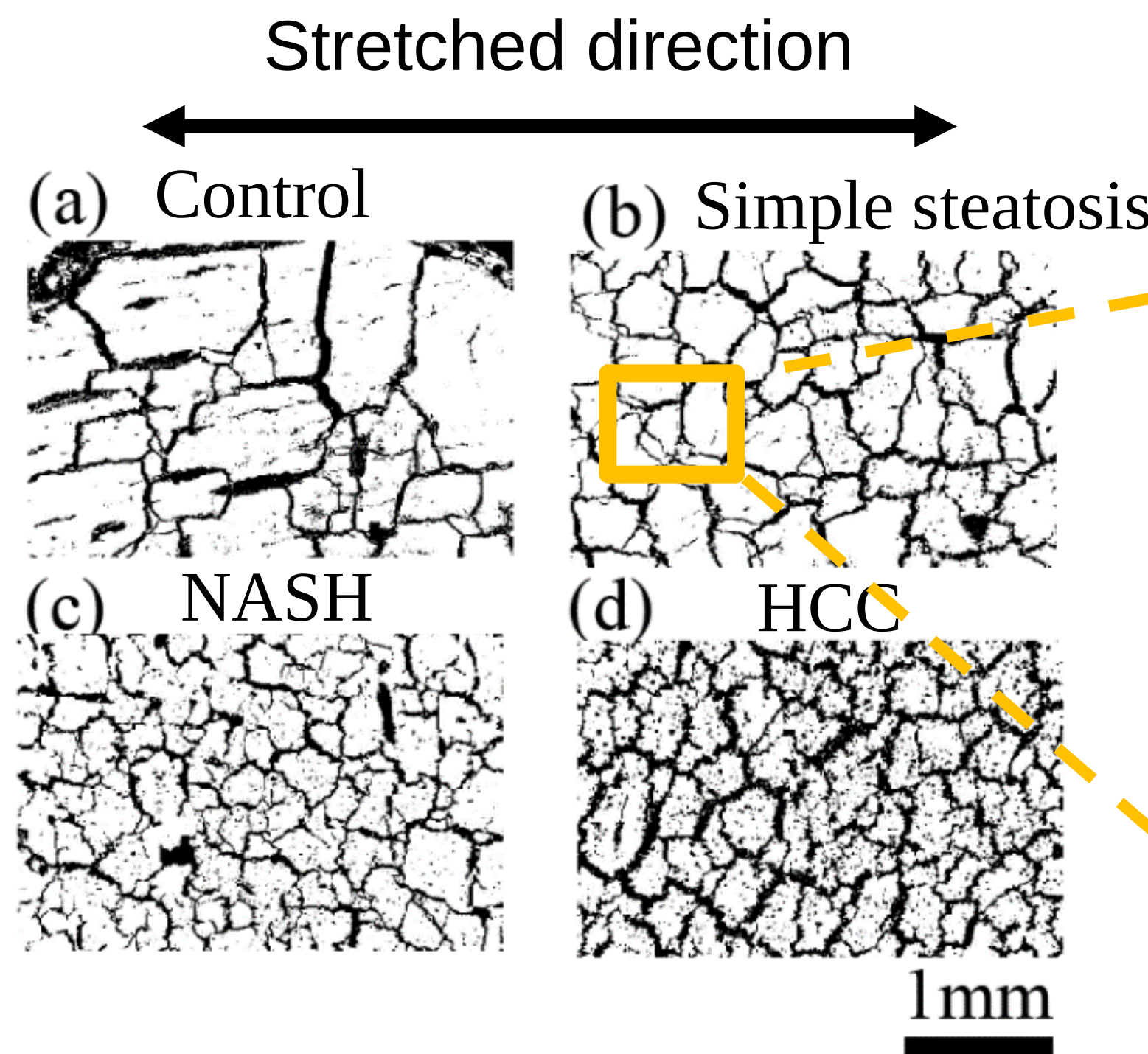


図8 張力伸展後のマウス肝臓組織切片の二値化画像

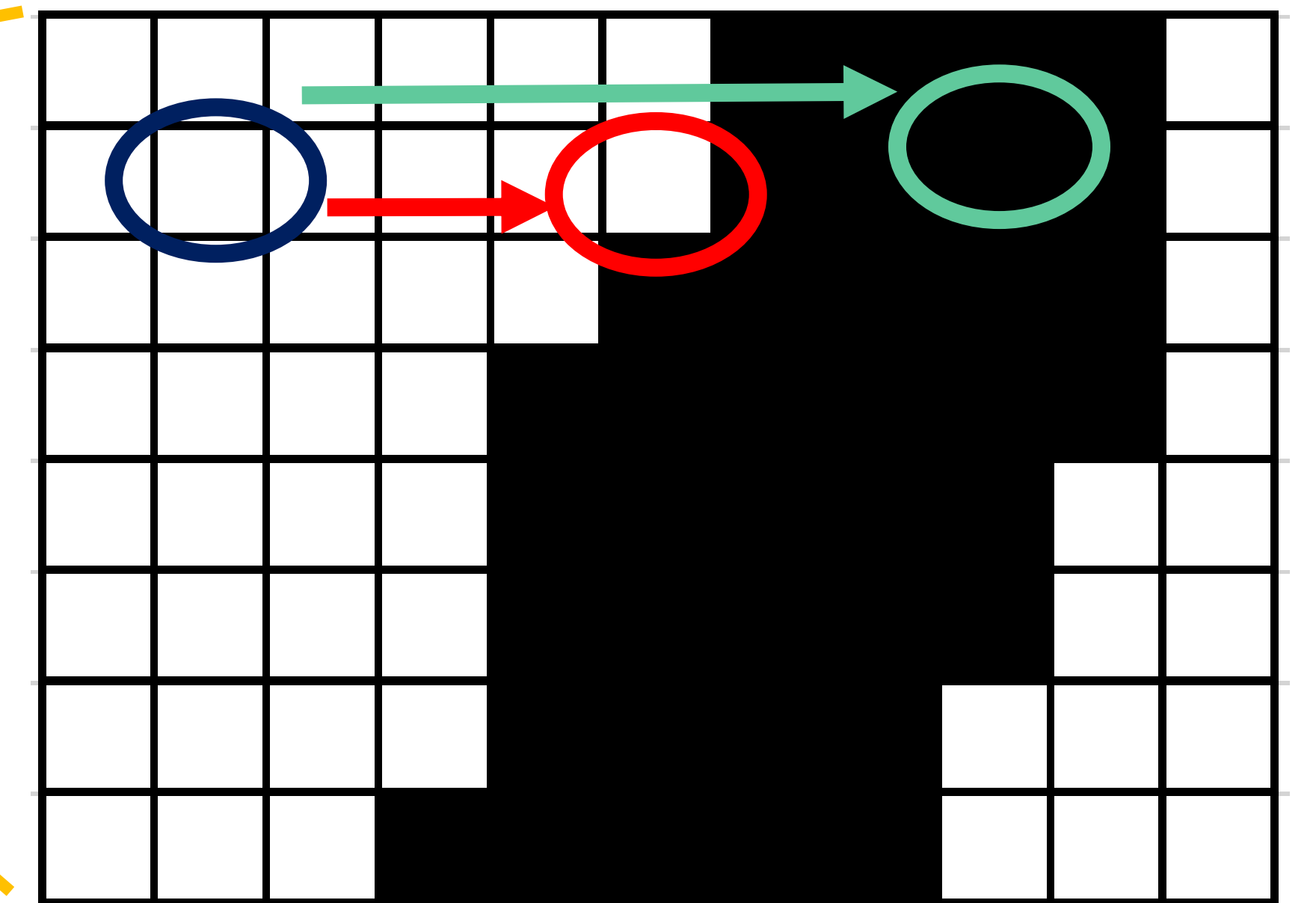


図9 空間相関計算例

ある点から距離 r 離れた点が同色の場合

$$\square \xrightarrow{r} \square \quad k_r = 1$$

ある点から距離 r 離れた点が異色の場合

$$\square \xrightarrow{r} \blacksquare \quad k_r = 0$$

ある点から距離 r 離れた点の空間相関: ε_r

$$\xi_r = \frac{k_{-r} + k_r}{2} \quad \varepsilon_r = 1 - \xi_r$$

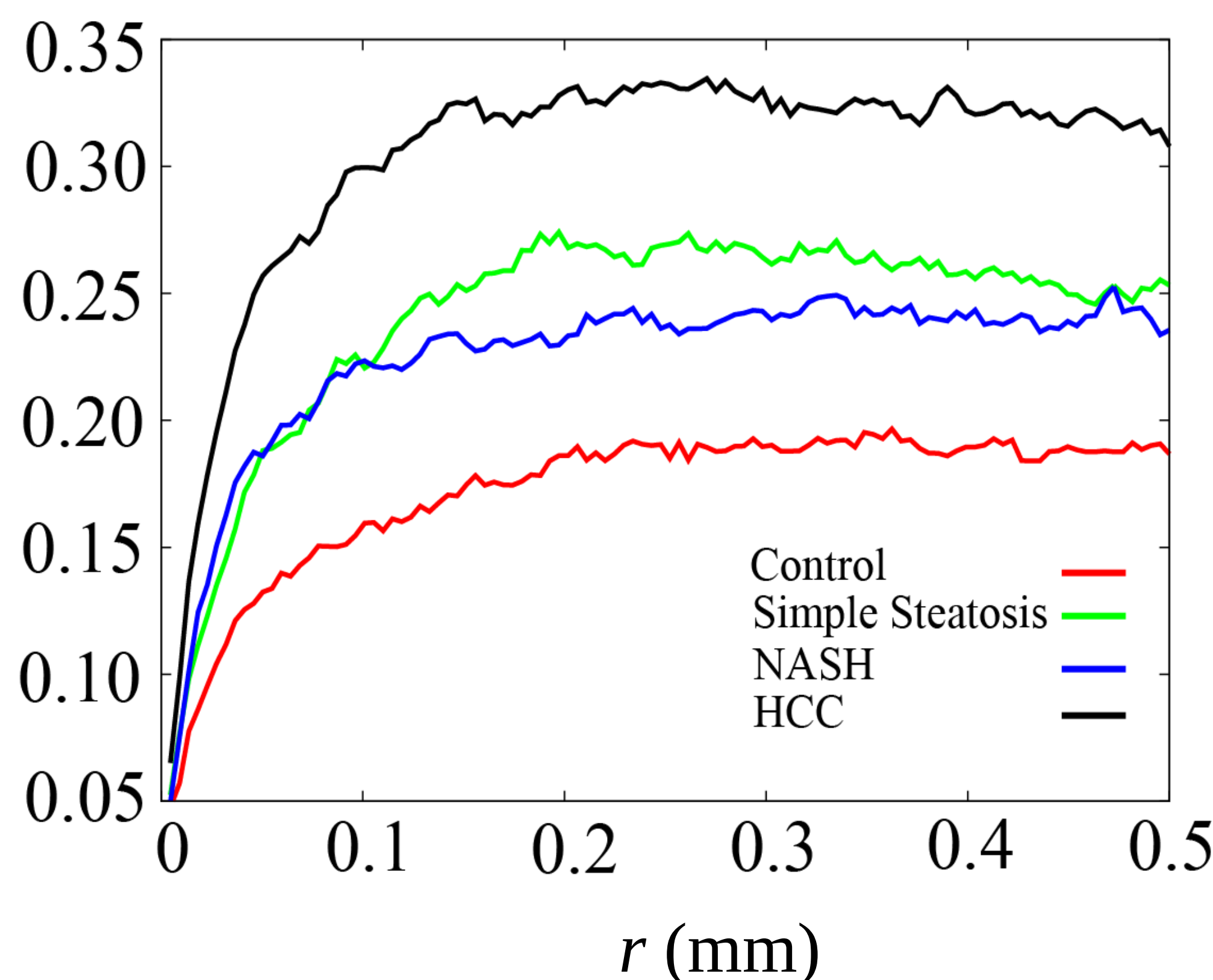


図10 空間相関解析結果

HCC(肝癌)

1.5倍程度の差

NASH(非アルコール性肝炎)

■ 従来の診断方法では、NASH(非アルコール性肝炎)とHCC(肝癌)の判別が難しいという課題がある。

■ 空間相関解析では、NASH(非アルコール性肝炎)とHCC(肝癌)で解析結果に約1.5倍の差があり。定量的に判別をすることが可能である。

Conclusion

- ☑ マウス肝臓組織切片に張力を加えることによるひび割れパターンは、正常組織の場合、比較的大きなひび割れが生じ、腫瘍の悪性化に伴い、細かなひび割れが生じる傾向があることを明らかにした。
- ☑ 空間相関、二値化画像白黒比をとることで、従来の方法では特に診断が難しいとされている **(非アルコール性肝炎) とHCC(肝癌)の違いを定量化(1.5倍程度)** することができ、ひび割れパターンの画像解析が病理診断に有効であることを示した。

Further plan

- ☑ **画像解析方法の検討**
 - より信頼性が高い定量的な画像診断方法の検討。
 - 精度よく病理診断ができるひび割れパターン形成のための最適条件の探索。
- ☑ **伸展装置、張力印加方法の検討**
 - ひび割れパターン形成の動画解析による、定量的解析の検討。
 - 張力の大きさ、方向、引張速度などを制御できる装置の開発。
- ☑ **肝がん以外のがんの病理診断への適用**
- ☑ **食肉、魚肉の鮮度・品質管理への応用**

剣持貴弘、檀野圭右、大社奈摘、池川雅哉、吉川研一 (同志社大学 生命医科学部)