

# 公益社団法人日本超音波医学会令和2年度超音波分子診断治療研究会抄録

代表：工藤信樹（北海道大学）

## 第1回

日時：令和2年8月1日（土）

会場：北海道大学

開催中止

## 第2回

日時：令和2年12月9日（水）

会場：WEB開催

共催：日本超音波医学会 基礎技術研究会・  
日本音響学会アコースティックイメージング  
研究会

※第2回分子診断治療研究会は第3回基礎技  
術研究会抄録・第4回アコースティックイメ  
ージング研究会と共催で行っております。

### 2020-01 符号化パルス圧縮におけるマイク ロバブルの非線形応答

平田 慎之介（千葉大学）

マイクロバブルを用いる超音波イメージング（造影超音波）では、マイクロバブルから得られる非線形エコーによって超音波画像のコントラストを大幅に向上させることができる。これまでに符号化パルス圧縮を組み合わせることで、造影超音波のコントラストを超音波の音圧を上げずに向上させる手法が報告されているが、マイクロバブルからのエコーの周辺に非線形成分によるサイドローブが発生し、信号帯雑音比（SNR）が低下するという問題があった。この非線形サイドローブは使用する2値符号（コード）によってその形状や振幅が変化するため、最適なコードを選択することでSNRの低下を抑制することが期待できる。

本論文では、Golayパルス圧縮において最適なコードを探索、決定する手法について述べる。

### 2020-02 速度推定における精度向上のための点拡がり関数の逆畳み込みの検討

茂澄 倫也，長岡 亮，長谷川 英之（富山大学）

医用超音波分野において、2次元速度推定法が各種生体機能計測において必要となる。速度推定法では超音波画像の画像分解能やノイズが推定精度に影響を与える。本報告では、超音波画像の取得システムのシステム特性を取得し、特性に基づいてフィルタを生成した。フィルタ後の信号に2次元速度推定法を適用し速度推定を行うことで、速度推定精度の向上を図った。ファントム実験により推定精度を評価した結果、方位方向の偏り誤差を-19.7%から2.7%に低減された。

### 2020-03 熱特性が異なる散乱媒質におけるエコー振幅包絡特性の変動評価

大村 眞朗<sup>1</sup>，竹内 道雄<sup>2</sup>，長岡 亮<sup>1</sup>，長谷川 英之<sup>1</sup>（<sup>1</sup>富山大学 工学部，<sup>2</sup>立山科学工業）

我々の先行研究において、エコー振幅包絡特性の変動が散乱媒質の温度変化に関連する知見を示してきた。この変動は熱膨張による散乱体構造の変化を捉えていると考えられるが、その機序はこれまで検証できていない。本研究では有限要素法を用い、熱膨張時の散乱体分布変化の様子を評価した。数値計算により

線形性剛体の三次元変位および温度を算出し、無作為に分布した散乱体の位置を各時刻の変位に基づき更新した。媒質の熱特性として、熱膨張係数、熱伝導率、比熱、初期散乱体数密度を可変的に設定した。先行研究の実計測実験を模し、7.5 MHz リニアプローブの送受信音場におけるエコー信号を数値計算した。仲上分布の形状パラメータの対数変化量は散乱体数密度の変化量と関連する傾向を示すとともに、熱膨張による体積変化に起因しており、温度変化を間接的に捉えていると考えられる。

#### 2020-04 皮膚毛細血管における血行動態解析

塚本 唯斗<sup>1</sup>、中野 和也<sup>2</sup>、大西 峻<sup>3</sup>、関根 雅<sup>3</sup>、羽石 秀昭<sup>3</sup> (1千葉大学 大学院融合理工学府、<sup>2</sup>宮崎大学 キャリアマネジメント推進機構 テニユアトラック推進室、<sup>3</sup>千葉大学 フロンティア医工学センター)

皮膚毛細血管とは、組織の健全性に関わる重要な血管系である。毛細血管のモニタリングにより組織の健全性及び疾患の状態把握が可能となるが、そのための定量評価手法は未だ発展途上にある。当研究室では、皮膚毛細血管の定量化に向け、撮影装置及び血流速度・血管径推定手法の開発を進めてきた。本研究では、カフの圧迫により血流状態を変化させた場合の皮膚毛細血管の撮影を実施し、推定手法の妥当性検証を行った。その結果、圧迫に伴う妥当な血流速度及び血管径の変化を推定可能であることを確認した。よって、推定手法の有効性が示唆された。

#### 2020-05 大動脈弁閉鎖不全症を伴う大動脈弁二尖弁が大動脈血流動態に及ぼす影響

原田 拓実<sup>1</sup>、藤原 崇<sup>2</sup>、劉 浩<sup>3</sup> (1千葉大学 大学院融合理工学府、<sup>2</sup>University of Colorado Anschutz Medical Campus Department of Radiology, Section of Pediatric Radiology, Children's Hospital Colorado、<sup>3</sup>千葉大学 大学院工学研究院)

大動脈二尖弁 (BAV) は、人口の1?2%に発生する先天性心疾患であり、患者によってさまざまな形状がある。BAV の患者は、弁の狭窄 (AS) と大動脈弁逆流 (AR) を起こしやすく、大動脈瘤を発症する可能性が高くなる。BAV の形状、狭窄および逆流の程度、および大動脈瘤のリスクと位置の関係は、血行動態的に明らかにされていない。本研究では、左心室大動脈のイメージベスト3次元一体化モデルを用いて、大動脈弁逆流が大動脈血行動態に及ぼす影響を調べた。その結果、BAV-AR モデルでは壁せん断応力と OSI が増加し、逆流の影響でエネルギー損失が増加することがわかった。

#### 2020-06 US-光の融合によるリンパ節内腫瘍の音響特性評価

野口 和馬<sup>1</sup>、大村 眞朗<sup>2,3</sup>、大西 峻<sup>3</sup>、松本 大輝<sup>1</sup>、小玉 哲也<sup>4</sup>、山口 匡<sup>3</sup> (1千葉大学 大学院融合理工学府、<sup>2</sup>富山大学 工学部、<sup>3</sup>千葉大学 フロンティア医工学センター、<sup>4</sup>東北大学 大学院医工学研究科)

術中のリンパ節郭清の侵襲を最小限に抑え、治療効果を高めるために、精度の高いがん転移のスクリーニングが求められている。我々

の先行研究では、高周波超音波で摘出リンパ節の癌転移を90%以上の正診率で評価可能であるが、多様な腫瘍の特徴について、三次元空間のミクロな音響特性と組織構造の関係性を把握することで、より高精度な評価や in vivo への応用が可能となると考えられる。本報告では、中心周波数250MHzの振動子と自作の超音波顕微鏡システムを使用し、超音波像と病理像と対応付けることで摘出リンパ節の正常部および腫瘍部の三次元の音響特性評価を行った。結果として、リンパ節の腫瘍部は正常部に比して音速が低値を示すことが確認された。

#### 2020-07 超音波・近赤外蛍光デュアルイメージング用造影剤の基礎性能評価

吉田 憲司<sup>1</sup>、金兒 千晶<sup>2</sup>、章 逸汀<sup>3</sup>、豊田 太郎<sup>4</sup>、林 秀樹<sup>1</sup>、山口 匡<sup>1</sup> (1千葉大学 フロンティア医工学センター、<sup>2</sup>千葉大学 大学院融合理工学府、<sup>3</sup>千葉大学 大学院医学薬学府、<sup>4</sup>東京大学 大学院総合文化研究科)

造影超音波と近赤外蛍光イメージング法の両方で造影剤として機能する多機能造影剤の開発を行っている。造影剤の基本構造は、超音波造影剤であるマイクロバブルを安定化させるためのリン脂質膜シェルに近赤外蛍光イメージングの造影剤であるインドシアニングリーン誘導体を担持させたものである。これまで、プロトタイプ造影剤の基本性能として、粘弾性の性質、蛍光特性について実験的に評価してきた。本報告では、安定性(寿命)を実験的に評価した結果について報告する。

#### 2020-08 深層学習を用いたスパースビューマイクロCTにおけるノイズ除去手法の開発

岡本 尚之<sup>1</sup>、大西 峻<sup>2</sup>、羽石 秀昭<sup>2</sup> (1千葉大学 融合理工学府基幹工学専攻医工学コース、<sup>2</sup>千葉大学 フロンティア医工学センター)

スパースビューCTは、投影像数を削減した画像再構成手法である。短時間の撮影が可能となる一方、再構成像にスポーク状のアーチファクトが発生する。本研究は、マイクロCTの生体応用に向けた、スパースビューマイクロCTにおけるノイズ除去手法を提案する。提案手法では、スパースビューサイノグラムからフルサンプリングサイノグラムを推定するネットワークを教師あり学習により構築した。結果、提案手法はスパースビューサイノグラムの効率的なアップサンプリングを実施し、再構成像に生じるスポーク状のアーチファクトを低減した。また、定量評価においても大幅な改善を示した。

#### 第3回 Evening Seminar

日時：2021年3月8日(月曜日)17:00-19:30

共催：日本超音波治療研究会

形式：WEB開催

##### 1) 17:00-17:30

百聞は重要だが一見も大切だ!

工藤信樹(北海道大学大学院情報科学研究院)

超音波は、周波数は高いものの音波であることに変わりはない。従って、医用超音波の研究・開発では「聞く」こと、すなわち圧力の時間変化を計測することはすべての基礎であり、超音波研究において超音波をよく聞くこ

と「百聞」は極めて重要である。一方、超音波の医用応用では、診断と治療の両方で集束超音波が利用されているが、超音波は容易に反射・屈折・干渉することからその音場は複雑に変化し、それを聴覚だけで聞き取ることは難しい。それゆえ「一見」すること、すなわち音場の可視化も重要な意味をもつ。我々の研究室では、超音波そのものの可視化からその作用の可視化まで、見ることにこだわり研究を進めている。発表では我々が開発してきた観察システムの概要を紹介する。

研究室紹介：工藤信樹「超音波霧化の仕組みを高速度観察で解き明かす」

北海道大学大学院獣医学研究院 佐々木東  
「マイクロバブルとパルス超音波で膀胱内腫瘍を治療する」

北海道科学大学保健医療学部 相川武司  
「フォーカストシャドウグラフ法で超音波音場を可視化する」

## 2) 17:30—18:00

キャビテーション気泡を利用した超音波ガイド下 HIFU 治療  
吉澤 晋（東北大学大学院工学研究科）

超音波ガイド下 HIFU 治療には、低侵襲、繰り返し治療が可能、リアルタイムイメージング、システムが比較的小型で安価、など多くの利点がある。一方で、臨床応用に対する大きなハードルとして、治療時間、ターゲティング、治療効果判定などの問題が挙げられる。これらを解決する方法として、キャビテーション気泡を利用した治療が一部で注目されてきた。近年になって、強力な超音波パルスの照射でキャビテーション気泡群を局所的

に生成できることがわかり、これを利用した治療方法による臨床試験が日米欧で行われるようになってきた。キャビテーション気泡を利用した HIFU 治療は、キャビテーション気泡をリアルタイムで超音波イメージングすることで、リアルタイムに治療領域が可視化される。さらに、キャビテーション気泡の機械的作用を利用した場合、組織の超音波イメージング輝度低下により治療効果判定が可能となる。

ここでは、そのような治療法として、音響活性を持つ抗がん剤とキャビテーション気泡を利用した音響力学治療の臨床とその基礎研究について紹介する。さらに、強力集束超音波のパワーを実感していただくためのデモ実験を実験室から中継する。

研究室紹介：吉澤 晋「強力集束超音波のパワーを実感する」

## 3) 18:00—18:30

がん組織への効果的な抗がん剤デリバリーシステム構築に向けて  
鈴木 亮, 小俣大樹, 宗像理紗, 丸山一雄（帝京大学 薬学部）

がん化学療法において、がん治療効果の増強および副作用の軽減を目的とする抗がん剤の体内動態制御が重要である。近年では、マイクロバブルと超音波を利用したがん組織への抗がん剤デリバリー法が開発され、抗がん剤のがん組織移行性を改善し効果的ながん治療効果を得るための臨床研究が進められている。この臨床研究では、膵臓がんに対するゲムシタビン治療にマイクロバブルの投与とがん組織への超音波照射を併用し、ゲムシタビンのがん組織移行率を高め、がん治療効果の

向上を狙っている。現在、臨床試験の最中ではあるが、多くの症例においてがんの進行抑制に伴う延命効果が報告されている。今後、このような新たなタイプの抗がん剤デリバリー法が、がん化学療法における新たな治療戦略として利用されるものと期待される。マイクロバブルと超音波の併用による抗がん剤デリバリーでは、低分子量の抗がん剤への応用が主に進められている。今後、さらに効果的ながん治療効果を達成していくためには、大量の抗がん剤をがん組織に効率よくデリバリーすることが必要になると考えられる。この課題に対しては、ドキシソルビシン封入リポソーム製剤（ドキシル）のような大量の抗がん剤を封入可能なナノ粒子状製剤（ナノメディシン）を利用することが好ましいと考えられる。そこで本発表では、我々が開発を進めているマイクロバブルと超音波を利用したナノメディシンデリバリーによるがん治療に関する研究を紹介すると共に、今後のがん治療戦略における本デリバリー法の可能性について考察する。

研究室紹介：鈴木 亮「診断用・治療用マイクロバブルの作り方と評価法」

#### 4) 18:30—19:00

ウルトラファインバブルの物理学的性質の解明—超音波による遺伝子導入能に気泡径が与える影響—

貴田 浩志, 遠藤 日富美, Loreto B. Feril, 立花 克郎 (福岡大学 医学部 解剖学講座)

我々はこれまでウルトラファインバブル (UFBs: 直径  $1\mu\text{m}$  未満の超微細気泡) の発生法を確立し、その遺伝子送達キャリアとして

の応用研究を進めてきた。現在取り組んでいる UFBs の物理学的性質の解明研究を紹介する。

0.06%albumin/optiMEM に perfluoropropane を封入した UFBs に対し、遠心分離や超音波照射などの外的刺激を加えると、直径 200nm 以上の UFBs ( $\geq 200$  UFB) は消滅する。照射から 5 秒以内に大部分が失われ、30 秒以内に 71.0% が消滅する。一方で、直径 200nm 以下の粒子径の UFBs ( $\leq 200$  UFB) は保たれ、180 秒間の超音波照射によっても消滅しない。 $\leq 200$  UFB は超音波照射下ではその発生と消滅が繰り返される定常状態となっていると推測される。

UFBs により Luc 遺伝子導入は増強され、 $5\text{w}/\text{cm}^2$ , Duty 50%, 30 秒間の超音波照射での発光強度は UFBs を含まない場合の約 3.8 倍となる。遠心分離により  $\geq 200$  UFB を取り除くと増強効果は失われる。経時的な観察では、照射開始から 5 秒で発光強度は急激に上昇し、20 秒で  $1.87 \times 10^6$  RLU のピークに達する。 $\geq 200$  UFB のキャビテーションが重要な役割を果たしていることが示唆される。UFBs の粒子数とともに粒子径分布を調節することで、より厳密な遺伝子導入能の制御につながることを期待される。

研究室紹介：立花克郎「医療用ウルトラファインバブル作成実演・生中継」

#### 5) 19:00—19:15

マイクロバブルと集束超音波による BBB オープニングを用いた、mRNA 医薬の脳への非侵襲的な送達法の開発

小川昂輝<sup>1</sup>, 加藤直也<sup>1</sup>, 吉田道春<sup>2</sup>, 麓伸太郎<sup>3</sup>, 宮川聡史<sup>4</sup>, 水上修作<sup>5</sup>, 向井英史<sup>1</sup>, 川上茂<sup>1</sup> (<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医

薬品情報学分野,<sup>2</sup>長崎大学病院脳神経外科,  
<sup>3</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬剤学  
分野,<sup>4</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科免  
疫遺伝学分野,<sup>5</sup>長崎大学熱帯医学研究所免疫  
病態制御学分野)

近年, mRNA 医薬が注目されおり, 脂質ナノ  
粒子 (Lipid nanoparticle: LNP) の形で, ワ  
クチンへすでに応用されている. 一方で脳へ  
の応用においては, 血液脳関門 (BBB) が障壁  
となるため, mRNA 医薬の応用は局所投与に限

られており, 侵襲性の観点で臨床応用に向け  
ては課題が残されている. 全身投与で mRNA 医  
薬を脳に適応するためには, BBB を突破する  
必要があり, マイクロバブルと集束超音波を  
組み合わせた一時的な BBB オープニングが研  
究されている. しかし, BBB オープニングによ  
り mRNA 封入 LNP を脳に送達した報告はない.  
本演題では, マイクロバブルと集束超音波を  
用いて mRNA 封入 LNP をマウス脳へ送達し, 脳  
内タンパク質発現分布/細胞を明らかにした  
ので報告させていただく.