

公益社団法人日本超音波医学会令和3年度超音波分子診断治療研究会抄録

代表:吉澤晋(東北大学)

第1回

日時:2021年8月2日(月)

会場:Web開催

共催:日本音響学会アコースティックイメージング研究会,日本超音波医学会基礎技術研究会,日本超音波医学会・光超音波画像研究会,レーザー学会光音響イメージング技術専門委員会

2021-01 超音波照射による微小気泡を貪食した樹状細胞の局所的機械刺激の可能性

○大竹 直幸(北海道大),鈴木 亮(帝京大),工藤 信樹(北海道大)

我々は,微小気泡を貪食した樹状細胞を対象として,超音波照射による細胞の機械刺激が細胞内 Ca^{2+} の濃度変化を誘導する現象に関する検討を行ってきた.前回我々は,樹状細胞に超音波を照射することにより,細胞膜損傷を伴わずに細胞内 Ca^{2+} の濃度変化(Ca^{2+} シグナリング)を誘導できることを報告した.しかし,貪食気泡が細胞に与える機械的作用を評価できていなかった.そこで本研究では,同一の樹状細胞を対象に,超音波照射により細胞に誘導される Ca^{2+} 濃度の蛍光観察と気泡のダイナミクスの高速度撮影を行った.その結果,気泡を有する細胞のみ機械的刺激が可能であること,気泡径変化が大きい位置から Ca^{2+} 上昇すること,超音波の放射圧による気泡の移動ではなく圧力による気泡の変形が細胞内 Ca^{2+} 変化の原因であり気泡径変化に関する閾値が存在することが示された.さらに超音波照射により壊れにくいプラスチック気泡を用いることにより, Ca^{2+} 濃度変化を再現性よく誘導することが可能となった.本知見は樹状細胞を機械刺激によって成熟促進する超音波イムノモジュレーション研究に有用と考えられる.

2021-02 膀胱内ソノポレーション開発 膀胱内投与までの5年

○佐々木 東,中村 健介,滝口 満喜(北海道大)

膀胱癌のおよそ70%を占める筋層非浸潤性膀胱癌に対する膀胱注入療法に,超音波と微小気泡によるドラッグデリバリー技術「ソノポレーション」を組み合わせることで,膀胱注入療法の効果増強を目指す検討を行ってきた.薬剤の細胞内取り込みの促進がソノポレーションの根幹であるため,質量分析計による薬剤定量を行い,ドラッグデリバリーを示してきた.3次元培養を用いた *in vitro*,摘出膀胱を用いた *ex vivo*,そして *in vivo*での検討を行い,これらの実施に5年の歳月を費やした.この間に体験した,どちらかというメインではない結果と,今後の展望を述べたい.

2021-03 強化学習を用いたコウモリのエコーロケーション行動の分析—障害物回避時における飛行経路と超音波センシングの変化について—

○河村 拓,手嶋 優風,長谷川 雄大,源田 祥子,土屋 隆生,飛龍 志津子(同志社大)

本研究では行動実験と強化学習を用いて,コウモリの飛行やセンシング行動の分析を行った.エージェントの行動がコウモリのようにふるまうことができれば,報酬関数よりコウモリの行動機序を推測できると考えられる.そこで学習者(エージェント)の考えに相当する報酬関数を行動データにより推定し,障害物環境におけるエージェントのふるまいをコウモリの回避行動と比較した.その結果,障害物がある場合,エージェントとコウモリが似た回避ルートをとることが確認でき,コウモリが障害物を回避するだけでなく旋回を多く含まない飛行経路を選択していることが示唆された.一方,放射回数や放射方向に関しては両者に違いが見られたことから,エージェントへの入力源となるエコーの精緻化が必要であると考えられる.今後は音響シミュレーションを用いたエコーの時間振幅波形を基に,強化学習を行うフレームワークを開発しコウモリの行動機序のモデル化を目指す.

2021-04 空中超音波弾性波源走査法を用いたガイド波伝搬によるソフトマテリアル内部異物の非接触イメージング

○ 清水鏡介・大隅 歩・伊藤洋一(日大)

食品や医療用ゴム製品などの柔らかい製品であるソフトマテリアル(SF)に対して、各種の異物の混入が問題となっている。これらの製品に対する異物の検出は、製品の安全性や品質保証などの点で極めて重要な課題である。その方法として、取り扱いの容易さや安全性の高さから、弾性波を用いた研究が多くなされている。本研究では弾性波を用いた SF 内部の異物検出方法として、空中超音波による非接触検査法について研究をしている。本報告では、空中超音波波源走査法により可視化された、SF 内部を伝搬する波動の挙動情報を利用した異物検出および異物形状の可視化について検討を行った。

2021-05 UAV からの音波照射加振による極浅層地中探査技術に関する基礎研究

○杉本 恒美, 杉本 和子, 中川 裕, 上地 樹, 高木 均, 坂本 憲昭(桐蔭横浜大), 歌川 紀之, 黒田 千歳(佐藤工業(株))

従来は、遠隔から極浅層地中探査を行うことは困難であったが、UAV からの音波照射加振と高感度 LDV を用いた場合には、10 m 以上の離隔でも、実施できる可能性がある。そこで、本研究では提案手法の基礎検討を行った。

2021-06 空間スペクトルエントロピーとスペクトルフラットネスを用いた内部欠陥画像に関する検討

○杉本 和子, 杉本 恒美(桐蔭横浜大)

非接触音響探査法では、非接触・非破壊で遠隔から内部欠陥の検出・映像化を研究してきた。複合材料、特にコンクリートに対して、空洞・ひび割れ・亀裂などの内部欠陥を検出するために、測定面に空中音波を照射・加振し、レーザドップラ振動計を用いて2次元振動速度分布を測定する。得られたデータを解析して、従来は、2つの音響学的特徴量の分布から内部欠陥の検出・映像化を行ってきた。今回は、スペクトル・フラットネスを導入して、欠陥検出

の可能性を検討する。従来法が欠陥の輪郭抽出や諧調表示上、優れているが、円形空洞欠陥の場合で、解析周波数範囲を十分大きくとれば、スペクトル・フラットネスでも欠陥位置を検出できるとわかった。

第2回

日時：2021年9月24日(金)

会場：Web 開催

共催：電子情報通信学会・日本音響学会超音波研究会
東北大学電気通信研究所超音波エレクトロニクス研究会、レーザー学会光音響イメージング技術専門委員会

2021-07 AI を用いた胎児機能の遠隔からのスクリーニング検査支援システムの研究 - 多変数多重度マルコフ連鎖確率を用いた胎児の健康状態の評価法 - ○荒木睦大, 玉村千代, 折坂 誠, 吉田好雄, 森 幹男, 浅井竜哉(福井大)

遠隔地に居住する妊婦が産科施設へ頻回に通院しなくても、自宅で計測された胎児と母親の心拍数データをネットワーク・クラウドに送信し、産科医がそれらデータを適宜、ダウンロードし解析することで、病院で検査する適切なタイミングをスクリーニング検査支援するための、遠隔検査サポートシステムが期待されている。本研究ではその概要と胎児の健康状態の学習法について述べる。本研究では、正常な胎児と母親の心拍変動計測データを取得し周波数領域の解析により、多変数多重度マルコフ連鎖確率モデルを用いて学習法を提案し、胎児の健康状態を評価する方法を提案する。また、乱数により擬似的に生成された状態遷移の異常データを用いて、構築された学習辞書データの品質(適合性と再現性)を評価する実験結果を議論する。

2021-08 超音波キャビテーションによる軟部組織の柔軟化(III)コラーゲン変性の要素検討

○小池一輝, 内田 諭, 八木一平(都立大)

線維症は、慢性的な炎症・組織傷害・老化などのストレスにより、軟部組織が I 型コラーゲン等の膠原線維に置

き換わって修復不可能になる疾患であり、未解決の医療課題である。本研究は、超音波キャビテーション現象を利用して、コラーゲン繊維を機械的に切断する事により、軟部組織の柔軟性を回復させる手法を検討する。本報告では超音波キャビテーションがコラーゲンに与える影響を機械・構造的に評価した。

2021-09 気泡援用超音波加熱において焦点走査時の焦点間距離が気泡生成に及ぼす影響

○上田晃平, 吉澤 晋, 梅村晋一郎(東北大)

強力集束超音波(HIFU)を用いたがんの加熱凝固治療は低侵襲な治療法である。しかし多数回のHIFU照射と照射間での休止時間が必要となることから、治療時間が長いという問題点がある。そこで加熱効率向上のためにキャビテーション気泡を援用する手法が提案されている。また焦点を電子的に走査させながら照射を行うことにより、各焦点からの熱伝導が利用でき照射回数の低減が見込まれる。現在、従来研究で提案された6焦点を走査するシーケンスにおいて、より効率的な焦点走査方法の開発を行っている。本研究では焦点走査時に焦点間距離が気泡生成や加熱効率に与える影響について検討を行った。

2021-10 光音響イメージングによる脂肪率定量評価法の基礎的検討

○木内那由, 浪田 健, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅(京大)

光音響イメージングによる脂肪肝の定量評価をめざし、模擬脂肪肝における光音響信号強度と脂肪率の関係を調査した。波長900 nmおよび1210 nmの2波長における信号強度比が脂肪率の上昇に伴って高くなることを確認した。この2波長の信号強度比を用いることで脂肪率が推定できることの可能性を実証した。また脂肪肝モデルマウスの*ex vivo*実験において、光音響信号強度比により推定される脂肪率の値とHE染色における脂肪率は正の相関を持つことが明らかとなった。この結果より、光音響イメージングを用いて、初期脂肪肝の定量評価が行える可能性を実証した。

2021-11 アニュラレイセンサへのDAS法応用による光音響顕微鏡像における被写界深度の改善

○鈴木 陸, 新楯 諒, 石井琢郎, 西條芳文(東北大)

末梢微小血管網の形態学的観察に、光音響イメージング技術が注目されている。本研究では、4チャンネルのアニュラレイセンサを搭載した光音響イメージングシステムを用い、各チャンネルで得られた光音響信号にDelay-and-Sum(DAS)法を適用することによる最大振幅投影(MAP)画像の被写界深度への効果を評価することを目的とする。直径100 μm のマイクロチューブと皮膚微小血管を対象に光音響イメージングを実施し、超音波センサから異なる深度における対象物の直径を計測した。その結果探触子の幾何学的焦点から $\pm 1\text{ mm}$ の範囲でDAS法の適用により対象物が最大で66.7%先鋭化され、DAS法の適用が光音響MAP画像の被写界深度の向上に有効である事を明らかにした。

2021-12 MEMSミラーを用いた高速撮像光音響顕微鏡システムの開発 ～ミラー走査由来の画像歪みに対する補正手法の検討と併せて～

○新楯 諒(東北大), Chulhong Kim(POSTECH), 西條芳文(東北大)

光音響顕微鏡(PAM)は高い空間分解能を得る一方、従来の機械走査方式は長い撮像時間を要することが生体応用の際の課題となる。特に光学分解能式(OR-PAM)は光由来の方位分解能をイメージングに反映させるために多くのスキャン点数を必要とし、先行研究では30分の撮像時間を必要とした。そこで本研究では、MEMSミラーを用いた高速撮像OR-PAMシステムを開発した。また、ミラーを高速走査する際に発生する非線形画像歪みを補正する手法として、事前にマイクロ定規を一枚イメージングすることで歪みを簡便に補正する手法を提案した。開発されたPAM及び提案した歪み補正手法によって、6 μm の方位分解能、約30秒の撮像時間で微小血管のイメージングを可能にした。

第3回

日時：2021年12月17日(金)

会場：Web開催

共催：日本音響学会アコースティックイメージング研究会，日本超音波医学会基礎技術研究会，千葉大学マルチモーダル計測医工学

2021-13 超音波暴露下における外耳道内外の音場の可視化

○小川 雄也，大隅 歩，伊藤 洋一(日本大学)

近年の強力空中超音波の積極的な利用に伴い，超音波暴露の問題が顕在化している。音波は，外耳道を介して鼓膜へ到達するため，超音波暴露の影響を考える上では，鼓膜位置での受音圧を知ることが重要である。先行研究では，周波数が20-40kHzまでの空中超音波を連続照射したときの鼓膜受音圧を，外耳道内に形成される定在波分布から推定できることを示した。しかしそのメカニズムの詳細については明らかになっていない本報告では超音波暴露時の頭部周囲及び外耳道内外での音場形成についてパルス空中超音波を用いて実測と音響シミュレーションによる解析結果を基に検証を行ったので報告する。

2021-14 神経軸索再生阻害因子に対する拮抗作用の可能性

○佐々木 東，工藤 信樹，中村 健介，滝口 満喜(北海道大)

低強度パルス超音波(Low intensity pulsed ultrasound; LIPUS)には種々の細胞刺激効果が知られている。本研究では軸索伸長阻害因子の1つであるNogo-Aを作用させた神経細胞へLIPUSを照射し，神経突起の伸長や形態に及ぼす影響を検討した。LIPUS照射により神経突起の長さの総和は有意に延長し，LIPUSによる神経突起の伸長促進効果の可能性が示唆された。今後，LIPUSと神経細胞・神経突起に及ぼす影響を正確に把握するとともに，詳細な作用機序を解明，および超音波照射条件の検討が必要である。

2021-15 光音響法を用いた牛大腿骨の評価

○前川 慶彦，矢能 啓太，服部 大志，松川 真美(同志社大)

糖尿病ではコラーゲン等の劣化により骨ミネラル量が正常でも骨折リスクが高いケースがある。従ってミネラルを評価するX線法では正しい骨折リスクの評価ができない。本研究では骨中コラーゲンの評価が期待される光音響法を用いて糖化が骨に与える影響を評価した。まず近赤外領域のパルスレーザーの照射によって骨中に超音波が発生することを確認した。発生した超音波の振幅は，健康な試料よりも糖化試料で低下した。

2021-16 超音波凝固切開装置の発生するキャビテーションの可視化に関する検討

○長岡 聡太，吉田 憲司，林 秀樹(千葉大)

近年，従来の開腹手術と比べ，腹腔鏡下胃癌手術後の脾液漏の発生率が有意に高いとする報告が見られる。その原因の一つとして，同手術で頻用される超音波凝固切開装置(USAD)の発生するキャビテーションが脾組織損傷を来している可能性がある。しかしながら，各種あるUSADがすべて同様のキャビテーションを発生するのかどうかに関しては詳細な報告がない。本研究では，物理的特性の解析や生体組織への直接的な作用を検討することによりUSADが発生するキャビテーションの実態を明らかにした。また，USADの発生するキャビテーションの感圧紙を用いた音場評価や，sonoluminescence, sonochemiluminescence (SCL)による可視化は初めての報告となる。特にSCLでは，比較的簡易かつ詳細にブレード周囲のキャビテーションを可視化できるため，USADの安全な使用方法を検討していく上で重要な知見となり得ると考えられる。

2021-17 膜物性が異なるマイクロバブルの造影効果の検証光音響法を用いた牛大腿骨の評価

○金兒 千晶，平田 慎之介，山口 匡，吉田 憲司(千葉大)

超音波・近赤外蛍光デュアルイメージング用造影剤として蛍光マイクロバブルを開発し，リンパ管ナビゲーション

手術への応用展開を目指している。造影剤としての機能がリン脂質膜の状態に強く依存することから、リン脂質の相転移温度に着目し、超音波造影効果の検証を行った。まず、相転移温度が異なる六種類のリン脂質を用いてバブルを作成し、バブルの共振条件を推定することを目的にバブル懸濁液の音響減衰特性の評価を実施した。同様の評価を、相転移温度が異なる二種のリン脂質から作成したバブルについても実施した。次に、膜の状態が異なると想定される二種のバブルを民生の超音波診断装置を用いて観察し、それぞれの造影効果を定性的に評価した。その結果、どちらのバブルにおいても造影効果が確認された。

第4回

日時：2022年3月18日(金)

会場：福岡市科学館サイエンスホール（福岡市）

2021-18 明日からできる超音波穿孔法(ソノポレーション)

～遺伝子・薬物導入の原理と方法～

○貴田浩志(福岡大学)

超音波穿孔法(ソノポレーション)は、超音波照射により液中の気泡核が成長・崩壊する音響キャビテーション現象のジェット流を利用し、一時的に細胞膜を穿孔し、薬物や遺伝子を細胞質内に送達する方法である。生体組織への侵襲の少ない、安全な物理的な薬物送達システム(DDS: Drug Delivery System)として期待されている。

ナノバブル(NBs: Nano-Bubbles. 別名 ウルトラファインバブル)は直径1 μm 未満の超微細気泡で生体組織のより深部に到達可能で、浮上速度が極めて遅く、長期間の滞留性を示すなどの特徴を持ち、ソノポレーションの気泡核として働く。

本講演では超音波とナノバブルを組み合わせた超音波穿孔法の原理の理解を深めてもらい、経験の少ない入門者でも簡単に研究室でソノポレーションを実施するための方法について説明する。

2021-19 (招待講演) 福岡脳神経外科病院での MR ガ

イド下集束超音波治療の現場

○田代典章(福岡脳神経外科病院)

本態性振戦、パーキンソン病による振戦は患者の quality of life (QOL) を低下させる。パーキンソン病における振戦は QOL だけでなく Activities of Daily Living (ADL) も低下させる要因となる。そして、これまでは薬剤、脳深部刺激術で治療されてきた。Focused Ultrasound Surgery (FUS) は本態性振戦において2016年7月に米国食品医薬品局で認可承認を受け、2016年12月に国内の医薬医療機器総合機構の認可承認を受けた。そして2020年9月にパーキンソン病の振戦の緩和及び脳深部刺激術が不応で運動症状の緩和症例にも認可承認され適応が拡大している。そのため FUS は本態性振戦、パーキンソン病の治療について薬剤抵抗性症例の脳深部刺激術の次の治療法としても期待されている。

2021年1月より当施設でも FUS の治療が開始となり、当施設での FUS の治療現場、成績について報告する。

2021-20 短時間 HIFU 照射における超音波熱歪みイメージング

○吉澤晋(東北大学)

超音波ガイド下 HIFU 治療における超音波イメージングガイドにおいて、治療前ターゲティング、治療中モニタリング、治療後評価における研究開発が行われている。治療前ターゲティングのための技術の1つとして超音波熱歪みイメージングがある。短時間の HIFU 照射を行うことでターゲットに数 $^{\circ}\text{C}$ の温度上昇をもたらす、その温度上昇による熱歪み(エコーの時間シフト)を超音波計測することで、HIFU 焦点領域を可視化することができる。また微小温度上昇を精度良く推定することができれば、適切な HIFU 出力を設定することも可能となる。ここでは、熱歪みイメージングの実験結果を示し、その臨床応用可能性について検討する。

2021-21 ウルトラファインバブルの医療応用:現状と未来

○立花克郎(福岡大学)

我々はこれまでウルトラファインバブル(UFBs:直径1 μm 未満の超微細気泡)の安定した生成法を確立してき

た。現在、その遺伝子送達キャリアとしての応用研究を進めている。UFBs の物理学的・化学的性質の解明研究を急ぎ、mRNA 医薬などへの実用化を目指して実験が必要である。今回、UFBs の測定方法と最新の遺伝子導入の実験結果を発表する予定である。

2021-22 ファインバブルが植物の発芽と初期成長に及ぼす影響

○二井晋, 五島崇(鹿児島大学)

近年トマトやイチゴの水耕栽培や葉物野菜栽培にファインバブル含有水を用いると、果実や植物の成長促進、収穫量の増大が報告されている。この場合のファインバブル水は水道水中に空気気泡が分散したものであるが、何がどのように作用するのか、というメカニズムを解明するための第一歩として、コマツナとホウレン草の発芽と初期成長に及ぼすファインバブル水の影響を調査した。空気ファインバブルの調製では自作の加圧溶解型装置を用い、ナノサイトの測定で約 100 nm をピークとする大きさの気泡が十分に高濃度で存在することを確認した。著しい結果として、ホウレン草では発芽率、根と茎の長さについて水道水と比較して顕著な促進効果が認められた。酸素ファインバブル水と空気ファインバブルの比較から、ガス種による程度の差はあるものの、著しい差ではなく、ガス種よりもバブルの存在が成長促進を導いたことが示された。

2021-23 高圧力と超音波を利用したドラッグデリバリー薬剤の開発

○三島健司(福岡大学)

[緒言] 常圧(大気圧下)では、超音波を用いたラッグデリバリー薬剤の開発が既に多く検討されてきた。高圧力技術の進歩にともない超音波を照射する液体溶媒として操作温度 20 - 60°C, 操作圧力 6 - 15 MPa 程度の高圧ガスと水の二相系の使用が目ざされている(1)~(6)。二相系とは、常温での水と油のように、界面を境に共存する二つの相(この場合、ガス相と液体相)が共存する系である。特に、二酸化炭素や窒素は、不燃性であり、生体毒性が非常に低いため有機溶媒に比べて安全性が高く、環境負荷の低い溶媒であると言える。また、それらのガスは減圧

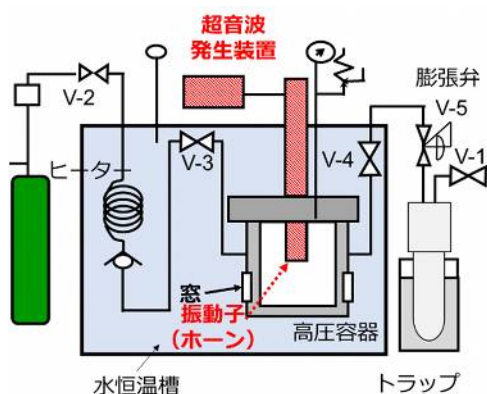
操作により瞬時に気化するため液体溶媒との分離が容易である。ここでは、二酸化炭素、窒素、空気などの高圧ガスと水などの二相系に対して、超音波照射を組み合わせた高圧力下での超音波照射技術とその応用例について解説する。

[高圧力下での超音波照射] 高圧力下での超音波照射に用いた装置の概略図を第1図に示す。高圧容器内に液体二酸化炭素ボンベから送液した液体二酸化炭素を充填し、容器内を高圧状態とする。その後、超音波プロセッサからの電気信号によって、チタン製の超音波振動子(ホーン)から高圧容器内に超音波を直接照射する。第1図のような高圧下で超音波照射を行う装置としては、超音波振動子(ホーン)を内蔵した高圧容器が用いられる。超音波振動子(ホーン)に高圧容器(内容積 150 cc)の上蓋が圧力止め特殊ゴムパッキンとともに取り付けられており、これにより高圧容器内にて、高圧下での超音波直接照射を可能としている。ただし、高圧を維持したまま超音波を照射するためには、高圧容器上蓋の内側の圧力止め特殊ゴムパッキンが高圧容器と密着して密閉系となることが重要となる。高圧下において容器内に効率的に超音波照射のエネルギーを伝搬させるためには、超音波の直接照射が最も効果的である。

[ドラッグデリバリー用ナノ薬剤] 第1図の高圧容器内にリポソームなどを形成するために必要なリン脂質等を入れ、高圧容器内に、水と液体二酸化炭素を加え、超音波振動子(ホーン)から超音波を照射すると、高濃度リポソーム水溶液が製造される。リン脂質の二重膜からなるリポソームは、生体の細胞のような構造で、内部にも水の相があり、生体適合性に優れているという特徴から医療、化粧品などの分野で応用が期待されている。リポソーム調製の従来法としては、薄膜法や逆相蒸発法などがあるが、これらの方法では有害な有機溶媒を使用しており、調製したリポソームの残存有機溶媒の人体に対する安全性が懸念されていた。本方法は、水の二酸化炭素のマイクロ相分離によりナノ界面が高圧容器全体に広がり、両親媒性(水に親和性のある部分と有機物に親和性のある部分をもつ)物質でリン脂質を溶解する界面が極めて大きくなり、水にも二酸化炭素にも溶解しにくいリン脂質が容易に界面を

利用して溶解し、リポソームを形成する。

[まとめ] 超音波ホーンを内蔵した超音波直接照射型の
高压容器を開発し、高压二酸化炭素を密閉したまま、高
压容器内で、二酸化炭素と水の相分離系に超音波を照
射することで、1)天然果実からの有効成分の高濃度抽出、
2)高濃度マイクロ・ナノバブルの製造、3)リポソームの形
成および4)ピッカリングエマルジョンを利用したカプセル
生成など、従来の二酸化炭素を用いた操作では不可能と
されてきたナノテクの開発が可能となったことを示した。



第1図 高压下で超音波照射を行う装置の概略図

参考文献

- 1) 三島健司: “次世代複合材料のための超臨界二酸化炭素技術”, 工業材料, Vol.60, No.3, 32-36 (2012)
- 2) 三島健司: “生体に優しい機能性溶媒を用いた生体組織再生用移植材料”, ケミカルエンジニアリング, Vol.60, No.5, 56-62 (2015)
- 3) 小野堅登, 徳永真一, 相田卓, シャーミン・タンジナ, 三島健司: “超臨界流体技術の医療・医薬・化粧品・食品への応用”, 繊維学会誌, Vol.76, No.4, 154-158 (2020)
- 4) 三島健司: “高压力下での超音波照射が開く新技術”, 超音波 TECHNO, Vol.33, No.5, 35-39 (2021)