

公益社団法人日本超音波医学会令和4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:2022年8月5日(金)

会場:北海道大学(札幌市),ハイブリッド開催

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,レーザー学会 光音響イメージング技術専門委員会

2022-01 レーザの PRF 向上による MEMS-OR-PAM の高速化の検討

西前大亮,新楯諒,鈴木陸,石井琢郎(東北大),根本隆治(根本技術研究所),西條芳文(東北大)

光音響顕微鏡(PAM)の撮像時間の改善法の一つにレーザの PRF の向上がある。本研究では, MEMS-mirror Optical-resolution photoacoustic microscopy (MEMS-OR-PAM) において, レーザ PRF の向上による生体組織イメージングの高速化について検討した。X×Y=2 mm×2 mm (400 点×400 点) の撮像範囲において, レーザ PRF を従来の 10 kHz から 50 kHz まで段階的に増加させ, MEMS-OR-PAM のイメージングの可否, 撮像時間の測定, Leaf skeleton ファントムの最大強度画像の画質評価を行った。PRF の向上は撮像時間の改善に有効であり, 50 kHz の時の撮像時間は約 6 秒であった。一方, PRF の上昇とともに光音響波の信号強度は低下し, それに伴い Contrast-to-Noise Ratio (CNR) も低下した。本研究結果を, 生体内組織イメージングに最適な撮像条件に活用していく。

2022-02 光音響イメージングによる脂肪肝の定量的評価法の基礎的検討

木内那由(京大), 浪田健, 山川誠, 椎名毅(芝浦工大)

光音響イメージングによる非侵襲, 簡便な初期脂肪肝の定量評価をめざし, 2 波長の信号強度比を用いた脂肪肝率の推定方法を考案した。様々な脂肪肝率の脂肪肝を模擬したファントムの多波長の光音響信号を計測し, 2

波長の選定を行った。波長 920 nm と波長 1210 nm の 2 波長を用いることにより, 脂肪肝率の評価を行える可能性を示した。

2022-03 メラノーマ深達度診断のための 2 光子光音響抽出法における線形・非線形吸収の影響

金子昂司(佐賀大), 前原正司, 浜野修次郎(寺崎電気産業), 山岡禎久(佐賀大)

メラノーマ深達度診断に向けた 2 光子光音響顕微鏡は, 光子密度が高い焦点において 2 光子励起された光音響波を検出するために高空間分解能を有する。深さ分解能低下の原因として 1 光子光音響波の発生が問題であったが, フェムト秒光パルスを用いた 2 光子光音響信号のみを抽出する信号差分抽出法を提案している。本研究では, ナノ秒光パルスを用いた信号差抽出法を提案し, 線形・非線形吸収による光音響波発生に関して基礎的検証を行った。

2022-04 細胞培養容器への均一超音波照射法

相川武司¹, 工藤信樹(北大)

培養細胞を用いる超音波の生体作用研究では, 細胞が受ける超音波照射量を正しく評価することが重要である。本研究では, 細胞培養に用いるシャーレを模擬して小型容器を作成し, その内部音場をシャドウグラフ法により可視化し, 定在波の発生を妨げる照射方法について検討した。その結果, 広く認識されている水面反射の防止だけではなく, 壁内伝搬波の漏出波, 開口制限により生じる回折波の壁面反射も防ぐ必要があることが示された。

2022-05 アンチバブルと超音波による DDS の検討

佐々木東(北大), Albert Poortinga (Bethel Encapsulates), 工藤信樹, 中村健介, 滝口満喜(北大)

アンチバブルは内部に小さな液胞(droplet)を含む気

泡のことである。dropletに薬剤を封入することによりドラッグデリバリーシステムとして利用でき、さらに気泡が超音波刺激に応答することにより局所での薬剤放出が可能である。したがって、理論上、アンチバブルと超音波によるドラッグデリバリー技術は薬剤が起こしうる全身性の副作用を軽減しながら、体外からの超音波照射で局所での薬剤浸潤・組織濃度を向上させることができる、いわゆる“magic bullet”である。研究は始まったばかりで改善点も多いが、今後に期待したい。

2022-06 平面波イメージングによるマイクロバブルの動態評価

吉田憲司(千葉大), 大村眞朗(富山大), 平田慎之介, 山口匡(千葉大)

リンパ管を高感度に描出する手法として、超音波の音響放射力により生じる造影剤の移動をエコー信号の位相変化として検出し、画像化する方法を提案している。本手法のリアルタイム性を改善するため平面波イメージングを適用し、同時に、造影エコーに含まれる非線形成分を効果的に利用するためパルスインバージョンドプラ法も適用した。ファントム実験において平面波イメージングによりどのように造影剤の動態が評価されるかを検証し、コントラスト比およびコントラスト対ノイズ比により視認性の評価も実施した。その結果、平面波照射により引き起こされた造影剤の移動をドプラ法により定量的に評価できること、パルスインバージョンドプラ法により視認性が向上することを確認した。

2022-07 縦波速度とせん断波速度の同時計測に基づくポアソン比の推定

新田尚隆, 鷲尾利克(産総研)

一部の軟部組織は、変形する固体マトリックスの内部が流体で飽和した多孔質弾性体であることが知られており、その評価指標の一つとしてポアソン比が提案されている。高精度に得られた縦波速度とせん断波速度に基づき、より安定的にポアソン比を推定できる可能性がある。そこで本研究では、寒天グリセリンファントムにおいて超音波測定された縦波速度とせん断波速度からポアソン

比を推定し、診断におけるポアソン比の潜在的な有用性について検討した。

2022-08 空中超音波励起による Lamb 波のパルス圧縮の効果 ～試料端反射の有無による検討～

清水鏡介, 大隅歩, 伊藤洋一(日大)

集束超音波照射による励振源の高速走査を可能にする空中超音波フェーズドアレイ(Airborne Ultrasound Phased Array:AUPA)を用いた弾性波源走査法を提案している。AUPA を構成する超音波エミッタは、音波の放射効率を高めるため機械共振を利用した駆動であり狭帯域である。そのため、超音波エミッタから発生する音波は、入力信号の時間幅に対して数倍から数十倍の時間幅で放射される。この音波で励起された弾性波を固体材料内に伝搬させてガイド波伝搬イメージングを行うと、材料の健全部と欠陥部の境界付近でのガイド波伝搬が複雑に可視化されてしまう。この問題を解決する一手法として、ステップチャープ信号を用いた空中超音波励起による Lamb 波のパルス圧縮を提案している。この方法では、時間に対して段階的に周波数が変化するステップチャープ信号を用いて計測対象内にガイド波を励起し、パルス圧縮処理を施すことでガイド波の時間幅を短くすることを実現している。本報告では、この手法の有効性を確認するため、端部での反射波を抑制させた金属薄板を用いてステップチャープ信号を利用したガイド波のパルス圧縮について実験的に検証を行った。

第 2 回

日時：2022 年 9 月 20 日(火)

会場：Web 開催（東北大にてサテライト会場設置）

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

2022-09 半球型センサアレイを用いた 3D 光超音波イメージングにおける空間分解能分布

長永兼一(Luxonus)

半球型センサアレイを用いた光超音波イメージング装置において、半球型センサアレイの画像化領域内の空間分解能分布をワイヤファントムにより測定した。その結果、半球型センサアレイの中心よりも近傍側で最小の FWHM を実現していることが分かった。また、今回の測定範囲においては半球型センサアレイの中心軸と鉛直な方向ではそれほど大きく空間分解能が変化していないことが観測された。

2022-10 Visualization of Skin Micro-vasculatures using SVD-based Filtering of Ultrafast High-frequency Ultrasound

Anam BHATTI, Takuro ISHII, Naoya KANNO, and Yoshifumi SAIJO (東北大)

For earlier diagnosis of skin diseases, visualization of cutaneous vasculatures plays a pivotal role. Skin vasculatures (small vessels and micro-vessels) are of different dimensions reside in dermis layer. Traditionally, high-frequency ultrasound (HFUS) can image skin anatomical structures but lacks the Doppler sensitivity to detect the micro-vasculatures. Recently, this issue has been overcome by enhancing the Doppler sensitivity (ultrafast acquisition) which also leverage the implementation of advanced clutter filtering approaches based on singular value decomposition (SVD). Here, we propose the region based SVD processing of HFUS ultrafast ultrasound to efficiently detect the cutaneous vasculatures of various dimensions reside at different depth position.

2022-11 乳腺腫瘍超音波画像診断支援 AI 開発における最適な教師データ作成条件の基礎的検討

山川誠, 神田実穂, 大島萌, 浪田健, 椎名毅 (京大)

乳腺腫瘍の超音波画像を用いた病変部の自動検出および鑑別診断を行う画像診断支援 AI 開発において教師データの質は重要である。特に、超音波診断においては腫瘍周囲の情報も診断材料として重要である。そこで、本研究では自動検出および鑑別診断それぞれ乳腺腫瘍超音波画像診断支援 AI 開発において教師デー

タとして腫瘍周囲の情報をどの程度含めたときに最も精度が良くなるかについて基礎的な検討を行った。

2022-12 弾性波発振技術 —電気共振特性とエネルギー蓄積効果—

大内和幸(波動デバイス研究所)

電源と電極間の電氣的共振特性を利用した弾性波発生は、共振特性の共振点での大きな電流が震源となっている。大きな電流は質量のある圧電体材料を動かし、振動を発生させる。そして、波動的な共振により弾性波としての震動を得て、定常的な弾性波に成長する。なお、電源との電氣的共振を得る複数の電極のみで、波動的な共振が得られる場合もある。更に、弾性波を閉じ込め回路的な特性を良くするために、弾性波を外部に逃がさない反射器を設置している。この論文では、弾性波発生過程を説明し、弾性波発振に重要な、平行平板電極間の電氣的共振特性と反射板間の波動エネルギーの蓄積について、数式で説明する。これらの数式展開は波動全体に通じ、音波、電波の発振技術を目標に数式展開をしている。

2022-13 レーザスペckル干渉を用いた圧電デバイス解析のためのレーザパルス法の改善

原健悟, 孫英博, 青木佑太, 渡部泰明 (東京都立大)

振動子の一種である圧電発振器は、さまざまな電子機器に使用されている。本報告では、従来の方法よりもはるかに感度の高いレーザパルス法に焦点を当て、パルスの最適位相角などの基本的なデータを取得することを目的に行った。

2022-14 超音波焦点の伝播方向走査を利用したキャビテーション気泡生成領域の拡大による効率的な活性酸素種の生成

三宅翔太郎, 梅村晋一郎, 吉澤晋 (東北大)

強力集束超音波 (HIFU) を用いた治療法の一つに音響力学治療がある。これは超音波照射によりキャビテーション現象を発生させ、化学反応を引き起こし、生成された活性酸素種でがん治療を行う手法である。この手法

では活性酸素種の生成量・生成領域、また発生の要因となるキャビテーション気泡が重要であり、これらの生成効率を向上させることで治療のスループットの向上、正常組織への影響の低減が見込まれる。本検討では超音波焦点を電子的に走査することでキャビテーション気泡と活性酸素種の生成領域を拡大させ、それらの生成効率を向上させる手法の検討を行った。

第3回

日時：2022年12月16日(金)

会場：千葉大学(千葉市)

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 マルチスケール QUS 研究会

2022-15 巨大ベシクル内包微粒子の放出に適した送信条件とマイクロバブル濃度条件の検討

瀬尾康太(千葉大)、章逸汀、豊田太郎(東大)、林秀樹、平田慎之介、山口匡、吉田憲司(千葉大)

腫瘍マーキングおよびセンチネルリンパ節(SLN)の同定を目的とした巨大ベシクル凝集体(GCV)の開発を行っている。SLN 同定用トレーサである蛍光リポソームを内包した GCV を破壊し、トレーサ粒子を放出させる。マイクロバブル存在下で超音波を照射し、GCV から放出された蛍光リポソームを定量的に評価した。その結果、蛍光リポソームの放出量は、音圧、バースト長、およびマイクロバブルの数密度の条件に依存することを確認した。また蛍光リポソームの放出には音圧閾値が存在し、閾値がバースト長とマイクロバブルの数密度に依存しないことを確認した。

2022-16 吸収・散乱減衰を有する媒質における 2 種の BSC 評価法の精度検証

沓沢駿人(千葉大)、Emilie Franceschini (Aix-Marseille University LMA)、八木風音、平田慎之介、吉田憲司、山口匡(千葉大)

エコー信号から後方散乱係数を指標とした組織性状評価の試みが多数報告されている。生体組織を評価す

る際、散乱減衰と吸収減衰の影響が大きい、吸収減衰の影響がしばしば無視されることがある。本研究では吸収減衰が大きい媒質が後方散乱係数を評価する際にどのような影響を与えるのかを目的とし、2 種の評価法を適用させ、後方散乱係数の評価精度の検証を行った。散乱体の体積分率が異なるファントムの比較、吸収減衰が異なるファントムの比較、各ファントムにおいてリフレクタ法とリファレンスファントム法の比較を行うことで、吸収減衰が大きい媒質の評価をする際の問題点について検討した結果、応用性の面ではリファレンスファントム法が有利であると確認された。

2022-17 超高周波超音波による生体音速評価の安定性向上の検討

瀬戸駿(千葉大)、田村和輝(浜松医科大)、平田慎之介、吉田憲司、山口匡(千葉大)

超音波顕微鏡を用いることで、細胞サイズレベルでの音響特性評価を行うことが可能である。一般的な薄切試料の作製方法にパラフィン包埋法と凍結法があるが、パラフィン包埋法で作製した薄切試料では臓器内の脂肪が融解してしまうという問題がある。本報告では、脂肪の音速評価を念頭に置いて、後固定法でラット肝臓の薄切試料を作製し、固定液の違いが音速評価精度に与える影響、および凍結試料における評価時の温度の影響について検討した。その結果、瞬間凍結処理後の試料を後固定することで、安定した音速評価が可能であることを確認した。また、音速の温度による変化傾向は、正常肝と脂肪肝で異なることを確認した。

2022-18 超音波による血流計測

長谷川英之、大村眞朗、長岡亮(富山大)

超音波による血流計測は、超音波診断における必須の機能の 1 つとして臨床で活躍している。既に臨床で確立している手法はドプラ効果を利用した手法である。ドプラ効果を利用した手法には、フーリエ変換を用いる方法および自己相関法を用いる方法が代表的な手法として存在するが、いずれも超音波ビーム(超音波伝搬)方向の速度成分しか検出できないという制約がある。そのよう

な問題を解決するため、様々な手法が検討されている。本講演では、複数の方向からビーム方向速度成分を計測することにより真の速度ベクトルを推定するベクトルドプラ法を中心に、近年の動向について概説した。ベクトルドプラ法は、計測領域の各点に対して複数の方向から超音波を入射する必要があるため、通常のとプラ法に比べフレームレートは基本的に低下する傾向にある。フレームレートの低下を抑制するため、近年応用が進んでいる平面波などの非集束ビームを送信に用いる高速超音波イメージングも導入されている。ビーム方向速度の推定には、受信超音波信号の位相を用いた自己相関法が一般的に利用されるが、精度良く速度を推定するためには受信信号の位相は多数の血球からの散乱波どうしの干渉などの影響を考慮する必要がある。

2022-19 超音波顕微鏡によるエポキシ樹脂の硬化ムラの三次元定量観察

磯辺悠斗, 村上舞, 川島朋裕, 村上義信(豊橋技科大), 小林和人(本多電子), 穂積直裕(豊橋技科大)

エポキシ樹脂は、自動車・電子部品など様々な分野で使用されており、その硬化度を正確に評価する需要が高まっている。硬化状態の把握は、硬化条件の設定と共に、硬化後の材料評価として有効と考えられる。本報告では攪拌回数の異なるエポキシ樹脂を作製し、三次元音響インピーダンス断層像を用いて硬化ムラを観察した。音響インピーダンス断層像から算出した標準偏差に基づいて硬化ムラを評価した。さらに硬化時間に対する標準偏差の変化をエポキシ樹脂の硬化メカニズムに則って説明した。上記の結果、超音波顕微鏡を用いてエポキシ樹脂の局所的な硬化進展の違いをモニタリング出来る可能性が示唆された。

2022-20 超音波による培養細胞のマルチモードモニタリング

村上舞(豊橋技科大), 川口祐季(本多電子), Fatini Athirah Mohamad Fadzeli, 磯辺悠斗, 川島朋裕, 村上義信(豊橋技科大), 小林和人(本多電子), 吉田祥子, 穂積直裕(豊橋技科大)

本報告では、音響インピーダンス顕微鏡による複合モード観察について述べる。平面観察モードは、高分子基板を介して生体試料に送波した集束超音波の反射強度を基にするため、得られる画像は細胞厚さ全域にわたる情報が反映されにくい。そこで、得られる信号を基板表面と生体内部からの反射成分に分離し、疑似的に透過成分として画像表示する手法について検討した。断面観察モードでは、反射波形を時間軸上で積分し、深さ方向に沿った特性音響インピーダンス分布に逐次変換するため、波形の低周波ノイズが大きな誤差の原因となる。そこで、集束パルス超音波のビームが低周波領域で大きく広がることを利用した周波数分解空間平均法を提案した。提案した手法の効果を、培養細胞を用いて確認した。

2022-21 超音波および MRI で得られる粘弾性の異なるファントムの物性値の比較

黒川要, 菅幹生(千葉大), 小島隆行, 岸本理和(量研機構)

生体軟組織の粘弾性を測定する非侵襲的な手法として超音波を用いる shear wave elastography (SWE) と磁気共鳴画像装置を用いる magnetic resonance elastography (MRE) がある。本研究では粘性の指標の一つである、shear wave speed (SWS) の周波数分散性 (dispersion slope: DS) に注目し、貯蔵弾性率 (G') と損失弾性率 (G'') や G' と G'' の比である損失正接 ($\tan \delta$) が異なるファントムを対象として、SWE と MRE による DS を比較した。MRE の 60Hz と 90Hz から算出した DS は $\tan \delta$ との相関が高かった。SWE による DS は貯蔵弾性率との相関が高く、粘性の指標として扱うことは難しいことが示唆された。

2022-22 Frangi フィルタを用いた超音波ボリュームからの3次元血管網抽出法の検討

岩崎弘益, 笠原大次郎(東京農工大), 杉野貴明, 小野木真哉, 中島義和(東京医科歯科大), 榎田晃司(東京農工大)

我々はこれまで、肝臓を対象とし、3次元超音波ボリューム

ム中の B モードとドプラモードの融合による血管構造の再構成や解析、複数のボリュームを用いた空間的な拡張などを画像処理の手法を用いて行ってきた。しかし、超音波ボリュームから血管網を抽出する過程において手技による血管網の選択やノイズ軽減が行われていたため、解析に時間を要していた。そこで本研究では Frangi フィルタを用いた血管網領域の強調による超音波ボリュームからの血管網抽出を試みた。これにより得られたボリュームと、手技によって抽出されたボリュームを比較したところ、同程度の範囲の血管網をより短時間で抽出できることを確認した。

2022-23 深層学習を用いた 3 次元超音波画像内のカテーテル先端位置の自動検出

武井真輝, 岩崎弘益, 笠原大次郎(東京農工大), 杉野貴明, 小野木真哉, 中島義和(東京医科歯科大), 榊田晃司(東京農工大)

本研究では、カテーテル先端から微小気泡を噴出し、その様子を撮像した時系列の 3 次元超音波画像に対して、深層学習を用いて血管内のカテーテル先端位置を検出することを目的とする。YOLOv4 を用いてカテーテル先端周辺を抽出した後、ResNet50 と ConvLSTM を組み合わせたニューラルネットワークでカテーテル先端位置を推定する手法を提案する。この時、前処理として Frangi filter や閾値処理を適用することで、ノイズを除去し、微小気泡の線構造を強調する。二つの模擬血管を用いてデータを取得し、それぞれを学習データと評価データに分けた。評価データの適用結果では、約 2 mm 未満の精度でカテーテル先端位置検出を実現した。

2022-24 空中超音波励起による弾性表面波のパルス圧縮の基礎検討 —受信信号に対する符号変調の適用—

清水鏡介, 大隅歩, 伊藤洋一(日大)

安全かつ簡便な非破壊検査方法の一つとして、強力空中超音波音源を用いた弾性波源走査法を提案し、研究している。強力な音波を発生させる音源を構成する超音波エミッタは、音波の放射効率を高めるために機械共振を利用した駆動であるため、狭帯域となる。そのため、

超音波エミッタから発生する音波は、入力信号の時間幅に対して数倍から数十倍の時間幅で放射される。この音波で励起された弾性波を固体材料内に伝搬させてガイド波伝搬イメージングを行うと、材料内の欠陥部の境界付近ではガイド波伝搬が複雑に可視化されてしまう。この問題を解決する一手法として、ガイド波受信信号に対して符号変調を用いるガイド波パルス圧縮法を提案している。この方法では、バースト信号を用いて計測対象内にガイド波を励起する。その後、固定設置した受信器により取得したガイド波の時間波形に対して畳み込み積分を用いて符号変調を行った後、パルス圧縮処理を施すことでガイド波の時間幅を短くすることを実現している。本報告では、この手法の有効性を確認するため、アクリル製の試料に対して受信信号に対する符号変調を用いたガイド波のパルス圧縮について実験的に検証を行った。

第 4 回

日時：2023 年 3 月 27 日(月)

会場：福岡市科学博物館サイエンスホール(福岡市)

共催：日本超音波治療研究会

2022-25 ファインバブル生成のための攪拌子形状の検討

内山弘規, 大月竣平, 山崎光導, 宮口真寛, 立花克郎, 松隈洋介(福岡大)

演者らは、医療分野で用いられる微量の薬液にファインバブル生成する方法として、垂直または水平方向に高速で加振する装置を試作し、気泡の発生挙動の解明を目的とした基礎研究を行っている。さきに、高速加振によって、数十マイクロメートルオーダーのファインバブルが生成することを報告している。本発表では、さらに微細な気泡を生成させる目的で、数種類の攪拌子を試作し、その攪拌子をガラスバイアルの液中に入れ、垂直加振を行った結果について報告する。はじめに、ファインバブルが生成する最低周波数におよぼす攪拌子の有無の影響について実験的に検討した。最低周波数は、攪拌子の有無に関係な

く、固有振動数とほぼ一致することが明らかになった。つぎに、攪拌子有りの条件下での数十マイクロメートルオーダーの気泡の生成量を評価した。攪拌子を封入すると気泡の生成量は増加した。最後に、1マイクロメートル以下の気泡が生成可能な攪拌子の形状について検討した。試作した攪拌子を用いれば、1マイクロメートル以下の気泡を生成することが可能であることが確認できた。

2022-26 レーザースペックル顕微鏡の微粒子懸濁液評価への応用の検討

高崎瑛仁, 河野凌也, 平川靖之(福岡大)

波長相当の物理的な変化のある対象物に、レーザーのようなコヒーレント光を照射すると、散乱光同士が干渉し合って発生する縞模様は、レーザースペックル(LS)として知られている。このLSを利用して生体観察を行うのがLS顕微鏡であり、細胞状態評価等への応用が進められてきた。観察対象が、波長相当の物理変化を持っていれば良いため、微粒子懸濁液においても、LSを観察することが可能であり、ポリマービーズ、金コロイド、大腸菌懸濁液の観察実績があり、粒径50 nmまで確認可能であることを確認している。この時、観察部位を微調整することで、インラインホログラムによる多重リング状の干渉縞が発生する。この多重リング像を解析することで、粒子径に関する情報を得ることができる。今回、微粒子懸濁液を観察対象として、LSの自己相関関数解析による懸濁液の相対濃度評価と、インラインホログラムを利用した粒径解析について検討を行った。その結果、ナノバブル懸濁液の相対濃度が低下するにつれ、自己相関関数から導かれる相関長が増大し、現状では濃度 $4.0 \times 10^9 \text{ mL}^{-1}$ まで検出可能であること、ナノバブル懸濁液での多重リング像の解析には、Mie散乱理論に基づく粒子ホログラム式を適用する必要があることが明らかとなった。

2022-27 マウス大脳/海馬由来初代培養ニューロンの超音波応答能に関する検討

松下有美, 下條雅文, 樋口真人(量研機構)

ニューロモデュレーションは様々なデバイスを用いて脳神経組織を刺激し、その活動を調節する方法であり、電気や磁気といった刺激ツールは既に臨床応用されている。近年、新たな刺激ツールとして非侵襲かつ高い時空間分解能を有する「超音波」が注目を集めているが、生体や脳組織に対する超音波の作用については未だ統一した見解は得られておらず、超音波によるニューロモデュレーションの分子メカニズムも未解明な点が多い。そこで本研究では、超音波照射に応じて生じる細胞内 Ca^{2+} 動態を指標とした細胞活動を画像解析する*in vitro*実験システムを構築し、神経細胞(=ニューロン)が内在的に有する超音波応答能の分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。超音波刺激装置はSonoPore KTAC-4000(ネッパジーン株式会社)を使用した。カバースリップ上に播種して蛍光カルシウムセンサータンパク質GCaMP6sを強制発現させたマウス胎仔の大脳皮質/海馬由来の初代培養ニューロンを倒立蛍光顕微鏡にて蛍光ライブイメージングで観察し、細胞の上方部から超音波照射(Frequency: 1 MHz, Power: 2 W, Duty: 50%, Burst Rate: 100 Hz, Duration: 500 ms)を与えると、細胞内カルシウム濃度が一過性に増加する細胞応答が観察された。ニューロンの超音波応答に関わる分子メカニズムについて薬理的に検討したところ、超音波照射によって生じる細胞内カルシウム濃度上昇はカルシウムチャンネルを介した細胞外からのカルシウム流入に強く依存していること、さらに活動電位の発生や機械感受性を有する特定のイオンチャンネルが関与することが示唆された。本研究を通じてニューロンの内在的な超音波応答能に関する分子メカニズムが明らかになることで、超音波照射によって特定分子を活性化させる新たな細胞機能操作法を確立できる可能性が示され、超音波応答分子を利用した病態制御研究に繋がることが期待される。

2022-28 微小気泡一細胞凝集体の超音波照射下での制御性と細胞損傷の関連

梶田晃司, 伊藤芳樹, 渡部舜也(東京農工大), 宮本義孝(国立成育医療研究センター), 小俣大樹, 鈴木亮(帝京大)

我々は、免疫細胞療法などに応用するため、特異的に接着する抗体を修飾した微小気泡を細胞に付着させた細胞凝集体を作成し、超音波による音響放射力を利用して細胞を血流中で誘導、堆積させるための技術を開発してきた。これまでの研究により、微小気泡に包含された凝集体に含まれる細胞が、音響放射力によって流路内壁に捕捉され、さらに音波のパラメータによって捕捉される細胞分布を調整できることを確認してきた。細胞の制御性は超音波のパラメータだけでなく、細胞に付着する微小気泡の量にも依存する一方、細胞周囲の微小気泡が多くなると、超音波照射時のキャビテーションの影響により、細胞に与える損傷についても同時に検討を行う必要がある。また壁面へ凝集体を堆積させる場合、細胞が接する壁の影響も考慮する必要があり、これまで細胞が浮遊した状態と、壁面に接着した状態との間での細胞損傷についても検討してきた。本発表では、血管壁に付着した微小気泡と照射超音波、さらに細胞が存在する状況による影響について、特に細胞の制御性と細胞損傷の両面から検討した現状を報告する。水温を 37°C に保持した水槽底面には平板型単板トランスデューサを設置し、水面部分に人工血管流路を設置した上で、超音波照射中の同凝集体の挙動を観察する実験系を構築した。実験条件としては、周波数 3MHz、最大音圧 400kPa-pp の連続波を数 10 秒間照射し、照射後に抽出した細胞の吸光度測定によって生存率を計測した。一連の実験より、細胞の周囲に存在している微小気泡濃度が同じ場合、細胞に接着した微小気泡が多いほど、細胞への影響がより低いことを確認できた。得られた結果を活用し、微小気泡と細胞を用いた治療を行う場合の超音波照射条件を導出することにつなげる。

2022-29 超音波照射による生体の抗酸化能変動について

松下麗花, 山上皓大(同志社大), 丹羽良介(京都府立大), 秋山いわき, 市川寛(同志社大)

酸化ストレスの亢進は、様々な病気を誘発する。したがって生体内の抗酸化能を向上させることは、酸化ストレスに関連した疾患の予防に重要である。生体の抗酸化能を高める方法には、運動や食品などが挙げられるが、我々は生体への超音波照射に着目している。本研究では、ラットやヒトに超音波照射した際の生体の抗酸化能変動について検討したので報告する。Wistar 系雄性ラットの背腹部への 1 分間単発水中照射を行い、照射後 10, 30, 60 分後の血清を用いて、6 種類の活性酸素(一重項酸素, スーパーオキシドラジカル, アルキルオキシラジカル, アルキルペルオキシラジカル, メチルラジカル, ヒドロキシルラジカル)の消去活性能について調べた。その結果、ほとんどの活性酸素消去活性は 10 分後上昇した。その後時間経過によって基底値に戻るものがあったが、特に一重項酸素消去活性は超音波照射 1 時間後まで徐々に上昇する結果を得た。ラット腹部への慢性水中照射では、0.01, 0.11, 0.36W/cm² の 3 種類の音響強度で 1 分間、隔日 1 週間照射を行った後、血清の 6 種類の活性酸素の消去活性能について調べた。その結果、すべての音響強度において、コントロール群に比べて超音波照射群の血中抗酸化能が上昇した。ラットへの超音波照射による抗酸化能上昇効果が見られたため、次にヒトに胸部から腹部にかけて 8ヶ所、1ヶ所につき 1 分間、計 8 分間単発超音波照射を行い、血清の一重項酸素の消去活性能を測定した。その結果、ヒトへの超音波照射 30 分後の血中一重項酸素消去活性の上昇を確認した。以上の結果は、ヒトにおいても単発の超音波照射を行うことにより血中抗酸化能を上昇させる可能性を示唆するものであった。今後はヒトに対する複数回超音波照射により生体の抗酸化能が誘導されるかを検討する必要がある。

2022-30 第 2 世代アンチバブルと超音波による DDS の可能性

佐々木東(北大), Albert Poortinga(Bether Encapsulates

B.V.), 工藤信樹, 中村健介, 滝口満喜(北大)

アンチバブルは, 内部に液胞を含むマイクロサイズの気泡である. 気泡としての特性を保ったまま, 内部に薬剤を封入できる可能性を持つため, 超音波と組み合わせることでドラッグデリバリーシステムになりうると考えられている. 今回は昨年度の第 1 回超音波分子診断治療研究会に引き続き, 第 2 世代アンチバブルと超音波によるドラッグデリバリーの初期検討を報告する. 第 2 世代アンチバブルは空輸によっても溶解可能であり, 安定性の向上が感じられた. 入手した FITC-dextran 封入第 2 世代アンチバブルは, 第 1 世代アンチバブルと比較して均一なマイクロサイズの気泡となっていたが, FITC-dextran の封入率は必ずしも満足できるものではなかった. 当初より想定している膀胱内注入の *in vitro* モデルとしてヒト膀胱癌由来株細胞 UM-UC-3 を I 型コラーゲンゲル上に培養し, FITC-dextran 封入アンチバブルと超音波によるデリバリーを試みた. これまでの超音波造影剤によるドラッグデリバリーにおける *in vitro* 実験と同様の超音波条件として, ①超音波診断装置の造影モード(送信周波数 5 MHz, パルス幅 0.44 μ sec, パルス繰り返し周波数 7.7 kHz, 最大負圧-1.2 MPa,) ②平面振動子による実験的照射装置での照射(中心周波数 1 MHz, 500 波, 繰り返し周波数 1 kHz, I_{sata} 500 mW/cm²)を試行した. しかし, どちらの条件でも細胞内への FITC-dextran の取り込みは確認できなかった. そこで, 超音波診断装置の心エコープローブによる照射を試したところ, 数%の細胞において FITC-dextran の細胞内取り込みが観察された. 第 2 世代アンチバブルは形状の大幅な改善が果たされ, ドラッグデリバリーツールとしての可能性は高まった. 一方, 比較的強力な超音波でないと封入薬剤の放出ができない可能性が示され, 適応臓器を考慮する必要がありそうだ.

2022-31 超音波と微小気泡による血液脳関門開放現象の観察に向けた 3 次元共培養毛細血管ファントムの作成

山作百々香, 倉澤 翔一郎(北大), 鈴木亮, 小俣大樹(帝京大), 工藤 信樹(北大)

脳の毛細血管には薬剤の脳組織への透過を妨げる Blood Brain Barrier (BBB) が存在し, 脳疾患の薬剤治療を困難にしている. そこで, 血管内に導入した微小気泡に超音波を照射して BBB を一時的に開放し薬剤を血管外へ透過させる BBB opening が注目されている. 本発表ではその機序解明を目指して, 内皮細胞を線維芽細胞と共培養することで生体に近い透過特性をもつ毛細血管モデルを開発し, 血管内微小気泡のふるまいと血管透過性亢進の観察を試みた結果について報告する.

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 2.0×10^6 cells/mL と正常ヒト肺線維芽細胞 1.0×10^6 cells/mL をフィブリンゲル中に包埋し, さらにゲル表面に HUVEC を 1.0×10^6 cells/mL 播種して 2 時間インキュベートした後, 血管内皮細胞成長因子を含む培地で培養することで毛細血管モデルを作成した. モデルの内腔に模擬薬剤 (FITC-dextran, 分子量 2 MDa) と微小気泡を導入した. その後, 超音波パルス を 1 回照射し, 照射前後の共焦点蛍光観察と超音波照射下での微小気泡のふるまいの高速度観察を行った. その結果, より生体に近い構造を有する血管モデルにおいても, 超音波照射下で微小気泡が膨張して内腔を拡張させ, 薬剤送達を促進することが実験的に確認された.

2022-32 樹状細胞による超音波機械刺激の受容

工藤信樹, 大竹直幸(北大), 小俣大樹, 鈴木亮(帝京大)

近年, 超音波による免疫モジュレーション(免疫刺激)が注目されている. 免疫モジュレーションの利用として樹状細胞 (dendritic cell, 以下 DC) を用いたがんの免疫療法が考えられている. この治療法では DC を成熟させる必要があり, 超音波刺激により細胞内 Ca^{2+} 濃度を持続的に上昇させることで成熟を誘導できる可能性がある. そこで本発表では, 共焦点顕微鏡と高速度カメラを用いて, 超音波刺激が Ca^{2+} シグナリングを誘導する機序について検討した

結果を報告する。

2022-33 ウltraファインバブル製剤の実用化に向けた物性検討

内藤宗和, 福重香, 竹内堂朗, 畑山直之(愛知医科大学)

ウルトラファインバブル ; Ultrafine-bubble (UFB) は、直径 1 μ m 未満の気泡であり、日本が世界に先行する技術である。2017 年に国際規格 (ISO) として、サイズやその名称が規定された。既に、農業、食品、環境、工業分野で UFB の効果が立証され、今後、国際的な製品・技術が急速に普及すると予想されている。しかし、医療分野における研究開発は他分野と比べて遅れており、その検証は始まったばかりである。UFB はナノ粒子であるため、細胞内に取り込まれやすく、生理活性ガスを生体内部へ効率的に送達する運搬体として機能すると考えられる。本研究では、UFB 製剤の実用化に向けた物性検討を行った。

これまでに発表者らは、独自のベンチュリー式閉鎖型 UFB 作製装置を開発し、UFB による生理活性ガスの薬剤化を目指してきた。我々が開発した UFB 作製装置により、無菌で均一な直径約 120 nm の UFB を、 2×10^9 個/ml 以上の高濃度で安定的に作製することができた。溶媒として、蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液を用いて、各種 UFB の粒子数濃度とサイズをナノトラッキング粒子径測定装置で評価したところ、ベンチュリー管を 50 回通過させて作製した UFB のサイズは、蒸留水と生理食塩水でそれぞれ 122.7 ± 73.0 、 122.6 ± 52.4 (nm) であり、粒子数濃度はそれぞれ 2.4、2.6 (10^9 Particles/ml) であった。蒸留水ではベンチュリー管を 400 回通過させると UFB の数が優位に増加したが、生理食塩水では変化しなかった。グルコース濃度の変化と関係なく、グルコース溶液中の UFB の粒子数濃度は一定であった。この情報は、UFB 製剤の実用化に向けて有益と思われる。

2022-34 ベンチュリー管内の気泡の微細化過程の解析 安信強, 蔣欣, 島津公紀(北九州工業高専)

ファインバブルの生成方法は複数あるが、その1つにベンチュリー管が従来から使用されている。この方法では、ベンチュリー管のスロート下流での断面積の増加による流れの減速、圧力上昇によって気泡が微細化され、構造が簡単でバブル生成のための外部電力が不要であり、発生効率も良好であることから注目されている。しかし、バブルの生成量の向上や、一層の微細化には、ベンチュリー管内の気液二相流の流動状態や気泡の挙動、ベンチュリー管の形状が及ぼす影響などを明らかにする必要がある。本研究では、ファインバブルの生成が可能なベンチュリー管の小型化を目指しており、流路が小型化されると流体の粘性が流れ場に及ぼす影響が大きくなることから、ベンチュリー管内の気液二相流の流動状態や気泡の挙動の解析が重要となる。そのため、ベンチュリー管内の微小な流路中の気液二相流の流動状態や気泡の挙動について、数値シミュレーションをもとに実験を併用して調査する。さらに、従来の研究から、ベンチュリー管内スロート下流の広がり角やスロートと出口の断面積比、スロート下流の長さなどがファインバブルの生成に影響を及ぼすことが確認されており、これらのパラメータの影響についても考察する。

2022-35 ウltraファインバブルを用いた口腔洗浄の可能性

小河原悟(豊洋製作所, 福岡大)

高齢者及び要介護者の口腔ケアは歯周病、誤嚥性肺炎及び生活習慣病の予防に重要であり、その生命予後を改善するが、従来の口腔ケアは歯間部や歯周ポケットの磨き残しや介護者の負担が問題となっている。今回、我々はウルトラファインバブル(UFBs)を用いたマウスピース型口腔洗浄器を開発し、高齢者の使用調査、3D 口腔モデルでの人工プラークの洗浄度を検討した。

水道水をベンチュリー管に注入することにより発生する UFBs をナノサイト LM10 で測定し、ベンチュリー管を内蔵するマウスピース型口腔洗浄器を作製した。65 歳以上の高齢者 20 名に対し、使用時の持ちや

すさ、安全性、忍容性を調査した。3D 口腔モデル (n=10) にプラークに見立てた赤色水性塗料を塗布し、ベンチュリ管あり・なしで水流毎分 1.5L、3 分間洗浄を行い、画像解析により比較検討した。

ベンチュリ管により 194nm Φ をピークに 10-1000nm まで 10⁶個/ml 程度の UFBs が発生した。高齢者の使用調査では有害事象はなく、使用時の忍容性も高かった。3D 口腔モデルの洗浄実験のプラーク除去率は上顎ではベンチュリ管ありが 83.2±7.4%、なしが 4.1±1.2%で 20.3 倍の除去能(p<0.01)、下顎ではありが 71.4±17.4%、なしが 5.0±2.5%で 14.3 倍 (p<0.01)の除去能であった。

UFBs は強力な洗浄力を有し、すでにシャワーや入浴装置にも応用されている。本器はベンチュリ管方式で、装置が小型であり、水圧のみで UFBs を発生するため、電力等動力を必要としない。ブラッシング後のプラークの磨き残しに従来から使用されているジェット水流で一部の歯を洗浄する口腔洗浄器は洗浄時間が長く、操作方法を習熟する必要があり、特に高齢者や要介護者には使用が困難である。本器はマウスピースを咥え、口腔内に UFBs 水を注入し、洗浄後直ちに排水するため、誤嚥の危険も少なく、高齢者や要介護者でも安全に効率よく口腔洗浄がおこなえる可能性が示唆された。

2022-36 ウルトラファインバブル化したガソトランスミッターは胚細胞の分化能を亢進させる

平川豊文, 立花克郎, 宮本新吾(福岡大)

体外培養された着床前胚は、多量の活性酸素を生成し、発生能に重大な影響を及ぼす。この活性酸素を除去する能力を持つガソトランスミッターをウルトラファインバブル (UFB) に封入することで、ガスを液体中で安定化させ、画期的な受精卵の培養液が作成できる。今回、CO 含有の UFB (CO-UFB) 培養液による胚分化能への影響および関与する特定遺伝子領域を検討・解析した。

密閉型容器に受精卵用培地と一酸化炭素を充填させた状態で超高速攪拌し、CO-UFB 培養液を作成し

た。作成した CO-UFB 培養液はナノ粒子解析システム (NanoSight) で粒度分布を評価した。通常の培養液で培養したものをコントロール群、CO-UFB 培養液で培養したものを CO-UFB 群とした。ICR マウスの凍結 2 細胞期胚を各培養液で培養し、胚盤胞形成率および孵化率を算出した。また各群の胚盤胞において RNA シークエンシングで網羅的解析を行い、発現が亢進している遺伝子群の検討を行った。

ナノ粒子解析の結果、CO-UFB 培養液中に径 50-200nm を中心した約 1.9x10⁹個/ml の UFB を確認できた。コントロール群と比較して、CO-UFB 群の胚盤胞形成率および孵化率は有意に上昇した。さらに各群の胚盤胞の RNA シークエンシングにおいては、Gene Ontology 解析にて CO-UFB 群においてミトコンドリア関連遺伝子群の発現亢進を認めた。この結果より、UFB 化したガソトランスミッターは細胞内に取り込まれ、ミトコンドリアを活性化させることで、胚分化能を向上させる可能性がある。

2022-37 超音波ネブライザーのミスト中に存在するウルトラファインバブルの測定

立花克郎(福岡大)

近年、ウルトラファインバブルは医療分野のみならず、一般のシャワーヘッドなどで広く注目を得るようになった。ウルトラファインバブル(UFB)の物理特性の研究は始まったばかりである。我々は様々な UFB 生成方法の研究のなかで、超音波式ネブライザーで発生するミスト中に UFB が存在することを発見したので報告する。ブラウン運動画像解析 (Nanosight) と共振式質量測定法 (Archimedes) を用いて UFB を測定したところ 1.3X10⁸ 個/ml、粒子サイズは 178nm±6.7nm を観測した。高速で遠心分離したところ UFB の個数は著しく減少認められたことからウルトラファインバブルがミスト中に存在することが示唆された。

2022-38 Ultrasound brain stimulation for the treatment of depression: a preclinical study

Ayache Bouakaz (Inserm)

Background: Major depression (MD) is the second cause of illness-induced disability in the world and therapeutic approaches, whether pharmacological-driven or via brain stimulation, do not show efficacy in all patients and lack specificity when targeting the pathophysiological correlates of the disease such as structures of the corticolimbic network. Ultrasound neurostimulation (USNS) has shown the ability to target focally and activate deep brain areas. We sought that targeting the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) with repeated USNS might thus be of therapeutic interest in MD.

Methods: The optimal USNS parameters were evaluated on thirty mice using motor stimulation and c-Fos immunostaining then the novel approach was assessed as a long-term, 5-day treatment in chronic-stressed mice showing depressive-like behaviors from an unpredictable chronic mild stress regimen (UCMS).

Results: Chronic USNS treatment showed significant efficacy in alleviating measures of daily-living and anxiety-related behaviors commonly disturbed in MD. 18FDG microPET imaging revealed changes in metabolic activity in brain regions near the target and at distance from the stimulation site. Glutamatergic metabolic pathways in distributed cortical and subcortical regions of the limbic networks such as the medial prefrontal cortex, the amygdala and the hippocampus were modified by USNS.

Conclusions: Chronic USNS treatment has shown efficacy in reducing anxiety-related, chronic stress-induced behaviors in mice and acted at distance from the stimulation site on the whole brain metabolome, inducing long-term changes in signaling pathways. Chronic USNS of the vmPFC has shown therapeutic potential for stress-related illnesses and MD.

2022-39 Very low-intensity ultrasound facilitates glymphatic circulation: How?

Wei-Hao Liao, Chueh-Hung Wu, Ya-Cherng Chu, Ming-

Yen Hsiao (National Taiwan University), Yi Kung (National Chiayi University), Jaw-Lin Wang and Wen-Shiang Chen (National Taiwan University)

Introduction: The glymphatic system has been proposed as a mechanism for clearing waste from the brain parenchyma. However, the effects and mechanisms of ultrasound on glymphatic function remain unclear.

Method: Intracisternal injection of fluorescent cerebrospinal fluid (CSF) tracer was performed in mice. Very low intensity ultrasound (VLIUS) (center frequency = 1 MHz; pulse repetition frequency = 1 kHz; duty factor = 1%, and spatial peak temporal average intensity [I_{spta}] = 3.68 mW/cm²; duration = 5 min) was applied. Distribution of tracers into the brain parenchyma was evaluated in the 500 μm coronal slices. Fluorescence macroscopy was used for in vivo transcranial live imaging of tracer distribution. To investigate the mechanisms involved, we applied agonists and antagonists of transient receptor potential vanilloid-4 (TRPV4) and aquaporin-4 (AQP4).

Result: VLIUS could significantly enhance the influx of CSF tracers into the perivascular spaces of the brain and also facilitate interstitial substance clearance from the brain parenchyma. Notably, no evidence of brain damage was observed after VLIUS stimulation. We further demonstrated that VLIUS enhanced the glymphatic influx via the TRPV4-AQP4 pathway in the astrocytes.

Conclusion: VLIUS may regulate glymphatic function and modify the natural course of central nervous system disorders related to waste clearance dysfunction, without causing observable brain damage. This mechanism may provide important insights into VLIUS-regulated glymphatic function and its therapeutic potential for central nervous system disorders.

2022-40 Recent Updates on Focused Ultrasound Neuromodulation

Hyungmin Kim (Korea Institute of Science and

Technology)

Non-pharmacological and non-invasive neuromodulation of selective brain areas would provide unprecedented opportunities in neuroscience and neurotherapeutics. Low-intensity focused ultrasound (LIFU) has emerged as a novel neuromodulation modality with its exquisite spatial selectivity and depth penetration compared to conventional non-invasive neuromodulation methods, such as transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial current stimulation (tCS). LIFU in pulsed mode also provides bi-modal (both excitatory and suppressive) neuromodulation capability. In this talk, I will present various region-specific LIFU-mediated neuromodulatory effects that have been demonstrated on animal species (rodents, rabbits, sheep, and primates) and humans. The evidence of successful neuromodulation will be given by functional magnetic resonance imaging (fMRI), electrophysiological recordings (EEG/EMG), positron emission tomography (PET), and direct behavioral responses. I will also introduce some of our recent research on LIFU-mediated neuromodulation at KIST.

2022-41 Induction of oxidative stress tolerance by ultrasound irradiation extends the lifespan of *C. elegans*

Hiroshi Ichikawa, Sanshiro Hirai, Reika Matsushita, Kota Yamagami (Doshisha University), Ryosuke Niwa, Yukiko Minamiyama (Kyoto Prefectural University), Iwaki Akiyama (Doshisha University)

Introduction: To prevent aging-related diseases, it is important to maintain a high level of antioxidant capacity in the body. In our previous study, we confirmed that ultrasound (US) irradiation in rats increases blood reactive oxygen species (ROS) scavenging activity. In this study, we investigated the effect of US irradiation on lifespan in *C. elegans* from the viewpoint of oxidative stress.

Method: Cultured wild-type N2 strain *C. elegans* were used. US irradiation was carried out by placing a cell

culture dish at a position 70 mm away from a planar oscillator with a frequency of 2 MHz. Irradiation conditions were examined according to irradiation time, sound intensity, and irradiation frequency. In addition, 10 mM paraquat (PQ) was added for 2 days from the day after US irradiation to examine the effect of US irradiation. To measure the antioxidant capacity of *C. elegans*, frozen samples were prepared with liquid nitrogen from the control and the US group. After that, the ESR spin trapping method was used to evaluate the scavenging activity of each of the six kinds of ROS.

Result: US irradiation of 0.21, 0.42 W/cm², 1 min significantly extended the life span, and 0.42 W/cm², 5 min gave similar results. Moreover, the lifetime was further extended by multiple irradiations. 10 mM PQ shortened lifespan, but pretreatment with US irradiation significantly suppressed the shortening of lifespan. ROS scavenging activity was significantly increased (especially singlet oxygen, hydroxyl radical, superoxide) by US irradiation.

Conclusion: Moderate US irradiation was found to significantly extend the average lifespan of *C. elegans* by inducing resistance to oxidative stress. The US irradiation conditions used this time comply with safety standards for humans, and we would like to apply it to preventive methods for oxidative stress-related diseases in humans in the future.

2022-42 Separation of submicron particles with ultrasonic nebulization - Effect of fine bubbles

Susumu Nii, Daisuke Wakita, Takashi Goshima, Kei Mizuta (Doshisha University)

Introduction: Submicron particles are widely applied for Q-dots, catalysts and cosmetics. There is a strong demand for a simple technique for separating the particles of specific size range. The present study proposes the use of ultrasonic nebulization for separating submicron silica particle. Our laboratory had reported that a specific size particle was separated in ultrasonically prepared mist.

Since the mist generated from the liquid fountain formed in ultrasonic irradiation, our focus was set on the particle separation within the liquid fountain to explore the conditions for better separation as well as to clarify the separation mechanism. Interestingly, a potential relation was found between the presence of fine bubbles and the occurrence of particle separation.

Method: Silica particles of 100 and 300 nm diameter were selected as sample. A 50 mL sample suspension was prepared with mixing the same number of each particle with deionized water. The total particle concentration was set at 1000 ppm. Saturated gas in the suspension was changed by bubbling Xe or Ar after degassing the suspension. It was transferred to the atomization column shown in Figure 1 and was irradiated with 2.5 MHz ultrasound with a power input of 7 W from the bottom of the column. At the top of the liquid fountain samples were taken at predetermined time. Temperature of the suspension was kept constant by cooling with circulating coolant to the cooling coil. Particle size distribution and number density was analyzed with a laser tracking method using Nanosight LM-10.

Result: Ultrasonic nebulization of the sample suspension saturated with Xe led to the enrichment of 100 nm silica particles against 300 nm ones. The enrichment ratio reached about 4. For the sample saturated with Ar, the enrichment ratio of 100 nm silica particle was as high as 2. The high ratio was kept high by the continuous bubbling of Ar. Furthermore, no separation occurred by degassing the sample suspension. The fact reflects the strong relation between dissolved gas amount and the occurrence of separation. The number density of fine bubbles in Ar-saturated water was 10 times as large as air-saturated water. The result indicated that a role of fine bubbles in separating submicron particles under ultrasonication.

Conclusion: In the liquid fountain formed by irradiating MHz ultrasound, 100 nm silica particles were enriched at the top of the fountain. A strong effect of the dissolved gas

was found on the separation. A high number of fine bubbles were observed for the condition that attains a higher separation. The results indicated that cavitation bubbles play an important role for the separation.