

公益社団法人日本超音波医学会令和5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: 2023年8月4日(金) 12:25~17:45

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

2023-01 神経突起に対する低強度パルス超音波の影響

佐々木東, 工藤信樹, 瀧口満喜(北海道大学)

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。我々はこれまでに軸索伸展阻害因子の1つであるNogo-Aを作用させた神経細胞へLIPUSを照射し、神経突起の伸展促進効果の可能性を検討した。LIPUSと神経細胞・神経突起に及ぼす影響を正確に把握するために、超音波照射条件の検討ならびに細胞骨格への影響を解明しようとしている。

2023-02 豚の肺表面における気道内圧と Shear wave speed の関係

川上侑記, 中村健介, 佐々木東, 横山望, 瀧口満喜(北海道大学)

肺表面 Shear Wave Elastography(SWE)による肺疾患の鑑別を目標に豚の肺を用いて基礎的検討を行った。豚の摘出肺に酸素を注入することで肺を膨張させ気道内圧と肺表面 Shear Wave Speed(SWS)の関係を評価したところ気道内圧と SWS の間に良好な相関を認め豚の肺表面の変化を SWE により捕捉可能であることが示唆された。これにより疾患による肺表面 Elasticity 評価に SWE が利用可能であり肺疾患の鑑別に SWE を利用できる可能性が考えられた。

2023-03 マイクロバブルと超音波を利用したリポソーム

型抗がん剤デリバリーによるがん治療効果の増強

鈴木亮, 影山彩織, 小俣大樹, 宗像理紗, 丸山一雄(帝京大学)

固形がん組織内の血管透過性亢進が不十分であることが原因で、リポソーム製剤などのナノメディシンで期待された抗腫瘍効果が得られていない。そこで本研究では、マイクロバブルと超音波による血管透過性促進効果を利用したナノメディシンの固形がんへのデリバリーに関する可能性評価を行った。

2023-04 土壌の超音波顕微鏡画像に関する基礎検討

田原麻梨江, Chaity Saha(東京工業大学), 川口祐季(本多電子株式会社), 江波戸宗大(農研機構)

近年、スマート農業のための土壌センシング技術の需要が高まっている。超音波は非破壊検査技術や超音波診断技術など様々な分野で応用されている。しかし、超音波を用いた土壌の物性評価に関する報告は少ない。本報告では、土ブロックの超音波顕微鏡画像の取得について検討した。共振周波数 80 MHz の P(VDF-TrFE) 圧電薄膜超音波プローブを用いて2次元スキャンしながら超音波エコーを取得した。測定の結果、停滞水グライ土(北海道富良野町)およびアロフェン質黒ボク土(茨城県鉾田市)の音響インピーダンスの画像化に成功し、光学写真と相関のある画像が得られた。

2023-05 サイズや形状の異なる金ナノ粒子による光音響信号の増強

桑原絢, 橋本和磨(芝浦工業大学), 河野貴裕(東京都立大学), 浪田健, Uma Maheswari Rajagopalan(芝浦工業大学)

我々の研究室では、LED を用いた光音響イメージングシステムの開発を行っている。LED の出力には限界があるため、このようなシステムのSNRを向上させる必要がある。そのため 光音響信号を向上させるために、M

系列を用いる方法と金ナノ粒子の効果を用いる方法の2つのアプローチを用いている。M系列を用いた実験では、M系列に使用するビット数が増加するにつれて、超音響信号のSNRが大幅に改善された。馬の血液とシリコンチューブを用いたファントム実験では、サイズ70nmの金ナノ粒子をナノスターとナノスフィアの2種類を用いた。ナノスフィアはナノスターに比べ大きな増強効果を示した。ナノスターの場合、凝集が増強効果の低下の原因と考えられる。エンハンスメントと造影剤、さらに信号解析技術を組み合わせることで、LEDを用いた超音響イメージングの可能性が広がり、より身近なものになることが期待される。

2023-06 3 パルス法での気泡イメージングにおける非線形伝播の影響

久慈祥太, 梅村晋一郎, 吉澤晋(東北大学)

キャビテーション気泡を用いたHIFU治療では、治療の安全性・有効性を高めるため気泡をモニタリングすることが求められる。気泡の超音波イメージング手法の一つとして、位相を120度ずつずらした3つの超音波パルスを使うことで気泡からの非線形信号を抽出する3パルス法が研究されている。しかし、パルス波の非線形伝播に起因すると思われる低周波数成分が3パルス法の結果に影響を与えることがわかってきた。実験的に検討を行った結果、パルス波の非線形伝播によって3パルス法の性能を著しく落とす包絡線由来の低周波成分が発生することが確認できた。そのため、この成分を周波数フィルタで取り除くことで、3パルス法による気泡抽出性能を向上させることができた。

2023-07 超音波による軟骨組織のポアソン比推定に向けた基礎的検討

新田尚隆, 鷲尾利克, 疋島啓吾(産業技術総合研究所)

変形性膝関節症は、高齢化社会における深刻な疾患であり、根本的な治療法がない現状では、初期診断が非常に重要である。関節軟骨は、変形する固体マトリックスの内部が流体または水で飽和された多孔質弾性体でしばしばモデル化され、多孔質弾性体内の含水量の経

時的な変化により、その保水性が評価される。そこで本研究では、含水量の評価指標としてポアソン比に着目し、当該指標を用いた軟骨評価の予備的研究として、軟骨ファントムのポアソン比推定を試みた。

2023-08 頸動脈壁長軸方向変位の超音波による可視化と計測に関する検討

森翔平, 荒川元孝, 金井浩(東北大学)

拍動に伴う頸動脈壁の変位計測は、動脈硬化症の診断に有用である。拍動に伴い、頸動脈壁は径方向だけでなく長軸方向にも動くことから、長軸方向変位の計測法について研究が進められている。本研究では、長軸方向変位を可視化するlateral M-mode法を検討している。本手法では、M-mode像を形成するためのtarget lineを頸動脈壁上に設定し、拍動に伴う壁の径方向変位に合わせてtarget lineを動かすことで、長軸方向変位を可視化する。本報告では、ファントム実験によりlateral M-mode法の評価を行った。その結果、ファントムの方位方向の動きが、lateral M-mode像上で輝度の軌跡となって可視化されることが確認でき、lateral M-mode法の有効性が示された。

2023-09 タブレットエコーベースのC-SWEを使用した肺組織弾性計測

江田廉(群馬大学), 谷口隼人(横浜市立大学附属市民総合医療センター), 山越芳樹(群馬大学)

本論文では、タブレットエコーベースの連続せん断波エラストグラフィを使用して、胸壁および肺組織を伝播するせん断波の変位振幅を評価する方法を提案し、ヤギ肺繊維化モデルで測定を行った。動物実験において、正常肺モデルでは胸膜以遠でのせん断波変位振幅の減衰が観察され、炎症肺モデルでは胸壁および胸膜以遠にわたって均一なせん断波振幅分布が観察された。肺を模擬した含気パルプ紙と胸水を模擬した水袋を使用して実施した2種類のファントム実験において、動物実験で得られたSWAI(せん断波振幅を評価する指標)マップと類似した結果が得られ、下部構造の粘弾性変化が上部組織のせん断波振幅画像に現れることが示唆

された。

2023-10 気泡援用超音波加熱中の生体組織における
高速度撮影および超音波による気泡イメージングの比
較

神野藤颯汰, 吉澤晋(東北大学)

強力集束超音波 (HIFU) 治療は強力な超音波エネ
ルギーで腫瘍を加熱凝固させる低侵襲な治療法だが、
一方で焦点領域が小さく治療時間が長いという課題があ
る。そこで我々はキャビテーション気泡の加熱効果に着
目している。気泡を安全に利用するには治療領域に確
実に生成し維持する必要があることから、本研究では、
trigger pulse 焦点の超音波伝播方向へのシフトが気泡発
生領域に与える影響について、高速度撮影と 3P イメー
ジングにより検討した。その結果、焦点シフトにより気泡
を heating burst 焦点付近に再現度高く生成でき、また 3P
イメージングでも高速度撮影と同様の気泡シフトが観察
できた。本研究結果を活用し、バルク組織での気泡領域
の観察を今後検討している。

2023-11 光音響/超音波イメージングを用いた組織中血
管密度の推定アルゴリズムの開発

鈴木陸, 板谷信行, 萩原嘉廣, 石井琢郎, 西條芳文(東
北大学)

我々の研究グループでは、4 チャンネルのアニュアラ
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、
表在微小血管網の高精細な可視化を実証してきた。し
かし、血管増生の定量評価手法は確立されていない。
そこで本研究では、光音響/超音波イメージングの同時
取得による、組織中血管密度の推定アルゴリズムを開発
した。片側膝関節に炎症を誘発させた Wistar ラットを測
定対象とし、正常関節と炎症関節における血管増生を
定量評価した。その結果、炎症関節では、血管密度が
26%から47%に増加したことが認められた。また、提案手
法ではノイズや軸外信号の影響が抑制され、開発したア
ルゴリズムが血管増生の定量評価手法として有効である
ことが示唆された。

第2回

日時：2023年10月14日(土) 13:00~16:50

会場：同志社大学(京都市)

2023-12 超音波照射メダカ胚のプロテオーム解析と孵
化日数

土門匠, 上地貴大, 秋山いわき, 高柳真司, 池川雅哉
(同志社大学生命医科学研究科), 上野智弘(京都大学
大学院医学研究科), 岩崎了教(エービー・サイエックス
研究所), 日下部りえ(関西大学化学生命工学部), 吉
岡正裕(産業技術総合研究所計量標準総合センター)

超音波照射メダカ胚について SWATH(Sequential
window acquisition of all theoretical fragment ion spectra)
法による網羅的プロテオーム解析を行い、超音波照射
によって変動する発現タンパク質を特定し、さらにメダカ
胚の孵化日数への影響について検討したので報告する。
超音波照射を行ったメダカ胚では、孵化関連タンパク
vitellogenin や卵形成タンパク Choriogenin, 神経系タン
パク GFAP, FABP7 などに上昇が見られた。また、超音
波照射メダカ胚の孵化日数を調査したところ無照射胚と
比較して有意に減少していることを見出した。これらの結
果から超音波照射が孵化日数の減少に影響を与えてい
ることが示唆される。

2023-13 (招待講演)ヒト疾患モデルメダカの成魚での
可視化技術

上野智弘(京都大学医学研究科人間健康科学系専攻)

アジアの固有種であるメダカは、古来より日本人に親
しまれている。メダカには、様々な固有種が存在し、近親
交配の耐性が高く、多くの近交系も存在する。さらに、体
外で透明な卵が成長し、稚魚も透明であるため、発生生
物学や遺伝学での重要な脊椎動物モデルとなっている。
加えて、近年のゲノム編集技術の発展に伴い、多くのヒト
疾患モデルメダカも開発されている。こうしたヒト疾患モ
デルメダカを用いて、遅発性疾患の研究や長い投与期
間を必要とする薬剤の効果判定を行うためには、体形成
期よりも成魚の段階のメダカを用いることが望ましい。し
かし、メダカの成魚は、もはや透明ではなく、胚子や稚魚

と同じ可視化技術を用いることが難しい。そこで、我々は、成魚のメダカを *in vivo* で個体を経時的に可視化する技術の開発を行ってきた。

本講演では、これまでの取り組みである高解像度の MRI である MR 顕微鏡によるヒト疾患モデルメダカの可視化、光干渉断層計 (OCT) によるメダカ成魚の脳微小血管の可視化と個体を経時的に識別するための個体識別法について報告する。

2023-14 養子免疫療法とマイクロバブル –超音波治療の併用による抗腫瘍効果増強に関する検討–
鈴木亮, 宗像理紗, 小俣大樹 (帝京大)

近年、養子免疫療法は血液系がんで良好な臨床成績を上げている。しかし、T 細胞低浸潤性の免疫抑制的な腫瘍内微小環境 (TME) を有する固形がんにおいては養子免疫療法の効果は限定的である。そのため、TME を抗腫瘍的な環境へ変化させる方法の開発が求められている。これまでに我々は、マイクロバブル (MB) への超音波 (US) 照射により生じる機械的作用で TME が変化することを見出している。そこで本研究では、MB と US 照射の併用による養子免疫療法の抗腫瘍効果増強について評価した。その結果、MB を静脈内投与し、固形がん組織に US 照射した後に養子免疫療法を行うことで、養子免疫療法の抗腫瘍効果増強が認められた。現在、抗腫瘍効果増強のメカニズムについて解析を進めている。

2023-15 第 3 世代アンチバブルの超音波に対する応答
佐々木東, 工藤信樹 (北大), Albert Poortinga (Eindhoven University of Technology), Mario Ries (University Medical Center Utrecht)

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。第 3 世代まで開発の進んだアンチバブルと超音波によるドラッグデリバリーの基礎検討を報告する。第 3 世代アンチバブルは第 2 世代と組成は大きく変わらない

ものの、臨床応用に向けて水溶性を改善しつつ、比較的高周波数の超音波に応答するように粒子径を小さくしているのが特徴である。この第 3 世代アンチバブルの超音波照射時のふるまいを高速度撮影するとともに、FITC-dextran 封入第 3 世代アンチバブルと超音波による細胞内デリバリーの可能性を検討した。

2023-16 低周波超音波とウルトラファインバブルを併用した遺伝子導入の検討

立花克郎, 古賀隆之, 貴田浩志 (福岡大学)

我々はこれまでウルトラファインバブルと超音波を併用した遺伝子導入技術を検討してきた。ウルトラファインバブルの存在下で超音波遺伝子導入率が著しく増加することを突き止めた。しかし、低周波超音波周波数 (500kHz 以下) における *in vitro* 癌細胞への遺伝子導入率とその時の音響設定条件の影響についての検討はなされていなかった。今回、我々は 96well 培養プレートを使い、40kHz 超音波周波数での細胞殺傷率とウルトラファインバブル消失率を測定した。また、96well プレート直下方向からの超音波照射と細胞 well の位置におけるウルトラファインバブル消失率、遺伝子導入率の検討を行った。その結果、細胞培養プレートの底部分からの低周波超音波照射でも遺伝子導入が認められた。今後、簡易的な手技で超音波遺伝子導入方法の研究開発が期待させる。

2023-17 超音波の生物作用からみた治療応用研究に関する課題と展望

近藤隆 (名古屋大学低温プラズマ科学研究センター)

超音波の生物作用として、熱作用と非熱作用があり、後者はキャビテーション (空洞現象) 作用と非キャビテーション作用に分類される。キャビテーションは、non-inertial (非慣性型, 安定型) キャビテーションと inertial (慣性型, 崩壊型, 過渡的) キャビテーションとに分けられる。後者の場合、キャビテーション気泡の圧壊時には、局所的に数千度という高温あるいは数百気圧の高圧が生じる。これらの極限環境は水分子を直接分解し、フリーラジカル ($\cdot\text{OH}$ および $\cdot\text{H}$) を生成する (化学作用)。また、キャ

ビテーション気泡の圧壊は気泡近傍の液体にも影響し、衝撃波を発生させる等、流体力学的機械的作用を発生させる。非キャビテーション作用には、音波の伝播に伴う、放射圧、放射力、放射トルクや音響流があり、温度上昇を伴わないキャビテーションしきい強度以下の生物作用の原因となる。これらの作用機序は水溶液系、細胞系、生体系の実験系で大きく異なり、例えば *in vitro* で得られた化学作用の結果がそのまま *in vivo* に外挿できるわけではない。本発表では、これら超音波の特徴を踏まえて、超音波を用いた治療応用の研究に関する課題と展望について、提示する。

2023-18 超音波照射による線虫の酸化ストレス耐性獲得メカニズムに関する研究

平井三四郎, 市川寛, 塩沢晴香, 森口英吾, 本田海, 丹羽良介, 秋山いわき(同志社大)

[緒言] 酸化ストレスの原因である活性酸素(ROS)は生体内のいたるところで産生される。ROS は、生物の生命活動の維持に必要な酸素から変換され、それが過剰になることで酸化ストレスを引き起こす。酸化ストレスは認知症や糖尿病のような老化関連疾患や寿命への影響に関与しており、これらを予防するためには生体の酸化ストレスへの耐性つまり抗酸化能の向上が必要である。我々は、これまでの研究で、線虫に超音波を照射することで寿命が延伸することを確認した。そこで、本研究では線虫の寿命延伸は抗酸化能の向上によるものと仮定し、超音波照射による線虫の抗酸化能への影響を調べた。また、本研究では超音波照射による線虫の抗酸化能向上のメカニズムについても焦点を当てた。[方法] 一辺 35 mm, 周波数 2 MHz の平面型振動子から距離 70 mm の位置に培養皿を設置し、皿が浸かる高さまで常温の脱気水を注いだ。照射条件は照射時間 1 min, 音響強度 ISPTA = 0.42 W/cm²とした。[結果] ①超音波照射により線虫の ROS 除去活性は control 群と比較して上昇した。②線虫への超音波照射による刺激で非照射のものより高強度の一重項酸素が検出された。また、血小板活性化因子(PAF receptor)アンタゴニスト、一重項酸素阻害薬、機械感受性イオンチャネルアンタゴニスト

を添加した群では超音波照射群に比べ、一重項酸素除去活性の上昇が抑えられた。[まとめ] 線虫に超音波を照射すると抗酸化能が向上することを確認した。また、超音波照射による線虫の抗酸化能向上のメカニズムについても焦点を当て実験を行った結果、細胞内から2次的に発生する低容量の ROS がわずかな刺激となり、その適応反応として自らの抗酸化能の向上に寄与する(ホルミシス効果)ことがわかった。さらに、ホルミシス効果を誘導する ROS の産生には血小板活性化因子、機械感受性イオンチャネルである Piezo1 や TRP チャネルが関わっていることが確認された。

2023-19 ラット後肢テーピングモデルを用いた廃用性筋萎縮に対する超音波照射の予防効果の検討

丹羽良介, 市川寛, 塩沢晴香, 森口英吾, 平井三四郎, 秋山いわき(同志社大)

我々は加齢とともに筋力が低下するサルコペニアを予防すること目的としている。サルコペニアと酸化ストレスとの関連は以前から指摘されており、我々の先行研究では、ラットに超音波(US)を照射することにより、生体の活性酸素(ROS)除去活性が上昇することを確認している。本研究では、US 照射が筋萎縮予防に有効であるかどうかを、ラット後肢テーピングモデルを用いて検討した。その結果、超音波照射群に関して周囲径の減少と筋肉量の減少を抑制した。加えて血漿中の活性酸素除去活性の向上を示した。さらに炎症性サイトカインとミトコンドリアストレスマーカーの変化から抗炎症作用とミトコンドリアストレスの軽減の可能性が示唆された。今回の結果はサルコペニアのみならず酸化ストレス疾患への予防、改善が期待できる。

2023-20 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, 伊藤希々花, 丹羽良介, 秋山いわき, 市川寛(同志社大)

ヒトの胸部から腹部にかけて超音波を照射することで抗酸化能変動について検討したため、報告する。

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分間超音波照射を、単発照射と1週間隔日照射で行い血清を用いて、6種類の活性酸素の消去活性について調べた。

その結果、単発照射と1週間隔日照射どちらも照射前に比べ、超音波照射群の血中抗酸化能の上昇を確認した。以上の結果から、ヒトにおいても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ことが、確認された。また、単発照射では時間とともに抗酸化能は元に戻ってしまうが、慢性照射では、1日たっても上がったままということが確認された。

第3回

日時：2023年12月6日(水)

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

2023-21 凍結標本を対象とした生体音速評価の現状と課題

本郷 玄太(千葉大学)田村 和輝(浜松医科大学)吉田 憲司、平田慎之介、山口匡(千葉大学)

超音波顕微鏡を用いることで、細胞レベルでのミクロな音響特性を評価することが可能である。試料作製において従来用いられてきたパラフィン包埋法で作成した試料は、加熱による組織の変性、脂肪の融解により、生体組織本来の評価ができない課題があった。凍結法を用いて作成した凍結試料は、生体組織と同様の特性を維持した試料作製ができる利点がある一方、計測のロバスト性に課題がある。本報告では、ラット正常肝と脂肪肝の凍結試料を対象として、超音波観察時の試料温度が音速評価に与える影響などについて検討した。

2023-22 皮下組織の散乱特性評価へのアンユラアレイの適用

崔 廷宅、沓沢 駿人(千葉大学)伊藤 一陽(東京農工大学)吉田 憲司、平田 慎之介、山口 匡(千葉大学)

定量超音波診断(QUS)技術の臨床応用に向けて、

平面波を用いた後方散乱係数(BSC)評価の有効性などが検討されている。皮下組織などの浅部の診断においては、より簡易的なシステムによる QUS 実現の要望が多く、それらを満たすアンユラアレイプローブを用いた検討が進められている。本報告では、強散乱媒質をアンユラアレイで評価した際の BSC 評価精度の検証を目的とし、リニアアレイプローブを用いた平面波送受信とアンユラアレイプローブを用いた収束波送受信による BSC 評価精度の比較検討を行った。簡易なアンユラアレイプローブでも、浅部領域で参照媒質と評価対象の減衰特性が近い場合においては、高精度で BSC を評価可能であることが確認された。

2023-23 動的造影超音波法への特異値分解フィルタの適用

吉田 憲司(千葉大学)大村 眞朗(富山大学)平田 慎之介、山口 匡(千葉大学)

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検出し、画像化する動的造影超音波法を提案している。本報告では、特異値分解フィルタを動的造影超音波法に適用する場合の特異値の次数選択法について検討した。時間情報を含む特異ベクトルの周波数解析から期待値と帯域幅を指標化し、それらを基準とした次数選択法を提案した。特異値の大きさを基準とした次数選択法に比べて、コントラスト比およびロバスト性の面で提案法が優れていることが示唆された。

2023-24 Examination of Envelope Statistics Analysis for M-mode Signals in Lung Ultrasound

森 翔平(東北大学)Khoa Tran(Carleton University)荒川 元孝、金井 浩(東北大学)小野 雄(Carleton University)

ウェアラブル超音波センサで計測した M モード信号の解析による気胸検出モニタリング法を検討している。本報告では、包絡振幅統計解析により肺の M モード信号を定量化する手法を検討した。その結果、M モード信号の包絡振幅確率分布のレイリー分布からの逸脱度を

評価することで気胸の有無を判別できる可能性が示唆された。

2023-25 多重解像度演算を用いた超音波 2 次元-3 次元画像間レジストレーションの高速化の検討

中澤 卓海, 田中 公基(東京農工大学)小野木真哉(東京医科歯科大学)榊田晃司(東京農工大学)

臓器をリアルタイムに描出する超音波エコーと MRI や CT などの高精細画像とのレジストレーション法は、手術中の位置決めツールとして有効であるが、モダリティ間の撮像性能の違いやサイズ調整の必要性により煩雑である。本研究の目的は、先行研究で開発された超音波 3D 画像と 2D 画像のレジストレーションを行い、2 つの画像の位置関係を求め、治療標的を追跡することである。その際レジストレーションに扱う画像の解像度を段階的に上げていく多重解像度を取り入れた。その結果、非線形最適化の欠点である局所解導出が抑制され、処理時間を約 5.8 倍高速化することに成功した。

2023-26 Mask R-CNN の適用による超音波画像中の肝臓血管認識の試み

田中 公基, 栗原 健, 中澤卓海, 榊田晃司(東京農工大学)

本研究では手術中に撮像した超音波 2 次元画像中から深層学習を用いて血管網の位置と形状を抽出することを目的とする。術中の血管網抽出は、高い精度とリアルタイム性が要求される。そこで我々は、隣接する物体同士の境界面の抽出能やリアルタイム性において優れた深層学習モデルである Mask R-CNN を用いて血管網抽出を試みた。取得した肝臓の 2 次元超音波画像を学習データと評価データに分けて学習データによるモデル作成を行った。そして作成した学習モデルにより評価データの予測を行った結果、最も優れたパラメータにおいて Dice 係数の平均が 0.71 の精度を得た。この結果により、深層学習ネットワークを用いた高精度な血管網の検出が期待できることを示した。

第 4 回

日時：2023 年 12 月 18 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

2023-27 マウス骨由来細胞における骨形成分化に対する低出力パルス超音波の作用

田渕圭章 1, 平野哲史 1, 古澤之裕 2, 長岡 亮 3, 大村眞朗 3, 鈴木信雄 4, 長谷川英之 3

1 富山大学研究推進機構研究推進総合支援センター, 2 富山県立大学工学部医薬品工学科, 3 富山大学工学部知能情報工学科, 4 金沢大学環日本海域環境研究センター

マウス骨由来細胞の骨形成分化に対する低出力パルス超音波 (LIPUS) の効果を検討した。MC3T3-E1 前骨芽細胞様細胞と ATDC5 軟骨前駆細胞において、LIPUS (周波数 1.5 MHz, DF: 20%, 繰り返し周波数: 1 kHz, 強度: 30 mW/cm²) の 1 日 1 回 20 分間の照射は、対照群に比べて有意にこれらの細胞の分化誘導を促進した。LIPUS の作用に細胞骨格のアクチンフィラメント (AF) やこれと細胞外基質の結合部位である焦点接着斑 (FA) 等が関与することが報告されている。MC3T3-E1 細胞のベータアクチンを siRNA により部分的にノックダウンした時、LIPUS の細胞分化誘導促進作用が有意に抑制された。LIPUS の効果に少なくとも一部 AF が関与することが示された。また、FA 関連タンパク質パキシリンやビンキュリンの特異的抗体を用いた観察から、LIPUS 照射により FA 数が増加することが示された。LIPUS の骨由来細胞の骨形成分化促進作用の詳細な分子メカニズムは不明であるが、その作用に AF や FA に関連する分子が関与すると考えられる。

2023-28 がん免疫療法の増強に向けたマイクロバブル介在超音波照射の有用性評価

鈴木亮 1, 宗像理紗 1, 小俣大樹 1, 小山正平 2,3, 岡田欣晃 4, 吉岡靖雄 4,5,6, 青枝大貴 7

1 帝京大学薬学部 2 国立がん研究センター先端医療開発センター, 3 大阪大学大学院医学系研究科, 4 大阪大学大学院薬学研究科, 5 大阪大学微生物病研究所, 6 一般財団法人阪大微生物病研究会, 7 長崎大学医学部

これまでに我々は、新たながん免疫療法剤として免疫賦活化核酸搭載脂質ナノ粒子 (D35LNP) を開発し、T 細胞高浸潤性のがん (Hot 腫瘍) に対する有効性を示してきた。しかし、T 細胞浸潤性の低いがん (Cold 腫瘍) に対する D35LNP の治療効果は減弱した。このことから、腫瘍微小環境 (TME) が D35LNP の治療効果に影響していることが示唆された。D35LNP の治療効果増強には、Cold 腫瘍の TME を Hot 腫瘍の TME に転換することが重要であると考えられた。そのため我々は TME 転換法について検討し、TME の転換にマイクロバブルと超音波照射 (MB+US) によるがん組織傷害が有望であることを見出した。そこで本研究では、Cold 腫瘍に対する D35LNP 治療と MB+US の併用効果を検討した。その結果、D35LNP と MB+US の併用治療において抗腫瘍効果が認められた。このことから、MB+US は D35LNP の Cold 腫瘍に対する治療効果を増強する有望な併用療法になることが示された。

2023-29 微小気泡動態評価用極細径キャピラリゲルファントムの開発

工藤信樹, 佐々木東

北海道大学大学院 情報科学研究院, 獣医学研究院

我々は、ソノポレーションや血液脳関門、血液腫瘍関門の開放などによる超音波治療について研究し、特に微小気泡が果たす役割を検討してきた。特に、血液関門の開放については、毛細血管内の微小気泡が生じる運動を明らかにし、血管に作用を与えるメカニズムを推定することが重要である。そこで我々は、生体と同程度の硬さを有するゲル内に最小径 10 ミクロンの管腔を作成する技術を開発し、これを用いて作成したキャピラリゲルファントムを用いた微小気泡のダイナミクスの高速度顕微観察を行ってきた。

今回の発表では、ファントムの基本特性を明らかにするとともに、赤血球の存在が気泡のダイナミクスに与える影響、蛍光染料による血管外漏出の評価、毛細血管の力学的特性の推定など、このファントムが拓く新しい可能性について述べる。

2023-30 マイクロ流体技術を利用したナノバブルによる超音波造影能・遺伝子導入能の基礎的評価

高橋葉子, 山口泰暉, 淡路賢斗, 根岸洋一
東京薬科大学

これまで我々は、超音波造影、および遺伝子・核酸導入ツールとしてリポソーム技術を基盤としたナノバブル (NBs) を開発し、その有用性を報告してきた。本研究では、均一性の高い脂質ナノ粒子の調製技術として注目されるマイクロ流体技術を活用し、新たな NBs 調製法の開発を進め、その有用性評価を行った。はじめに、マイクロ流路に脂質溶液を超音波造影ガスとともにアプライし、外観も含めた物性を指標に調製条件の比較検討を進めたところ、両者を一定圧以上で流路にアプライすることで、極めて短時間で白濁した NBs 溶液が得られた。また、粒子径や個数濃度も従来の NBs と同等であり、超音波造影効果や細胞内遺伝子導入効果を有することも示された。今後は *in vivo* における有用性評価も含めた更なる最適化を進め、本調製法の確立を図る。

2023-31 低周波数超音波とナノバブルによる中枢神経への mRNA の送達

古賀隆之^{1,2}, 貴田浩志¹, 山崎裕太郎¹, Feril Jr Loreto B.1, 遠藤日富美¹, 安部洋², 立花克郎¹

¹ 福岡大学医学部 解剖学講座, ² 福岡大学医学部 脳神経外科

従来、超音波とマイクロバブルを併用した薬物送達が臨床への応用が期待され、活発に研究されてきた。マイクロバブルよりも小さい直径 1 μ m 以下の超微細気泡であるナノバブル (NBs) は生体組織のより深部に到達可能であるとされ、近年では盛んに研究が行われている。一般的に気泡半径と超音波の共

鳴周波数は反比例しており、NBs の詳細な超音波応答性は明らかではない。低周波数超音波に対する NB の応答性を測定した。また一般に周波数が低ければ骨への透過性が上昇するため、低周波数超音波は経頭蓋による治療に適している。我々が行っている低周波数超音波と NBs を用いた中枢神経組織への遺伝子送達について解説した。

2023-32 マイクロバブルと超音波を用いた脳腫瘍へのシスプラチン送達

小侯大樹 1, 萩原芙美子 2, 宗像理紗 1, 丸山一雄 3, 鈴木亮 1

1 帝京大学 薬学部 薬物送達学研究室, 2 昭和薬科大学 薬剤学研究室, 3 帝京大学 薬学部 セラノスティクス学講座

近年、マイクロバブル (MB) と超音波を用いた血液脳関門 (BBB) オープニング技術が注目され、脳腫瘍を含む中枢神経系疾患治療への応用が期待されている。これまでに我々は血中滞留性の高い MB を開発し、超音波と併用することで効率的に BBB オープニングできることを報告してきた。そこで本研究では、様々ながん治療に使用されるものの脳移行性が低いシスプラチンに着目し、脳腫瘍治療における MB と超音波を用いた薬物送達の有用性について検討した。脳腫瘍モデルマウスに、シスプラチンと MB を投与し、腫瘍移植部位に超音波を照射した。その結果、シスプラチン単独投与群と比較して、シスプラチンに MB と超音波を併用した群で、脳腫瘍における高いシスプラチン移行量が認められ、生存期間が延長した。このことから、脳腫瘍治療において、MB と超音波を用いた薬物送達法は有用であることが示唆された。

2023-33 集束超音波と高分子複合体を組み合わせた脳選択的 AAV 送達システムの構築

喜納 宏昭 3 本田 雄士 1,2, 松平 望 1,2, Liu Xueying³, 片岡一則 3, 西山伸宏 1,2

ナノ医療イノベーションセンター³, 東京工業大学 1, 2

AAV を用いた遺伝子治療の臨床試験において、肝

毒性は深刻な問題の一つである[Nat Biotechnol.] したがって、肝臓や腎臓などの健常組織・臓器への非特異的な蓄積を抑制する新しい AAV デリバリーシステムが早急に必要とされている。我々は最近、タンニン酸 (TA) とフェニルボロン酸を共役させたポリマーからなる生体分子のスマートデリバリーシステムを開発した [Biomacromolecules 2020 Sep 14;21(9):3826-3835, PCT/JP2020/ 021301]。AAV9 を低 pH で放出するように設計された Smartly-Polymer Coated AAV9 (AAV9 ternary complex) は、肝毒性を抑制しながら脳への遺伝子導入選択性を向上させ、FUS システムとの組み合わせにより脳への遺伝子導入効果を著しく向上することを明らかにした。また、スマートリーポリマーコート AAV9 による遺伝子導入の脳内局在を調べた結果、裸の AAV9 と同様に、グリアと神経細胞への導入が確認された。我々のデータは、AAV のコーティングは、肝臓への AAV ベクターの蓄積 毒性を回避し、脳への AAV9 の導入を飛躍的に上昇させることが確認された。

2023-34 神経細胞に対する Nogo-A と低強度パルス超音波の影響

佐々木東, 滝口満喜

北海道大学大学院 獣医学研究院

損傷を受けた中枢神経の再生は困難であり、神経細胞の成長が緩やかなこと、各種再生阻害因子の存在が原因の一つと考えられている。低強度パルス超音波が持つとされる細胞刺激効果によって、神経細胞の神経突起の成長促進および神経軸索伸展阻害因子への拮抗を狙い、*in vitro* での基礎検討を開始した。ラット初代培養大脳皮質神経細胞を神経軸索伸展阻害因子の 1 つである Nogo-A 存在下にて培養し、低強度パルス超音波を照射した。光学顕微鏡での経時的観察においては、低強度パルス超音波照射により神経細胞の生存が延長する傾向が示唆された。

2023-35 BBB オープニング後の細胞選択的核酸医薬送達を目的とした配向性制御型抗体修飾脂質ナノ粒子の

開発

神谷万里子^{1,2}, 松本 眞², 小川昂輝¹, 向井英史^{1,2}, 川上 茂^{1,2}

1 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科, 2 長崎大学 薬学部

我々は, 集束超音波照射による脳血液関門 (BBB) オープニングを利用し, mRNA 封入脂質ナノ粒子 (mRNA-LNP) を照射部位に対して高効率に送達できることを報告した. 大半の粒子は CD31 陽性内皮細胞およびミクログリア細胞へ取り込まれた. 本研究の目的は, 脳内において細胞選択的に mRNA-LNP を送達するために新規抗体修飾脂質ナノ粒子製剤を開発することである. まず, 抗体の Fc 領域へ特異的に結合する Fc 領域結合ペプチド (FcBP) を, 粒子の外側へ配向性を維持した提示が可能となるよう設計した FcBP 脂質を設計・合成した. 多数のがん細胞で発現する HER2 および抗 HER2 抗体を選択し, FcBP/抗 HER2 抗体修飾 mRNA-LNP の細胞結合性は, 未修飾群と比較して約 100 倍に増加し, ルシフェラーゼ発現も顕著に増加した. この FcBP-抗体修飾システムは, 標的に応じた抗体の選択が可能であるため, 今後の幅広い標的細胞への適用が期待できる.

2023-36 糖水溶液の種類によるファインバブル生成の比較

内山弘規¹, 大月竣平¹, 森妃菜¹, 立花克郎², 松隈洋介¹

1 福岡大学 工学部 化学システム工学科 2 福岡大学 医学部 解剖学教室

本研究では, 単糖類と二糖類の計 5 種類の水溶液を用いて, マイクロバブルとファインバブルの生成を試みた. 気泡は, 垂直に気液を高速加振させる方法で生成させた. はじめに, マイクロバブルの発生個数が最も多い条件について調べた. また, それぞれの糖水溶液の物性についても調べた. 垂直加振直後に, 生成するマイクロバブルは, 糖水溶液の種類によらず約 25 μm であった. 次に, マイクロスコープを用いてファインバブルの生成個数を調べた結果, 本実験

で用いた 5 種類の糖水溶液の中で, 最も多くファインバブルが生成するのは, スクロース水溶液であった.

2023-37 ウルトラファインバブルと超音波照射のバイオフィーム形成への影響

立花克郎, 高田 徹¹

福岡大学医学部 解剖学講座, 1 腫瘍・血液・感染症内科

医療現場や口腔内プラークなどバイオフィームは様々な問題の原因となっている. 今のところ有効な対処法は見つかっていない. 今回, 我々はバイオフィームに対しウルトラファインバブルと超音波エネルギーを併用した新しい対処法を検討した. 培養プレートにバイオフィームを形成させるキット (in vitro) を用いて, 菌 (表皮ブドウ球菌) の成育度を足テスすることで, ウルトラファインバブル単独または超音波照射との併用した群で比較した. その結果, ウルトラファインバブルのみでもバイオフィームの抑制が認められた, 超音波照射することでさらに効果が促進された.

2023-38 医療応用に向けたウルトラファインバブルの基礎的検討

竹内堂朗, 福重香, 畑山直之, 内藤宗和

愛知医科大学 医学部解剖学講座

ウルトラファインバブル (UFB) は, 生物に対する種々の生理活性作用や, 圧壊衝撃による洗浄作用など, 様々な特徴を有しており, その応用が図られている. しかし, その作成装置は農業など多量を必要とする産業向けの発展が先行しており, 少量, 精密, 無菌性といった医療やバイオテクノロジーに求められる作成装置の開発は発展途上にある. 我々はこれまでに, ベンチュリー構造を有した少量閉鎖型の UFB 作成装置を開発し, その装置により作成された UFB を用いて生理活性作用等を評価してきた. 本研究では, 種々の作成条件が UFB の物性に与える影響や, 界面活性剤や超音波を利用した UFB の医療応用への可能

性を報告する。

2023-39 ファインバブルの創薬・創剤における利活用の可能性および経口・経皮適用時の生体への安全性評価
武田 真莉子

(神戸学院大学薬学部 医療薬学領域 製剤系 薬物送達システム学研究室)

ウルトラファインバブル (UFB) は、気体デリバリーキャリアとして、生理活性を有する気体を UFB 水として「飲む」、すなわち取り扱いが難しい気体を自己投与剤形として生体が摂取でき、気体の生理活性作用を簡便に活用できる可能性がある。また、UFB は負電荷を有するコロイド粒子であるため、それ自身が正電荷を有する生体成分との相互作用により様々な作用を発現させる可能性も考えられる。そのような観点においては、UFB は創薬において“新たな医薬モダリティ”と位置付けられる可能性を秘めており、医療や DDS 分野における活用が期待される。このような背景から我々は、UFB を長期安定保存できる NanoGAS®水に着目し、生理活性気体を封入した NanoGAS®水を用いて、創薬および創剤における新たな素材としての安全性や有用性を検証し、基礎的知見を蓄積している。本講演では、これまでに得られた上記の知見を紹介し、環境にも生体にも優しい素材である UFB が医療分野における革新的な創薬・創剤材料になる可能性、あるいは疾病予防効果や健康増進機能を備えた機能水としてヘルスサイエンス領域で社会実装される可能性を議論したい。

2023-40 光音響イメージングによる分子診断治療の現状と展望

西條芳文

東北大学大学院医工学研究科

短パルス光を照射した際に生じる光音響波の検出により微小血管を可視化する光音響イメージングは 21 世紀に最も発展したイメージングモダリティの 1 つである。光音響イメージングにおける空間分解能と深達度はトレードオフの関係にあり、両者は照射

した光の深達度と発生した光音響信号の中心周波数に依存する。当研究グループでは、(a) サブミクロンの方位分解能を有する OR-PAM, (b) MEMS スキャナによる高速イメージングが可能な AR-PAM, (c) 2 波長と超音波の送受信が可能な AR-PAM, (d) パラボリックアレイトランスデューサを用いた PAT, (e) リニアトランスデューサと LED を用いた PAT などの種々の分解能、深達度を有する光音響イメージングシステムを開発あるいは保持している。マルチスケールな光音響イメージングの意義は、OR-PAM による細胞レベルでのイメージングによる基礎データを PAT による臨床診断に応用可能なことである。光音響イメージングにおける分子診断のプロープとしては、金ナノ粒子や金ナノロッドなどが主に用いられているが、カーボンナノチューブなどの新素材、ICG やメチレンブルーなど既に臨床応用されている物質の形状変化などにより分子診断が一層進むことが期待される。

2023-41 超音波ガイド下気泡援用 HIFU 治療における研究開発と動向

吉澤 晋

東北大学 大学院工学研究科

気泡は HIFU 治療の機械的、化学的、熱的治療効果を増強できることは以前よりよく知られている。近年になって、強力な HIFU パルスによって体内のキャビテーション気泡を局所的に制御できるようになってきたことから、キャビテーション気泡を利用した HIFU 治療の治験が日米欧で次々に開始された。さらに、今年になって Histotripsy という軟部組織破碎治療を行う機器が FDA の承認を得て、キャビテーション気泡 HIFU 治療は拡大の兆しを見せている。キャビテーション気泡を利用した HIFU 治療では、イメージガイドとして超音波が使われることが多い。通常の熱的 HIFU 治療では、MR ガイド方式と異なり、超音波ガイド方式はリアルタイムに治療領域を把握することは難しいが、気泡であればリアルタイムに可視化し、術者に今治療している領域を提示す

ることが可能である。しかも、超音波イメージングでは、気泡エコー信号の非線形性を利用して気泡を強調した画像を得ることができる。本発表では、キャビテーション気泡を熱的に利用するための HIFU 送信系ハードウェア、気泡を高コントラストでイメージングするための超音波送受信方法などについて紹介する。

2023-42 大気圧プラズマ、超音波、および放射線の生物作用—活性酸素種の役割

近藤 隆

名古屋大学 低温プラズマ科学研究センター

プラズマは固体・液体・気体に続く物質の第 4 の状態である。気体を構成する分子が電離し、陽イオンと電子に分かれて運動している状態であり、電離気体に相当する。近年、低温大気圧でプラズマ（以下低温プラズマ）を発生させる技術の進歩とともに、これを創傷治癒、殺菌・滅菌、がん治療等、多くの医療分野や農業分野への利用が注目されている。低温プラズマの特徴として、多量の活性酸素種を生成するとともに、照射した溶液が生物活性を有することがあげられる。放射線や超音波も水溶液中に活性酸素種を生成するがその生成機序は異なる。本講演では初めに大気圧プラズマの生成と生物作用について概説する。次に白金ナノ粒子を用いた細胞死を指標に、超音波、放射線、および大気圧プラズマとの比較結果について紹介し、活性酸素種の役割について考察する。