

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04500

研究課題名(和文)音響誘起電磁法による生体組織の圧電性・強誘電性の解明と医療応用に向けた開拓

研究課題名(英文) Studies of piezoelectricity and ferroelectricity of biological tissues by acoustic-induced electromagnetic method and development for medical applications

研究代表者

生嶋 健司 (Ikushima, Kenji)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20334302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、音響誘起電磁法(ASEM法)を用いて、生体組織の圧電性を明らかにし、医療診断への可能性を追求した。主な成果は、(1)生体線維組織(骨、腱、筋組織等)における音響誘起分極の大きな異方性が確認され、線維構造の対称性に伴うことが示唆された、(2)ラット骨粗鬆症モデルにおいて音響誘起分極が減少する傾向が見出され、骨粗鬆症診断への可能性が示された、(3)ヒト測定が可能になり、体内の骨や腱等の音響誘起分極の画像化に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、生体線維組織において超音波によって誘起される電気分極(音響誘起分極)は、等方的に生じるわけではなく、コラーゲン等の線維状タンパク質の配列や構造に起因していることが示唆された。さらに、ラット骨粗鬆症モデルにおいては分極が小さくなることが明らかにされた。これらの結果から、湿潤または生きた生体組織において構造由来の圧電分極が生じることが確認され、その分極の大きさや異方性が運動器官組織の健全性を評価する指標になることが見込まれる。一方、ヒト体内の骨や腱からの分極を画像化することに成功し、基礎研究から臨床研究へ進む大きな一歩を踏み出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, the piezoelectricity of biological tissues was clarified using the acoustically induced electromagnetic (ASEM) method, and its potential for medical diagnosis was pursued. The main results are as follows: (1) a large anisotropy of acoustic-induced polarization in biological fibrous tissues (bone, tendon, muscle tissue, etc.) was confirmed, suggesting that it is associated with symmetry of the fibrous structure; (2) a trend of decreased acoustic-induced polarization was found in rat osteoporosis models, indicating its potential for osteoporosis diagnosis; (3) human measurements have become possible and successful imaging of acoustic-induced polarization in bones, tendons, and other tissues in the body has been achieved.

研究分野：応用物理学

キーワード：生体医工学 超音波 音響誘起電磁法 圧電効果 コラーゲン 線維化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1・研究開始当初の背景

生体組織における圧電性は、半世紀以上前に乾燥した皮質骨において発見された。その圧電性の起源は、コラーゲン線維と考えられ、その後、アキレス腱等のコラーゲン軟組織においても圧電性が確認された。近年では、エラスチンを主成分とする大動脈壁が自発分極を有する強誘電性を示すという報告がされている。しかしながら、生体組織における圧電性の測定は、ほとんどの場合、十分に乾燥させた組織片に限られていたため、医学的関心に向けた研究は困難であった。

厳密な定義において、圧電性は対称中心をもたない無機物の単結晶に制限される。対称中心をもたない単結晶が歪むとき、反対の極性をもった電荷が結晶の反対の面に現れる。のちに、この圧電性の概念は、多結晶、有機物、さらには生体組織へと拡張されている。これらの場合、圧電分極はその物質内の部分的に配向された(もしくは部分的に結晶化した)領域に生じる電気双極子モーメントの総和 $\sum_i p_i$ に起因している。ただし、特に生体組織における圧電測定は、引張試験とナノメートルプローブ顕微鏡に限られているため、他の測定手法による検証が求められてきた。さらに、これまでの報告はすべて十分に乾燥させた生体組織が測定されてきた。生物学および医学的な興味の観点からは、生体内の環境に近い湿潤状態にある生体組織の圧電性がより重要であろう。

我々は、超音波によって誘起される電磁応答を測定する手法(音響誘起電磁法:ASEM法)を用いて、最近、湿潤状態における大腿骨、アキレス腱、大動脈壁、大動脈弁等の圧電分極の検出に成功した。このASEM法の特徴は、(1)生体環境に近い湿潤した組織や臓器の圧電性を評価できる、(2)超音波走査により圧電分布を画像化できる、ことである。したがって、ASEM法により、これまでのエコー像とは全く異質なパラメーター(圧電係数)が画像化されるため、臨床現場において新たな計測ツールを与えることになるだろう。エコー信号も同時測定可能なため、エコー像にASEM像を重畳表示させることができる。運動器系、循環器系、泌尿器系、消化器系、呼吸器系等の疾患に関して、本研究結果による新しい超音波画像化技術は学術研究・診断応用の両面において大きな変革をもたらすことが期待される。

2・研究の目的

本研究の目的は、超音波を利用する新手法(音響誘起電磁法(ASEM法))を用いて、生体組織における圧電性を明らかにし、医療診断への可能性を追求することである。本研究では、以下の研究項目を設けた。

(研究項目1) 生体組織の圧電性の異方性および引張応力依存性の解明

(研究項目2) 疾患に伴う圧電性の変化の調査

(研究項目3) ヒト測定を可能とするASEM装置の開発

以下、各研究項目に分けて報告する。

3・研究の方法

(研究項目1) 生体組織の圧電性の異方性および引張応力依存性の解明

ASEM法は、超音波パルス音圧によって誘起された分極(音響誘起分極)を静電結合アンテナ(金属平面アンテナ)により検出する手法である(図1(a))。音響誘起分極は圧電性に起因し、その大きさは、超音波集束スポット内(典型的には直径約1mmφ)において部分的に結晶化した領域の電気双極子モーメントの総和に起因する。コラーゲンが無秩序に配列している場合(図1(b)左)、音圧により誘起される電気双極子モーメントの向きは

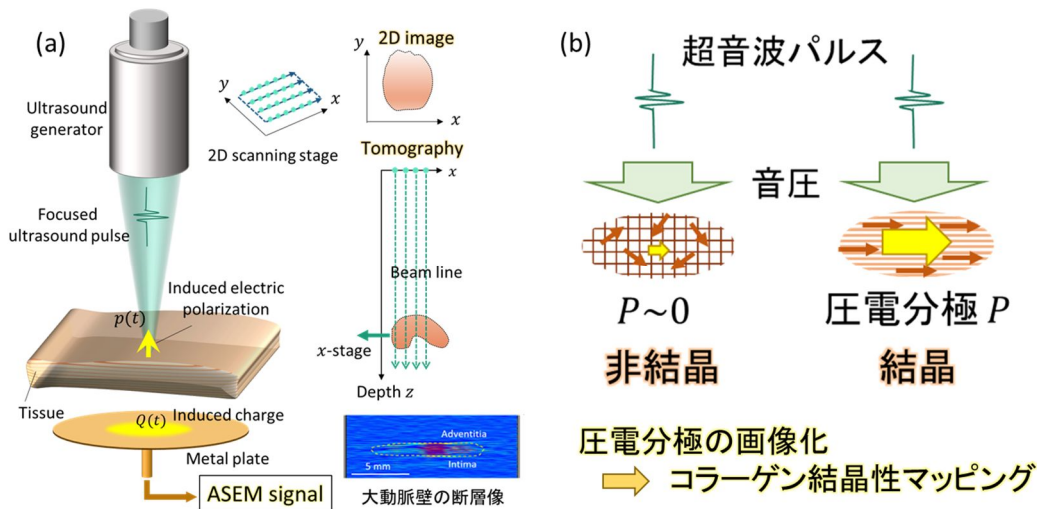


図 1 (a) ASEM 法の概念図。超音波照射により組織に生じた分極を電極（静電結合アンテナ）により受信する。超音波走査により面内像、断層像が取得される。(b) 結晶性と圧電分極との関係。

ランダムであるため、その総和はほぼゼロとなる。一方、コラーゲン線維束が理想的に整列している場合（図 1(b)右）、大きな圧電分極が観測され、分極の向きは一軸対称性における圧電テンソル（配向方向を 3 軸とし、 $d_{14}, d_{31}(=d_{32}), d_{33}$ 、他の成分はゼロ）により規定される。したがって、分極の大きさと異方性から超音波照射領域における線維の配向性（結晶性）が定量的に評価されることが期待される。

本研究では、音響誘起分極の異方性を円形金属アンテナと試料片の位置関係から特定した（図 2（左））。対象とした試料は、ウシ大腿骨皮質骨、ウシアキレス腱、ブタ大動脈壁、トリ骨格筋組織、である。また、軟組織においては、引張による分極変化が大きいことが予想され、その振る舞いも組織評価につながる可能性がある。そこで、ASEM 測定と応力歪測定同時計測が可能な引張試験機を作製し、アキレス腱の測定を行った。さらに、当初予定にはなかったが、引張応力による ASEM 信号強度（音響誘起磁気分極）の変化は磁性体においても期待される。特に、鉄鋼の ASEM 信号の引張応力依存性は、工業検査においてニーズが高い鋼材の残留応力評価につながる可能性がある。そこで、鉄鋼に関する引張試験および残留応力評価も行った。

（研究項目 2）疾患に伴う圧電性の変化の調査

疾患に伴いコラーゲンの蓄積やコラーゲンの結晶性劣化による音響誘起分極の変化を調査した。まず、人工コラーゲンシートにおいて、配向コラーゲンと無配向コラーゲンの音響誘起分極を調べた。次に、ラット疾患モデルにおける音響誘起分極をコントロールと比較して調査した：骨粗鬆症ラットモデル（膝関節不動化モデルおよび糖尿病モデル）

（研究項目 3）ヒト測定を可能とする ASEM 装置の開発

周辺の外来電波に対してヒトの体はアンテナとして作用するため、ヒト測定を実現するためには対象とするヒト自身で発生しているノイズを避ける工夫が必要である。一つの重要なポイントは、測定部位近傍でヒトの体を接地することである。もう一つのポイントは、複数アンテナを用いた差動受信の適用である。特に、差動アンテナは、外来電波によって生じる共通ノイズを相殺し、さらに特定方向の分極を計測できるはずである。上記 2 点の改善を施し、本研究期間では、(1) 単一プローブにおける ASEM 検出装置、(2) アレイプローブによる ASEM 画像化装置を開発した。アレイプローブに対しては、Verasonics 社製 Vantage

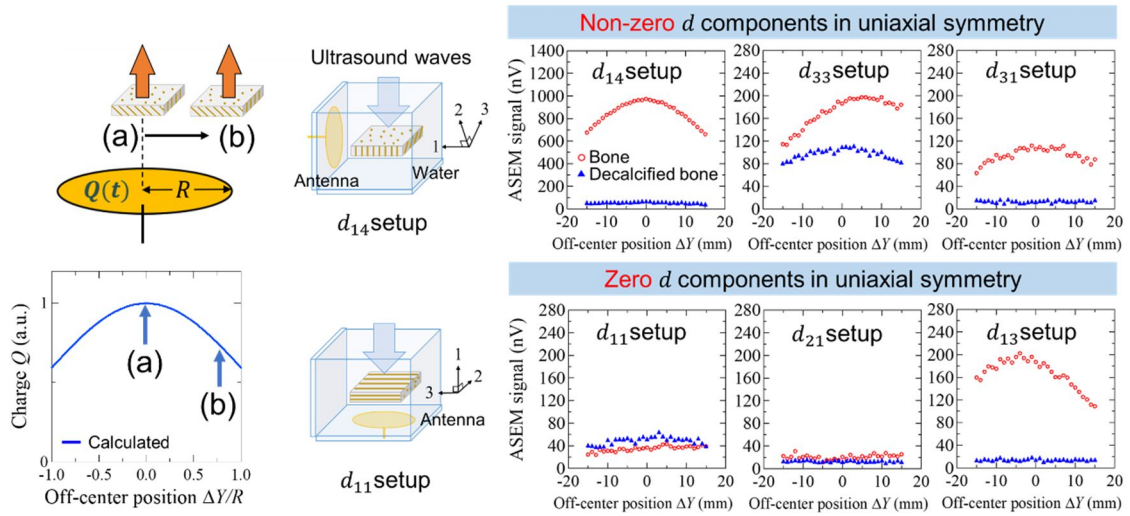


図2 (左) 音響誘起分極の向きの評価方法 (右) ウシ大腿骨皮質骨試料における結果

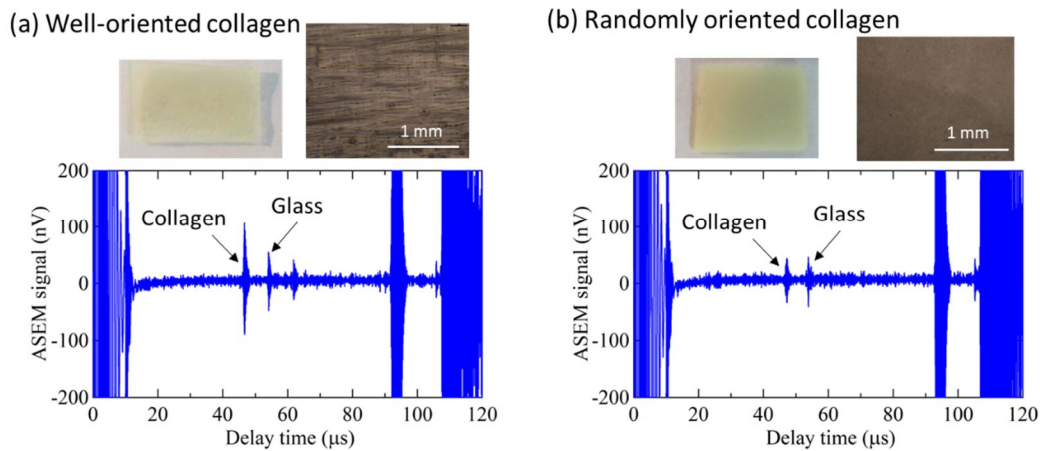


図3 人工コラーゲンにおける音響誘起分極。(a) 配向コラーゲン (b) 無配向コラーゲン

を用いた。また、高速化のため、FPGA を利用した相関計測法(M 系列を用いたパルス圧縮) の導入も行った。

4. 研究成果

(研究項目 1) ウシ大腿骨皮質骨に関する代表的結果を図 2 (右) に示す。X 線構造解析により、大腿骨のハイドロキシアパタイトの配向方向を特定した(長軸方向)。通常、コラーゲン線維に伴走して骨の石灰化が生じるため、コラーゲン線維の配向も長軸方向と考えられる。異なる配向面をもつ板状サンプルを皮質骨から摘出し、アンテナの配置を変えて、各圧電テンソル成分に対応する分極を評価した。理想的な 1 軸対称テンソルで予想される d_{14} , $d_{31}(=d_{32})$, d_{33} 成分の分極が明確に観測された[1]。一方、ゼロ成分と予想される d_{13} 成分も観測されている。同様に、アキレス腱や筋組織においても線維方向を 3 軸とすると、圧電テンソル d_{33} が主成分として観測された。これらの結果から、骨、腱、筋とも線維構造を反映した分極異方性が生じることが示された。一方、大動脈壁については、円周方向を線維の主軸である 3 軸とすると、 d_{11} 成分において大きな分極が観測され、予想とは異なった。大動脈壁は 3 層構造となっており、中膜においてエラスチン・コラーゲンが配向しているとされている。大動脈壁については、自発分極をもつ強誘電性の報告もあるため、線維構造の主軸の見直しだけでなく、強誘電ドメイン構造の可能性など、今後、詳細な研究が必要であろう。一方、アキレス腱における単一コラーゲン束の ASEM

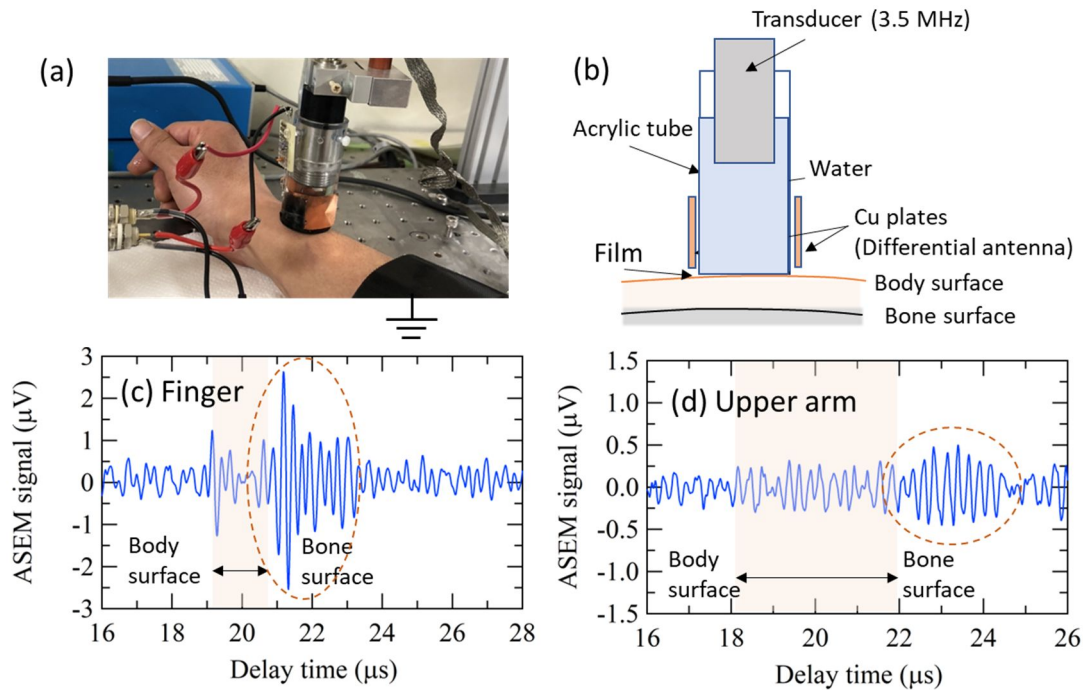


図4 単一プローブによるヒト測定。(a) 写真、(b) プローブ概略図、(c) 指および(d)上腕部からのASEM信号波形。

信号検出に成功し、コラーゲン束からマクロな組織へと腱の各階層構造における引張応力依存性を測定できる目途がついた。しかしながら、軟組織の自然長状態を特定することに苦戦し、生体線維の伸縮に伴う分極の変化については今後の課題として残された。また、鉄鋼については音響誘起分極の応力依存性が明らかになり、鋼材の残留応力評価への可能性が示された[2,3]。

(研究項目2) 8週齢ラットの右膝をギブスで12週間固定し、不動化モデルを作成した。左肢をコントロールとして11個体に対して統計的に比較したところ、骨幹端部および骨幹部において患足におけるASEM信号減少の有意差が確認された[4]。同様に、糖尿病モデルについても11個体に対して、疾患足におけるASEM信号減少の有意差が確認された。両モデルとも μ CTにより骨密度低下が確認され、脱灰骨でのX線構造解析においてもコラーゲンの非結晶化が観測された。これらの結果は、ASEM信号(音響誘起分極)の大きさが骨粗鬆症により低下することを示唆している。

(研究項目3) 差動アンテナの導入によりノイズが軽減され、単一プローブを用いてヒト体内(骨)からのASEM信号が検出された(図4)[4]。さらに、最近では、アレイプローブにおいて、エコー断層像(Bモード)にASEM信号(分極)を重畳表示することが可能となった。まだ試作機の段階ではあるが、現時点において、ヒト体内の分極情報を可視化することが可能である。今後、個人差や運動による分極変化など、医療応用へ向けた新たな知見の獲得が期待される。

<引用文献>

- [1] Y. Anzai, K. Ikushima, M. Matsukawa, Proc. the 42nd Symp. Ultrasonic Electronics 1J3-4 (2021).
- [2] Y. Suzuki, H. Yamada, K. Ikushima, IEEE T-UFFC 67, 825 (2020).
- [3] Y. Suzuki, D. Hosokawa, K. Ikushima, IEEE T-UFFC 69, 1478 (2022).
- [4] K. Ikushima, Jpn. J. Appl. Phys. 62, SJ0802 (2023).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 K. Ikushima	4. 巻 62
2. 論文標題 Acoustically induced electric and magnetic polarizations and their sensing applications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SJ0802
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/acc8dc	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木優平、生嶋健司	4. 巻 67
2. 論文標題 音響誘起電磁応答法を用いた鉄鋼材料の非破壊検査 ～残留応力評価とイメージング技術～	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IIC REVIEW	6. 最初と最後の頁 23-27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Y. Suzuki, D. Hosokawa, K. Ikushima	4. 巻 69
2. 論文標題 Evaluation of Tensile Residual Stress in Welded Steel Plates Using Acoustically Stimulated Electromagnetic Response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control (IEEE T-UFFC)	6. 最初と最後の頁 1478-1484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/TUFFC.2022.3149386	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Anzai, K. Ikushima, M. Matsukawa	4. 巻 s3186
2. 論文標題 Anisotropy of acoustically induced electric polarization in biological tissues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics 42	6. 最初と最後の頁 1J3-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 J. Yotsuji, K. Ikushima, and H. Yamada	4. 巻 60
2. 論文標題 Flaw Detection for Thin Sheet Using Acoustic Stimulated Electromagnetic Wave Technique	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ISIJ international	6. 最初と最後の頁 948-953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2355/isijinternational.ISIJINT-2019-481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Suzuki, H. Yamada, and K. Ikushima	4. 巻 67-4
2. 論文標題 Tensile-stress dependence of magnetic hysteresis properties measured by the acoustically stimulated electromagnetic response in steel	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control (IEEE T-UFFC)	6. 最初と最後の頁 825-831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/TUFFC.2019.2956040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 榎本淑乃、生嶋健司
2. 発表標題 音響誘起電気分極の新たな検出法の検討
3. 学会等名 第70回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Ikushima
2. 発表標題 Acoustically induced electric and magnetic polarization and its sensing applications
3. 学会等名 The 43rd Symposium on UltraSonic Electronics (USE2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 K. Ito, Y. Sakakura, N. Niimi, M. Mori, N. Kaitoh, K. Ikushima
2. 発表標題 First Human Experience with Acoustically Stimulated Electromagnetic (ASEM) Signal Measurement of Bone
3. 学会等名 The 43rd Symposium on UltraSonicEelectronics (USE2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y. Sakakura, Y. Anzai, Y. Kojima, M. Matsukawa, K. Ikushima
2. 発表標題 Acoustically induced electric polarization in bone and its anisotropy
3. 学会等名 IEEE International Ultrasonics Symposium (IEEE IUS) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊地純奈、坂倉佑紀、生嶋健司
2. 発表標題 筋組織の音響誘起電気分極
3. 学会等名 第83回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 皆藤信人、坂倉佑紀、伊藤一陽、生嶋健司
2. 発表標題 アキレス腱における音響誘起電気分極の引張応力依存性
3. 学会等名 日本超音波医学会 第34回関東甲信越地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂倉佑紀, 安齋也真人, 生嶋健司, 松川 真美
2. 発表標題 脱灰された大腿骨皮質骨の音響誘起電気分極
3. 学会等名 第69回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 N. Kaitoh, K. Ikushima
2. 発表標題 Attempt toward Medication Adherence Using Acoustically Stimulated Electromagnetic Method
3. 学会等名 IEEE International Ultrasonics Symposium (IEEE IUS) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Ito, N. Nobuo, K. Ikushima
2. 発表標題 Applying pulse-compression method to acoustic stimulated electromagnetic measurements
3. 学会等名 IEEE International Ultrasonics Symposium (IEEE IUS) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Anzai, K. Ikushima, M. Matsukawa
2. 発表標題 Anisotropy of acoustically induced electric polarization in biological tissues
3. 学会等名 USE Symposium on UltraSonic electronics (USE2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細川 大介, 鈴木 優平, 生嶋健司
2. 発表標題 音響誘起電磁応答による残留応力イメージング
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤和馬, 皆藤信人, 新実信夫, 生嶋健司
2. 発表標題 パルス圧縮法を用いた音響誘起電磁応答の高速測定
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 皆藤信人, 安齋也真人, 伊藤和馬, 生嶋健司
2. 発表標題 生体繊維組織の圧電分極の引張応力依存性
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 生嶋健司
2. 発表標題 超音波による電気・磁気センシング
3. 学会等名 日本磁気学会第228回研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細川大介、鈴木優平、市川裕一、山田尚人、生嶋健司
2. 発表標題 音響誘起電磁法を用いた溶接鋼材における残留応力分布の評価
3. 学会等名 第67回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上智博、安齋也真人、熊本貴司、生嶋健司、谷口歩、今村亮一、野々村祝夫
2. 発表標題 音響誘起電磁法を用いた腎不全による線維化の検出
3. 学会等名 第67回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安齋也真人、熊本貴司、生嶋健司、道本樹、松川真美
2. 発表標題 生体組織における超音波誘起電気分極の異方性
3. 学会等名 第81回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細川大介、鈴木優平、山田尚人、生嶋健司
2. 発表標題 音響誘起電磁応答で観測される局所的保磁力の応力依存性
3. 学会等名 第81回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 皆藤信人, 生嶋健司
2. 発表標題 音響誘起電磁法を用いた服薬アドヒアランス測定を試み
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 被測定対象の特性測定装置及び被測定対象の特性測定方法	発明者 伊藤和馬、新実信夫、生嶋健司	権利者 東京農工大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-137182	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 測定装置及び測定方法	発明者 生嶋健司、安齋也真人、坂倉佑紀	権利者 東京農工大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-079646	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 被測定対象の特性測定装置及び被測定対象の特性測定方法	発明者 伊藤和馬、新実信夫、生嶋健司	権利者 JST
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/020793	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 測定装置及び測定方法	発明者 生嶋健司、安齋也真人、坂倉佑紀	権利者 JST
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2023/006283	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 測定装置及び測定方法	発明者 生嶋健司、皆藤信人	権利者 JST
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-065838	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

IKUSHIMA GROUP
http://web.tuat.ac.jp/~ikushima/index_j.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------