

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21300192

研究課題名（和文）

光アシスト超音波速度変化イメージング法による生体画像診断装置の開発

研究課題名（英文）

Medical imaging equipment for tissue characterization using optically assisted ultrasonic velocity-change

研究代表者

堀中 博道（HORINAKA HIROMICHI）

大阪府立大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：60137239

研究成果の概要（和文）： 生体の機能情報を画像化する装置の実現のために、光照射による超音波速度変化を利用する新しい方法を研究した。超音波速度変化画像は鶏肉中に挿入したヘモグロビンの領域を示した。本測定法の初期段階の乳がんにおける新生血管の検出への可能性が示された。超音波速度変化は、温度の増加に伴い水分の多い筋肉や内臓で増加し、脂肪中で減少する。本方法を麻酔下のウサギに適用し、超音波速度変化画像は肝臓の脂肪分布を表すことを確認した。

研究成果の概要（英文）： We investigated a new method based on ultrasonic velocity change by light for imaging of functional information of living tissue. The ultrasonic velocity-change image showed the hemoglobin area in the chicken meat. This method has the possibility for detection of the blood vessels in the early stage of breast cancer. The ultrasonic velocity increases in muscle and internal organs with high percentage of water content and decreases in fat as temperature increases. It was confirmed that the ultrasonic velocity-change image displayed the fat distribution in the liver of anesthetized rabbit.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2010年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2011年度	1,700,000	510,000	2,210,000
総計	11,900,000	3,570,000	15,470,000

研究分野：医用システム

科研費の分科・細目：1302

キーワード：機能情報、超音波速度、分光計測、近赤外光、光吸収分布、医療診断

1. 研究開始当初の背景

現在、癌組織の位置検出のために光の利用が注目されている。蛍光イメージング法が最も一般的であり、動物実験などに適用されている。堆積位置で蛍光を生じさせるために、蛍光色素や半導体ナノ粒子などが開発され、用いられている。しかし、蛍光イメージング法では腫瘍の深さ方向の情報が得られず、さらに、生体組織による光散乱のために発光位置が曖昧になるという問題がある。また、蛍光色素や半導体ナノ粒子の毒性の問題もある。

蛍光ではなく光吸収から異常部位を検出する試みも行われている。蛍光測定に比べて低侵襲、無侵襲の測定が期待できる。光パルス照射による光吸収領域における断熱膨張による音波を検出する PAT (Photo Acoustic Tomography) がよく研究されている。動物実験などの結果も報告されているが、生体組織による光散乱のために深部への適用は困難であり、擬似信号との分離の問題もある。

我々は、生体組織の光吸収イメージングする方式として、生体内で拡散した光情報を、超音波を走査してマッピングする方式を考案した。生体組織を光照射すると、散乱だけを示す領域では温度変化がないが、吸収領域では温度が上昇し、弾性定数が変化する。超音波を走査すると、弾性定数の変化領域を伝播したときに速度変化が生じる。通常の超音波診断機では、パルス状の超音波を送信し、受信したエコーの到達時間と強度から B モード画像が測定されている。本方式では、さらに、光照射によるエコーパルスの時間シフトも検出し、速度変化画像を構築する。速度変化画像は、温度変化に対応しており、光吸収分布が得られる。

現在までに生体（ヒトの身体）病変部の診

断、治療を目的に、光照射による超音波速度変化を利用した「光アシスト超音波速度変化イメージング法」を提案し、既に、高散乱媒質や鶏肉中の光吸収体画像を得ている。本研究ではこの研究成果を発展させ、無侵襲、低侵襲診断が可能な新しい断層画像装置を作製し、実用化のために必要な改良を行い、動物実験によってその実用性を検証する。

2. 研究の目的

本研究では、光アシスト超音波速度変化イメージング法を用いた新しい物質識別機能のある医療診断装置の開発を目指している。

本研究では、当初、超音波速度変化画像の領域物質の識別のために、分光情報を利用する方法を考えており、さらに、研究の課程で超音波速度の温度依存性の物質による違いを利用する方法を考案した。それぞれの識別方法について具体的な適用例を示し、有効性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

加温源として波長の異なる半導体レーザーと RF 信号が外部に取り出せるように改造した市販の超音波診断装置を用いて光アシスト超音波速度変化イメージング装置を作製し、ファントム、麻酔下のウサギに適用する。実用化のために問題となる呼吸や鼓動の影響を軽減する画像構築プログラムの開発が必要であり、ファントム、動物を用いた実験を行う。

(1) 分光情報を利用した物質識別

波長の異なる 4 種類の半導体レーザー光を被測定物に照射し、超音波速度変化画像を測定し、それらの照射光の波長依存性からファントムの光吸収波長特性を求め、物質識別を行う。

- (2) 超音波速度変化を利用した物質識別
 半導体レーザー光を被測定物に照射し、温度を変化させ、速度の温度変化率の画像を表示する。脂肪分布などの検出に利用する。

4. 研究成果

(1) 超音波速度変化イメージング装置の作製

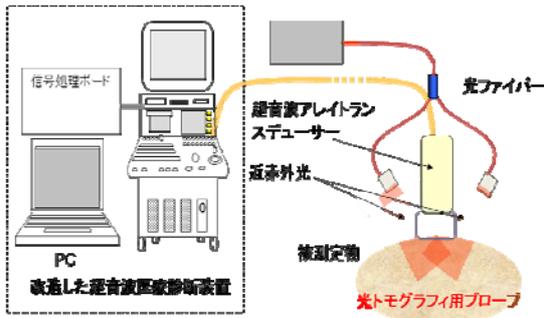


図1 光アシスト超音波速度変化イメージング実験系

図1に実験系を示す。市販の超音波診断装置の ALOKA 社製 “ProSound II SSD 6500SV” を基に、信号処理ボードを取り付け、超音波アレイトランスデューサーの RF 波形をパーソナルコンピュータに取り出せるよう改造を行った。

超音波速度変化画像の分光情報を得るために光源として波長の異なる半導体レーザー630nm, 680nm, 785nm, 915nmを用い、超音波の測定領域を照射するように配置している。

(2) 分光情報を利用した物質識別

—ヘモグロビン分布の検出—

乳がんの早期診断のために、がんが栄養を取るために生成する新生血管が検出される。周りの組織と新生血管の識別にヘモグロビンの波長特性が用いられる。

試料には、ヘモグロビンを寒天と混ぜ、鶏肉内に挿入したものをを使用した。光照射時間を30秒として、光照射前後のRF信号波形を取得し、超音波速度変化画像を構築した。

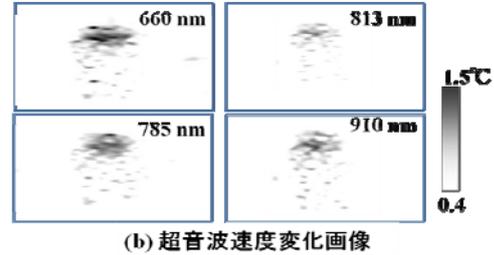
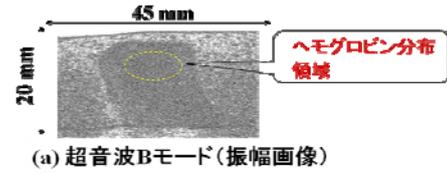


図2 ヘモグロビンを分布させた鶏肉中の超音画像 ((a)Bモード画像(超音波振幅画像、(b)超音波速度変化画像)

図2に測定結果を示す。図2 (a)はBモード画像(超音波振幅画像)を示し、破線は鶏肉中のヘモグロビンの分布領域を表している。

図2 (b)は、光照射前後でのRF信号波形より求めた各波長に対する超音波速度変化画像である。温度変化をグレイスケールで示している。ヘモグロビンの分布領域は図2 (a)では特定できないが、図2 (b)では特定することができる。ヘモグロビンが分布している領域の温度変化は660 nmの場合に比べて785 nm、813 nmの場合で小さくなり、910 nmの場合では、813 nmの場合に比べて大きくなっている。

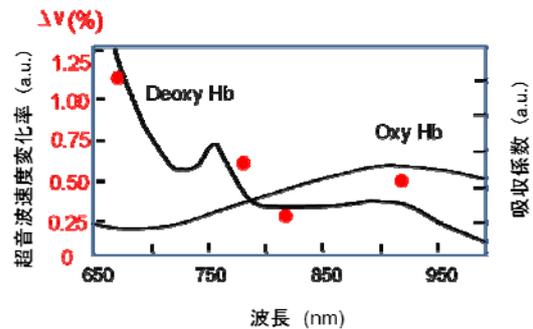


図3 ヘモグロビン分布領域における超音波速度の変化率と照射光波長依存性

図3に図2 (b)のヘモグロビン分布領域の超音波速度変化を、ヘモグロビンの光吸収スペ

クトルと比較して示した。実線はヘモグロビンの光吸収スペクトルの変化を示し、赤点は求めた超音波速度変化を示す。測定された超音波速度変化は、ヘモグロビンの光吸収スペクトルの変化に対応している。

(3) 超音波速度変化を利用した物質識別
—脂肪肝の診断—

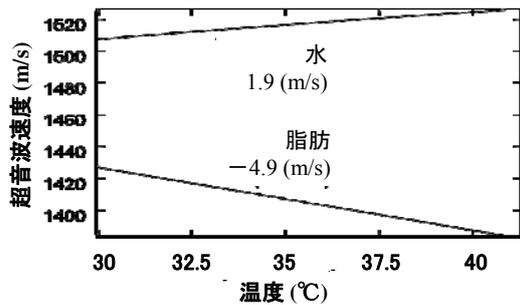


図4 水中と脂肪中における超音波の速度変化率

超音波速度の温度変化率は超音波が伝搬する媒質によって異なる。たとえば、生体内に多く含まれる水分では温度上昇によって超音波速度は速くなる。一方、脂肪中を伝搬する場合は、温度上昇によって超音波速度は遅くなる。このように、水中と脂肪中を伝搬する超音波速度の温度依存性は相反する性質を持つ。この性質を用いて、超音波速度が速くなっている部分と遅くなっている部分を抽出することで脂肪分布を求めることができる。

大阪市立大学医学系研究科の森川先生から高脂肪食を与えた期間の異なるウサギの摘出肝を提供頂き、鶏肉内に挿入した試料を作製した。正常肝と高脂肪食の期間が10週の摘出肝を用いた場合に得られた超音波のBモード画像（振幅画像）と光照射で得られた超音波速度変化画像を図5に示す。超音波速度変化画像では加温によって超音波速度が増した領域（水分が多い領域）を赤で、超音波速度が低下した領域（脂肪分が多い領域）を青で示

す。正常肝の超音波速度変化画像は赤い部分が多く、高脂肪食の期間が10週の肝臓の超音波速度変化画像は青い部分が多く、高脂肪食によって脂肪肝になっていることが分かる。Bモード画像では両者の区別はつかない。

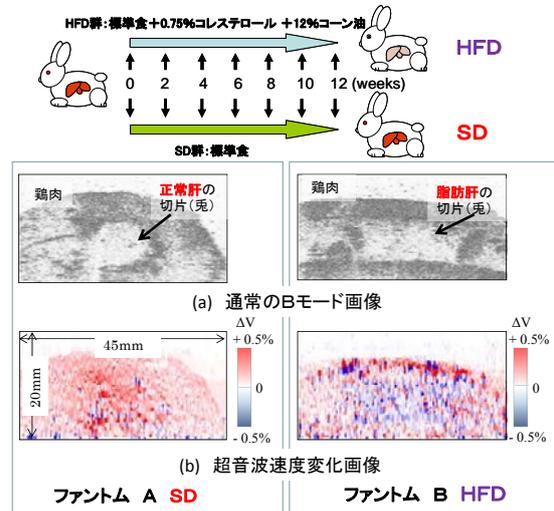


図5 鶏肉中のウサギの摘出肝の超音波画像（Aは正常肝、Bは脂肪肝（高脂肪食10週））

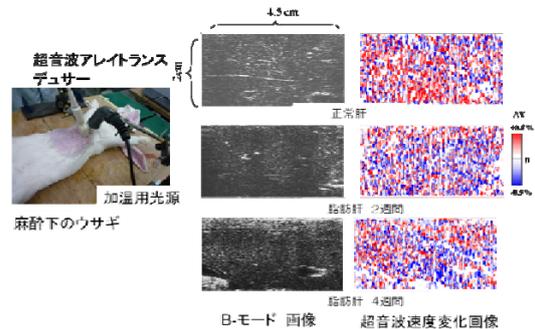


図6 麻酔下のウサギ（正常肝、高脂肪食2週、4週のBモード画像と超音波速度変化画像）

麻酔下のウサギに対して本装置を用いて超音波速度変化画像を測定した。実験は大阪市立大学医学研究科の森川先生の指導の下で行った。正常肝、高脂肪食を与えた期間が2週、4週の脂肪肝のウサギのBモード画像（超音波の振幅画像）、超音波速度変化画像を例として図6に示す。フレームマッチング法を用いて、呼吸、鼓動に対して全体としてできるだけ同じ状態のフレームを選び超音波速度変化画像を構築した。正常肝では赤い

領域が多く、水分の多いところが多いことが示されており、脂肪肝では青い領域が次第に増加している。超音波速度変化画像は麻酔下のウサギにも適用できることが示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① H.Horinaka, T.Matsunaka, Y.Ohara, Y. Maeda, Y. Izukawa, K. Mano, T.Matsuyama, K. Wada
Imaging of Visceral Fat in Living Rabbit by Using Detection of Ultrasonic Velocity Change
Proceedings of 2011 IEEE International Ultrasonics Symposium, 2011 (in press)
- ② 佐野肇、櫻井大輔、和田健司、松中敏行、堀中博道
光アシスト超音波速度変化イメージング法による新しい生体画像装置の開発
日本赤外線学会誌 日本赤外線学会誌, 20 巻, 2 号, 2011, pp.25-31
- ③ H. Horinaka, T. Matsunaka, D.Sakurai, H. Sano, Y.Ohara, Y. Maeda, T. Matsuyama, K. Wada
Optically Assisted Ultrasonic Velocity-Change Images of Visceral Fat in a Living Animal
Proceedings of 2010 IEEE International Ultrasonics Symposium, 2010, pp.1416-1419
- ④ H. Horinaka, S. Ishibashi, D. Sakurai, H.Sano, T. Matsuyama, K. Wada, T.Matsunaka
Tissue Characterization Using Optically Assisted Ultrasonic Velocity-Change Imaging Method
Proceedings of 2009 IEEE International Ultrasonics Symposium, 2009, pp.2288-2291
- ⑤ 堀中博道
超音波速度変化による光吸収イメージング、光学、, 38、 6、 2009、 pp. 298-304

[学会発表] (計 15 件)

- ① 真野和音、泉川悠、小原侑也、前田義則、和田健司、松中敏行、堀中博道
超音波速度変化による内臓脂肪診断装置の開発 III
第 59 回 応用物理学関係連合講演会 (2012 年 3 月 18 日、東京都)
- ② 堀中博道
超音波速度の温度依存性を利用した内臓脂肪診断装置の開発～医工連携研究～

「バイオインターフェース先端マテリアルの創生」第 2 回シンポジウム
(2012 年 2 月 10 日、大阪市)

- ③ 堀中博道、小原侑也、前田義則、泉川悠、真野和音、和田健司、松中敏行
超音波加温による生体兔の脂肪肝の超音波速度変化画像
第 33 回超音波エレクトロニクス基礎と応用に関するシンポジウム (2011 年 11 月 8 日、京都市)
- ④ 堀中博道、小原侑也、前田義則、和田健司、松中敏行
レーザー・超音波複合イメージング法の現状と将来展望
レーザー学会第 417 回研究会 (2011 年 9 月 7 日、大阪市)
- ⑤ 真野和音、泉川悠、小原侑也、前田義則、和田健司、松中敏行、堀中博道
超音波速度変化による内臓脂肪診断装置の開発 II
第 72 回 応用物理学関係学術講演会 (2011 年 8 月 30 日、山形市)
- ⑥ 泉川悠、真野和音、小原侑也、前田義則、和田健司、松中敏行、堀中博道
超音波速度変化による内臓脂肪診断装置の開発 I
第 72 回 応用物理学関係学術講演会 (2011 年 8 月 30 日、山形市)
- ⑦ 堀中博道、小原侑也、前田義則、和田健司、松中敏行
超音波速度変化イメージング法の脂肪肝診断への応用
日本超音波医学会第 84 回学術集会 (2011 年 5 月 27 日、東京都)
- ⑧ 櫻井大輔、佐野肇、小原侑也、前田義則、和田健司、松中敏行、堀中博道
光アシスト超音波速度変化イメージング法による内臓脂肪分布の描出
日本赤外線学会第 20 回研究発表会 (2010 年 11 月 4 日、草津市)
- ⑨ 前田義則、小原侑也、櫻井大輔、佐野肇、和田健司、松中敏行、堀中博道
光アシスト超音波速度変化イメージング法による内臓脂肪分布の描出
第 71 回応用物理学学会学術講演会 (2010 年 9 月 15 日、長崎市)
- ⑩ 小原侑也、前田義則、櫻井大輔、佐野肇、和田健司、堀中博道、松中敏行
光アシスト超音波速度変化イメージング法による内臓脂肪診断装置の開発
レーザー学会第 402 回研究会 (2010 年 9 月 3 日、広島市)
- ⑪ H. Horinaka, T. Matsunaka

Optically Assisted Ultrasonic Velocity
Change Imaging
The 49th Annual Conference of Japanese
Society for Medical and Biological
Engineering (2010年6月25日、大阪市)

- ⑫ 堀中博道、櫻井大輔、佐野肇、小原侑也、和田健司、松中敏行
光アシスト超音波速度変化イメージング法による内臓脂肪分布の描出
日本超音波医学会第83回学術集会(2010年5月30日、京都市)
- ⑬ 石橋賢、櫻井大輔、佐野肇、和田健司、松中敏行、堀中博道
光アシスト超音波速度変化イメージング法による生体組織診断
日本赤外線学会第55回定例研究会(2010年2月19日、東京)
- ⑭ 佐野肇、櫻井大輔、石橋賢、松山哲也、和田健司、松中敏行、堀中博道
光・超音波速度変化イメージング法の実用化のための検討—鼓動、振動への対策—
第70回応用物理学会学術講演会(2009年9月8日、富山)
- ⑮ 櫻井大輔、佐野肇、石橋賢、松山哲也、和田健司、松中敏行、堀中博道
光・超音波速度変化イメージング法の実用化のための検討—プローブの設計—
第70回応用物理学会学術講演会(2009年9月8日、富山)

[産業財産権]

○出願状況(計2件)

名称:血管プラーク画像診断装置

発明者:堀中博道

権利者:大阪府立大学

種類:特許権

番号:特願2011-209715

出願年月日:2011年9月26日

国内外の別:国内

名称:脂肪組織画像表示組織

発明者:堀中博道、松中敏行

権利者:大阪府立大学

種類:特許権

番号:PCT出願、PCT/JP2011/57395

出願年月日:2011年3月25日

国内外の別:国外

取得年月日:2011年12月27日

国内外の別:国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.pe.osakafu-u.ac.jp/pe6/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀中 博道 (HORINAKA HIROMICHI)

大阪府立大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号:60137239

(2) 連携研究者

松中 敏行 (MATSUNAKA TOSHIYUKI)

大阪府立大学・大学院工学研究科・客員研究員

研究者番号:70534139