

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 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究(A)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22240063
 研究課題名（和文） 時空間変調に基づく光-超音波融合高機能生体イメージング法の開発
 研究課題名（英文） Development of advanced bioimaging technology based on integration of optics and ultrasound by spatio-temporal modulation
 研究代表者
 椎名 毅 (SHIINA TSUYOSHI)
 京都大学・医学研究科・教授
 研究者番号：40192603

研究成果の概要（和文）：非侵襲性、簡便性、実時間性の点で共通の特性を持つ光と超音波の計測技術の融合による高機能な生体イメージング法の開発について検討した。光-超音波の相互作用として、光パルス照射符号化による超音波（光音響信号）の変調、および超音波による光の時空間変調による散乱伝播光の制御により、SNR、時間分解能、計測深度の向上など、より高機能な光音響イメージングを可能とする要素技術を提案し、シミュレーションおよびファントム実験によりその有効性を実証した。

研究成果の概要（英文）：We investigated development of the advanced bioimaging method by integration of optics and ultrasound technologies which have common merits such as non-invasive, easy-to-use and real-time. Based on the interaction between optics and ultrasound, i.e., the modulation of ultrasound by coded excitation of optical pulse, and the control of optical scattering by ultrasound-modulated optics, we developed fundamental technologies for the advanced photo-acoustic imaging with high SNR, temporal resolution and large measurable depth. The performance of proposed methods was validated by simulation and phantom experiments.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	14,800,000	4,440,000	19,240,000
2011年度	9,700,000	2,910,000	12,610,000
2012年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
総計	30,900,000	9,270,000	40,170,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：超音波医科学、可視化、計測工学、生物・生体工学、医療・福祉

1. 研究開始当初の背景

医療における各種の画像診断技術のなかでも、超音波および光を用いたイメージングはともに非侵襲性、簡便性、実時間性が高いという点で、共通の特性を持ち、現在、臨床の場では不可欠な診断法として幅広く用いられている。光イメージングは、内視鏡、OCT（光干渉断層法）など表層近くの組織を高い分解能とコントラストで可視化し、また蛍光を用いた生化学的な情報を得ることができ

るなどの利点をもつ。超音波イメージングは、集束性と侵襲度が大きいため、体内組織の形態や動き・血流等の機能の画像化が可能である。一方、光は生体組織内での強い散乱特性のため、表層付近の観察に限定され、超音波は深さ 10cm 程度の画像化が可能であるが、生化学的な情報は得られない。そこで、超音波と光技術を融合することで、双方の限界を補いさらに高機能な診断情報が得られる新たなイメージング技術の開発が望まれている。

る。

我々は、新たな診断情報が得られる次世代の超音波によるイメージングの研究に長年取り組み、その一例に組織性状を可視化する組織弾性イメージングの研究成果として、2004年に乳がん診断用の装置を世界に先駆けて実用化した。さらに、2006年からは、光と超音波の融合による高機能化の試みとして、光音響法に基づく乳がん診断を目的とした装置の開発に取り組んでいる。

この光音響法は、超音波と光技術を用いることで、両者の中間の空間分解能と測定深度をもち、光吸収の大きい血管等を高コントラストで観測可能なものとして期待され、近年、小動物での *in vivo* 計測も試みられている。しかし、現在の光音響イメージングの手法は、近赤外パルス光を生体に照射し、局所的な光吸収で生ずる光超音波（光音響信号）から、CTの手法等を適用して光吸収分布像を再構成するものである。このため、臨床応用でCTのように全周にわたり信号を計測できない場合は、解像度や画質が低下する。また、Bモードに匹敵する光吸収強度分布のみで、ドプラのように位相を用いた信号処理などの超音波イメージングの技術は活用されていない。そこで、生体からより多くの情報を引き出しうる光と超音波という2つの非侵襲計測技術の融合をより高めることで、高機能な次世代光音響イメージング法の開発が必要と考えた。

2. 研究の目的

本研究では、光と超音波の相互作用として、一方が他方を変調する方法を用いて、光と超音波技術を高度に融合させた高機能な光音響イメージング法を開発する。通常的光音響イメージングではレーザーを生体内に単純に広げて照射するだけであるが、高繰り返し周波数のレーザーを用いて光パルスを符号化することにより、生成される超音波信号に時間的な変調を行うことで、信号対雑音比 (SNR) 向上および時間分解能向上を実現し、光音響計測による組織の動き・血流の計測に応用可能な手法を開発する。あわせて、超音波変調した光によって得られる情報を用いて空間光変調を行うことで散乱媒質中に光を集光し、光と超音波両方での焦点形成を行うことにより SNR 向上および再構成像の画質向上を可能とする方法について実現可能性の検討を行う。これらの手法について、基礎実験システムを構築し、臨床応用について基礎的検討を進めることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、(1)光パルス照射のタイミングを符号化することによる光音響計測の高機能化、および (2)光と超音波の相互作用を用い

た生体内での光の制御という2つのアプローチでの光音響イメージングの高機能化を検討した。

(1) 光パルス照射の符号化による光音響計測の高機能化

生体を対象とした光音響計測法では、ある程度深い領域の信号を得る目的で、高出力レーザーを用いているため、パルス繰り返し周波数 (PRF) が 10Hz 程度と制限されている。そこで、光音響計測により新たな診断情報を得るために、体内組織の動きや血流の計測を行うことを想定し、PRF の高いレーザーによる計測法を開発した。

①パルス符号化によるSNR 向上

通常光音響イメージングに用いられる装置と比較してPRF の高いレーザーは出力が弱く、十分な信号対雑音比 (SNR) が得られず、深部まで計測できないという問題がある。そこで、SNR の向上と時間分解能の向上を図る方法として光パルスの符号化法を提案した。

②光パルス符号化によるマルチスペクトルの同時計測

光音響イメージングの大きな特徴として、光吸収特性の波長依存性、すなわち吸光スペクトルを計測することで、例えば酸素飽和度等の機能的な情報を得る点が挙げられる。一方で、吸光スペクトルを求めるためには、2波長あるいはそれ以上の光パルスを照射し、それぞれの光音響信号を計測する必要があり、時間分解能を低下させる。そこで、符号の直交性を用いて複数波長の同時計測法を提案した。

③光音響信号による移動物体の計測のための高時間分解能の検討

これまで、光音響による計測は吸収体の空間分布の把握が中心であった。血球や分子プローブとしての色素などの移動する吸収体の計測のためには、それに見合った時間分解能を持つことが必要となる。そこで、符号化を用いて、高時間分解能の手法を検討した。

これらの提案手法に関しては、シミュレーションおよびファントムを用いた実験により、その効果について検証した。

(2) 光と超音波の相互作用を用いた生体内での光の制御

光音響生体組織内での強い散乱特性により、表層付近以外では、光は拡散してしまい集光できないため、広い領域で発生した光音響信号から CT 手法等を適用して光吸収分布像を再構成する。しかしながら、臨床応用で CT のように全周にわたり信号を計測できない

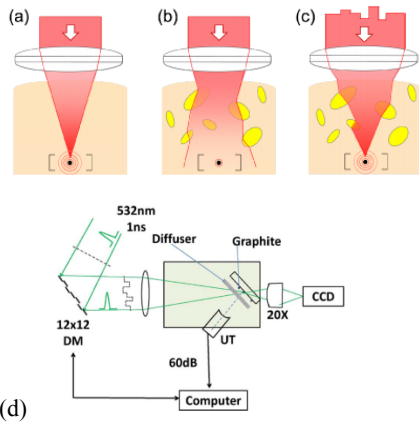


図1 光の散乱による解像度の低下と、散乱光の制御による改善

- (a) 散乱がない場合の光の集束
- (b) 散乱媒質による集束困難
- (c) 散乱光の制御による改善
- (d) 光音響イメージングでの散乱光の制御例

場合は、解像度や画質が低下する。そこで、CT法を用いた光吸収分布像の再構成に代わり、超音波による光変調技術を利用して、さらなる高解像化および、高SNRの実現を目指す。これは光と超音波の相互作用を利用したもので、生体内で散乱して伝播する光を制御して特定の箇所に集光させることで、例えば図1に示すように、散乱の影響を抑えて解像度の向上、計測深度の向上が期待される。本研究では、ファントム実験により基礎的な原理の検証を行った。

4. 研究成果

- (1) 光パルス照射の符号化による光音響計測の高機能化

① 光パルス符号化によるSNR向上

SNRを向上させるためには一般に多数回計測し加算平均を行うが、光音響計測においては、光音響信号の伝搬時間にかかる時間の間隔を待って次の信号を照射する必要があるため、多数回の加算平均を行う場合、実時間性が損なわれる。短時間でのSNR向上を実現するため、超音波計測で用いられているパルス符号化の技術を応用した、光パルス照射の符号化法を提案した。符号としては、M系列符号を用いた。光パルスの照射においては、負の強度のパルスを送信することができないため、正の信号と負の信号を2回の計測に分け、差分を取ることでより仮想的に両極性の符号を再現した(図2)。また、実験的に得られた符号化のSNR向上を図3に示す。

② 光パルス符号化によるマルチスペクトルの同時計測

上記で開発した光パルス符号化法における符号の直交性を用いて複数波長の同時計測

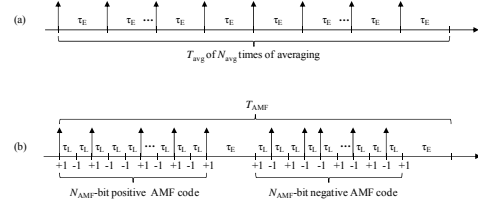


図2 光パルス照射の符号化

- (a) 加算平均 (b) 光パルス符号化送信

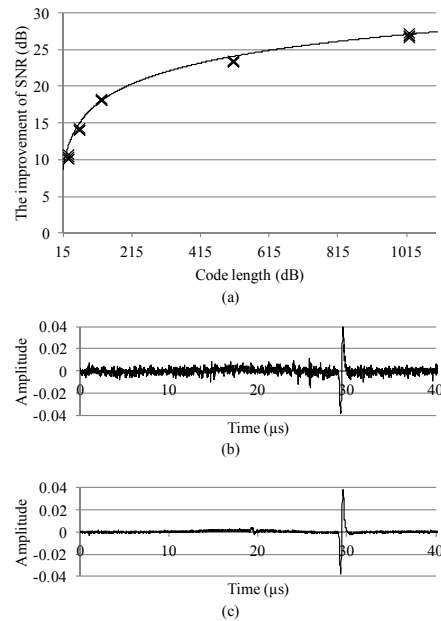


図3 M系列符号化によるSNR向上

- (a) 符号化によるSNR向上。計測値(点)は理論値(実線)と良く一致している。(b) 符号化なしの光音響信号 (c) 63-bit M系列符号化による光音響信号

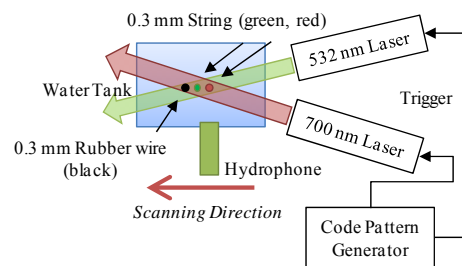


図4 多波長の同時計測

法を提案した。すなわち、互いに相関の低い異なる符号を用いて符号化光パルスを照射し、計測後の復号化によって分離する。これによってSNRの向上および複数波長計測における時間分解能の向上の両方を実現した。符号としては、M系列符号、Kasami符号、およびGold符号を用いた。

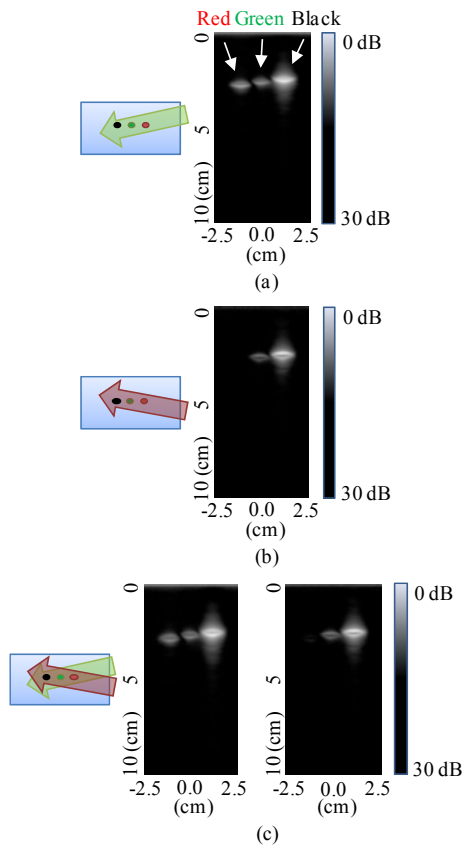


図 5 多波長同時計測信号の復号化結果
 (a) 532nm 単独照射、(b) 700nm 単独照射、
 (c) 532nm、700nm の同時符号化照射からの復号化による分離

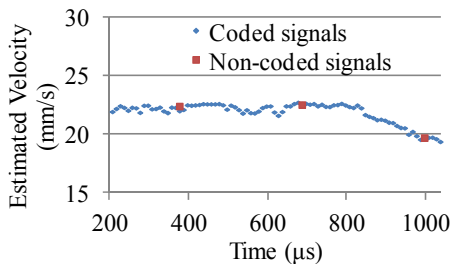


図 6 符号化パルスを用いた時間分解能向上

同時計測した複数波長の信号を分離できることを確かめるため、赤、緑、黒の3色のワイヤターゲットに対して、532nm、700nmの光パルスを用いた光音響イメージングの実験を行った(図4)。符号として63-bitのM系列のPreferred Pairを用いることで、同時に照射した2波長の光の信号をそれぞれ得られ、これは別々に計測した結果とよく一致した(図5)。

③ 移動体計測のための高時間分解能化

M 系列符号で符号化を行う場合、わずかな

復号化の誤差を生じ、レンジ方向にサイドローブが現れる。これは、本来 M 系列符号は、周期的に無限に続く符号であるところを 1 周期分だけ切り出したことに起因する。超音波イメージングでは、一般に送信と受信に同一の素子を用いるため、送信と受信を切り替える必要があるが、光音響計測では、光パルス照射と超音波の受信は完全に分離しているため、光音響信号の受信中でも続けて照射することができる。

動きの計測においては、信号の時間変化を計測するため、符号化パルスを周期的に送信することで、符号化によるサイドローブのより少ない計測を行うことができるようになった。特に 1 波長計測においては、符号化によるサイドローブは生じなくなることがシミュレーションおよび実験によって確認された。

この方法を用いて光パルスを続けて複数周期照射する場合、復号に用いる符号を巡回シフトすることで任意のパルスを基準とした時刻で復号化することができる。すなわち、音波の伝搬時間ではなく照射レーザーの PRF で信号を復号化でき、従来の超音波および光音響計測よりも高いフレームレートでの信号取得が可能となる。ワイヤファントムを動かして、提案手法により速度を推定した。その結果、従来の方法と比べてはるかに細かい時間間隔での速度推定が可能となった(図6)。従来の方法で推定された速度とも良く一致し、推定された速度の妥当性を確認でき、高時間分解能の実現が示唆された。

以上の①-③のように、光パルスの符号化法により、出力の低い高 PRF レーザーにおいても十分な SNR を確保し、さらに時間分解能を高め、マルチスペクトル計測を可能とする手法を開発した。今後はより生体に近いファントムや *in vivo* 実験によって提案手法の有効性を検証していく必要がある。

(2) 光と超音波の相互作用を用いた生体内での光の制御

強い散乱特性を持つ生体内での光の集光を行うための光と超音波の相互作用を用いた手法について検討を行った。

まず散乱して伝播する光に対して超音波を集束させて照射し、周波数変調をおこなうことでタグづけし、これと参照光(AOM 変調光)を干渉させた干渉縞を CCD カメラで記憶する(Mach-Zehnder 形干渉系)。この干渉縞の位相成分を算出し、空間光変調器(SLM)に投影して再度 SLM へ参照光を照射することで、散乱体内で超音波にタグ付けされた光の波面を逆に再生することができる(Digital Holography 技術)。再生された光は SLM から逆の経路をたどって散乱体に照射されるた

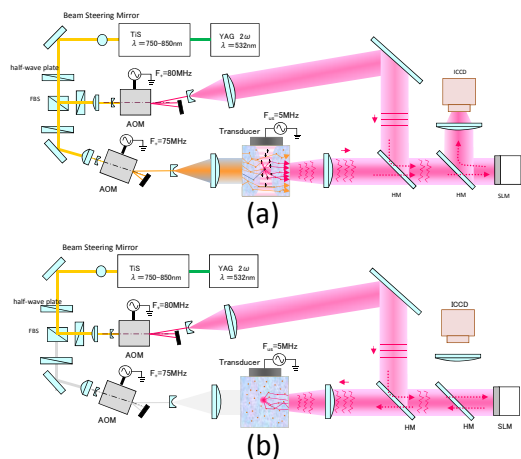


図 6 光と超音波の相互作用を用いた散乱媒質への光の焦点形成の実験システム
(a) 超音波変調による位相の記録
(b) 超音波の焦点を通る光路の再生

め、理論上は超音波で変調された収束領域を通る光の経路を形成する。このため従来に比べ散乱を抑制し、効率的に光を制御することが可能になる。その結果、光音響波信号を増幅することができ、高 SNR 化を図ることができる。さらに光超音波源が特定されれば従来の複雑な画像再構成が不要になり、解像度の向上を実現することができる。

本手法の原理検証のために図 6 に示す光学系を組み、ファントムを用いた実験を行った。

①超音波による光の変調

まず、超音波により光の変調がなされることを確認するために、散乱媒質のファントムを作製し、レーザーを照射した。透過光を CCD カメラにより観測した。その結果、散乱媒質を通じた場合の干渉縞は散乱の影響による特有のスペックルパターンを示したが、超音波変調を行うことにより、スペックルパターンが平均化されスペックルパターンが見えなくなった。次に、散乱媒質中で超音波により変調をかけた透過光と参照光を干渉させた干渉縞を CCD カメラで観測した。これにより、集束させた超音波を通った透過光の位相の空間分布が得られた。

②光の位相変調による散乱媒質への集光

前項の手順で、集束した超音波により変調された散乱媒質中を通る光の位相が得られたため、光を逆の経路をたどることで散乱媒質中に集光させる実験を行った。CCD カメラで記録した光の位相をもとに、SLM により位相を再現し、位相変調したレーザーを散乱媒質中に照射した。これにより散乱媒質中に焦点形成を行い焦点からの光音響信号の増強を予想したが、今回の実験系においては、光音響信号の有意な変化は見られなかった。こ

の原因として、SLM を用いた波面の再生において非常に高い精度での位置合わせが必要となるため、これらのわずかなずれにより超音波集束時の光伝播を再生できなかったためと考えられる。

今後の課題としては、位置およびタイミング調整の精度を高めることであり、それにより、超音波による散乱光の変調効率を高め、散乱媒質中への光の集光を可能とすることが期待できる。さらに、その結果を用い光音響イメージングの解像度や計測深度の向上の可能性について検討していきたい。

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 7 件)

- ① Haichong Zhang, Kengo Kondo, Makoto Yamakawa, Tsuyoshi Shiina, “Simultaneous Multispectral Coded Excitation Using Gold Codes for Photoacoustic Imaging,” Jpn. J. Appl. Phys., 査読有, Vol. 51, 2012, pp. 07GF03-1-7.
DOI: 10.1143/JJAP.51.07GF03
- ② 椎名 毅, “光と超音波の融合による医用イメージング技術の新たな展開,” 日本レーザー医学会誌, 査読有, Vol. 33, No.4, 2012, pp.367-373.
- ③ Naotaka Nitta, Kazuhiko Homma, Masaki Misawa, K. Hoshi, Shuhui. Bu, and Tsuyoshi Shiina, “A Combinational Method of Laser and Hydrophone Measurements in Ultrasound Propagation for Evaluating Elasticity of Regenerating Cartilage Sample”, Proc. of 2010 IEEE Int. Ultrasonics Symp., 査読有, 2010, pp.1400-1403.
DOI: 10.1109/ULTSYM.2010.5935566

[学会発表] (計 12 件)

- ① Haichong Zhang, Kengo Kondo, Makoto Yamakawa, Tsuyoshi Shiina, Simultaneous Multispectral Coded Excitation Using Periodic and Unipolar M-sequences for Photoacoustic Imaging, SPIE Photonics West 2013-BIOS, San Francisco, Feb. 2, 2013,
- ② 張海崇、近藤健悟、山川 誠、椎名 毅、光超音波イメージングにおける符号化多波長同時励起法の実験的検討、日本超音波医学会第85回学術集会、東京、2012年5月25日。
- ③ Shuhui Bu, Makoto Yamakawa, and Tsuyoshi Shiina, “Interpolation Method for Model-based 3-D Planar Photoacoustic Tomography Reconstruction,” The Biomedical Engineering International Conference, Kyoto, Aug 28, 2010.

6. 研究組織

(1)研究代表者

椎名 毅 (SHIINA TSUYOSHI)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：40192603

(2)研究分担者

山川 誠 (YAMAKAWA MAKOTO)
京都大学・学際融合教育研究推進センター・
特定准教授
研究者番号：60344876

戸井 雅和 (TOI MASAKAZU)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：10207516

新田 尚隆 (NITTA NAOTAKA)
(独) 産業技術総合研究所・人間福祉医工学
研究部門・研究員
研究者番号：60392643