

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02106

研究課題名（和文）アーク型トランスデューサによる指関節用3次元光音響CTの開発

研究課題名（英文）Development of 3D photoacoustic CT with arc transducer for finger joint

研究代表者

西條 芳文（Saijo, Yoshifumi）

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：00292277

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,900,000円

研究成果の概要（和文）：関節リウマチにおける指関節の炎症を評価するために、強力パルス光を照射した際に生じる光音響信号で指の微小血管を可視化する3次元光音響CTの基盤研究を行った。指の形状を考慮し、超音波振動子を半円状に配列しパルス光照射のための光ファイバを装着することでアーク型光音響トランスデューサを作製した。また、2波長レーザーあるいは2波長LEDを光源とする強力パルス光を光音響トランスデューサに入力しそれぞれの波長での光音響信号を生体内での異なる光伝搬を考慮することでより正確な酸素飽和度の計算が可能なアルゴリズムを構築した。光音響CTにより水中に保持した生体指関節血管網の可視化に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチの早期病変として、手の近位指節間関節、中手指節関節の滑膜の炎症が知られており、滑膜の炎症を血流の増加として可視化することで高精度で定量的な病変診断方法が可能である。光音響イメージングでは超音波ドプラ法では検出できないほどの遅い血流や細い血管を可視化できることから、指の形状に特化した光音響CTにより炎症の早期・精密診断が可能である。さらに、滑膜血流の酸素飽和度を計測することで炎症の活動性を評価し、関節リウマチの種々の治療薬の薬効評価方法への応用も可能である。

研究成果の概要（英文）：Principles of 3D photoacoustic CT were investigated in order to evaluate inflammatory activity of finger joints in rheumatoid arthritis visualized with photoacoustic signal produced by strong short pulsed light. Ultrasonic sensors were semicircularly arranged to fit the shape of finger and optical fibers were inserted to pass through the light. Laser or strong LED with two different wavelengths were illuminated. Precise algorithm for calculation of the oxygen saturation was developed considering the propagation of light in biological tissue. Finally, visualization of the human finger was successfully visualized by the photoacoustic CT.

研究分野：医用イメージング

キーワード：光音響イメージング 関節リウマチ 酸素飽和度 微小血管

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ

関節リウマチの患者数は国内では 70~100 万人であるが、欧米諸国ではやや頻度が高く世界的には 0.3~1.5%の有病率とされている。男女比は 1:4 で 30~50 代に初発することが多く、生命の危険に直結することは少ないが患者の QOL (quality of life) を著しく低下させるため、その早期診断・治療は医学的にも社会的にも重要な課題である。

診断はリウマトイド因子の陽性反応をみる RA テストが一般的である。しかし、関節リウマチ早期の陽性率は 50%、全経過中でも陽性率は 70~80%にとどまっている。また、RA テストは他の膠原病、たとえば全身性エリテマトーデスの 20~30%、シェーグレン症候群の 70%でも陽性を示し、簡便ではあるが感度・特異度ともに低い診断法とされている。

関節リウマチの早期病変として、手の近位指節間関節、中手指節関節の滑膜の炎症が知られている。したがって、画像診断による滑膜の炎症の検出が早期診断には有効である。しかし、広く用いられている X 線写真では骨を含む関節破壊まで至らない滑膜の炎症は画像化できない。European League Against Rheumatism (EULAR) task force では、関節の炎症の検出や病変の進行の評価については超音波と MRI が有効であるとの見解を述べている。特に、超音波 B モード法にパワードプラ法を追加し滑膜の炎症を血流の増加として可視化することで、病変進行の評価の AUC (area under the curve) 値は 0.905 から 0.962 に増加する(*Ann Rheum Dis* 2013;72:804-814)。また、近年、有効な生物学的製剤も多く開発され、薬効評価のための高精度で定量的な病変診断方法が新たな重要課題となってきた。

光音響イメージング

研究代表者は、ナノ秒レベルの短パルスレーザーを対象に照射した際に、光エネルギーが熱エネルギーに変換され対象が熱膨張することで発生する超音波を検出することを原理とする光音響イメージングの研究を展開し、ラットの関節の変性を 3 次元で可視化することに成功している。右図は正常と関節変性モデルの光音響イメージングで、軟骨表面の凹凸と軟骨破壊のため表面に露出した血管網が可視化されている。

光音響イメージングでは超音波ドプラ法では検出できないほどの遅い血流や細い血管を可視化できることから、指の形状に特化した光音響 CT により滑膜の血流評価を行うことで炎症の早期・精密診断を行うという着想に至った。さらに、滑膜血流の酸素飽和度を計測することで炎症の活動性を評価し、関節リウマチの種々の治療薬の薬効評価方法への応用も可能である。

2. 研究の目的

本研究の最終目的は、関節リウマチにおける指関節の炎症を評価するための 3 次元光音響 CT を開発することである。本研究期間には、指の形状を考慮したアーク型光音響トランスデューサによって超音波および光音響信号を多方向から送受信し、従来の超音波 B モード法よりも精細な CT 画像を構築することを目的にする。また、2 波長の強力短パルス光を照射することで発生した光音響信号から酸素飽和度を計測可能にするアルゴリズムを構築する。

これらの成果をもとに、光音響 CT システムを構築し、3D プリンタにより作製した指関節モデルを可視化してシステムを評価する。本システムにより正常者の指の微小血管を可視化し、医学応用及び事業化への道筋を立てる。

3. 研究の方法

○光音響トランスデューサの作製

本研究では超音波の進行方向に平行な構造物も画像化するために、図 1 に示すような指の中心を弧の中心としたアーク型トランスデューサを作製した。このとき、超音波の周波数:7.5 MHz、チャンネル数:128ch、光ファイバの本数:7 本、弧の内径:38.79 mm で、光ファイバを 7 本通し、防水処理を施し光音響トランスデューサとして完成させた。

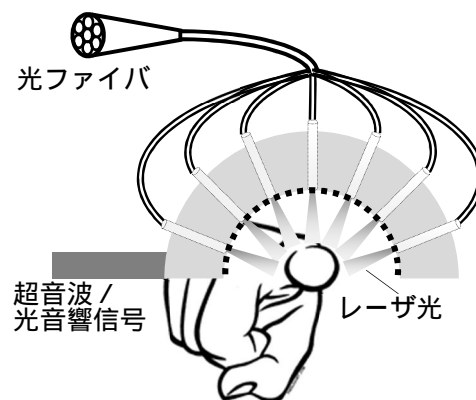


図 1 光音響トランスデューサ

○光音響 CT システムの構築

アーク型トランスデューサで超音波 CT 画像を得ることを確認後、デジタル遅延パルス発生器を用いてレーザー発振をコントロールして同期をとり、2 波長のレーザー光あるいは LED 光を光音響トランスデューサに入力し、光音響信号を得る。光音響イメージングに特化した delay and sum 方式を開発するとともに、微細血管の構造を強調した 3 次元 wavelet filtering による画像プロセッシング方法を開発し、超音波画像に重畳することで 2 次元光音響 CT 画像を得る。

4. 研究成果

○アーク型光音響トランスデューサの開発

超音波振動子を半円状に配列し光ファイバあるいは LED 光学系を装着し、防水処理を施すことで光音響トランスデューサとして完成した。図 2 に示すようにプログラマブル超音波送受信システムに接続し、アークの内径やピッチ幅を考慮した超音波送受信アルゴリズムを構築し、さらに光音響イメージングに特化した delay and sum 方式と微小血管の構造を強調した wavelet filtering による画像プロセッシング方法により微小血管の 2 次元光音響 CT 画像を得た。

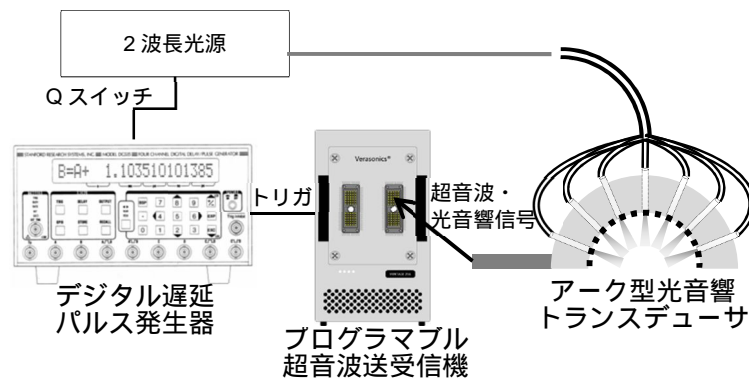


図 2 光音響 CT システム

○酸素飽和度の計測

2 波長レーザーあるいは 2 波長 LED を光源とする強力パルス光を光音響トランスデューサに入力しそれぞれの波長での光音響信号を生体内での異なる光伝搬を考慮することでより正確な酸素飽和度の計算が可能なアルゴリズムを構築した。

○指の血管網の可視化

指を水中に保持し開発したアーク型光音響イメージングにより 2 次元光音響 CT 画像を得た。生体データ取得に際しては「人を対象とした研究」に関する倫理委員会による承認を得て、被験者からインフォームドコンセントを得て行った。

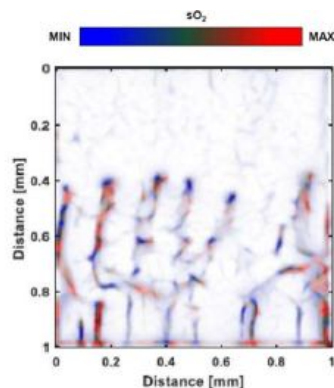


図 3 指の微小血管の酸素飽和度

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nagaoka Ryo, Yoshizawa Shin, Umemura ShinIchiro, Saijo Yoshifumi	4. 巻 57
2. 論文標題 Basic study of improvement of axial resolution and suppression of time side lobe by phase-corrected Wiener filtering in photoacoustic tomography.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Appl Phys.	6. 最初と最後の頁 07LD11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/JJAP.57.07LD11	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 Siregar Syahril, Oktamuliani Sri, Saijo Yoshifumi.	4. 巻 8
2. 論文標題 A theoretical model of laser heating carbon nanotubes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 E580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nano8080580	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 該当する
1. 著者名 Ishikawa Kodai, Shintate Ryo, Nagaoka Ryo, Saijo Yoshifumi	4. 巻 1
2. 論文標題 Optical resolution photoacoustic microscopy with fast laser scanning and fixed photoacoustic detector.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Conf Proc 39th IEEE Eng Med Biol Soc	6. 最初と最後の頁 4800-4803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/EMBC.2018.8513104	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 Ul Haq Israr, Nagaoka Ryo, Siregar Syahril, Saijo Yoshifumi	4. 巻 3
2. 論文標題 Sparse-representation-based denoising of photoacoustic images	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomed Phys Eng Express	6. 最初と最後の頁 045014 ~ 045014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/2057-1976/aa7a44	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 該当する

1. 著者名 Arakawa Mototaka, Kanai Hiroshi, Ishikawa Kazuo, Nagaoka Ryo, Kobayashi Kazuto, Saijo Yoshifumi	4. 巻 84
2. 論文標題 A method for the design of ultrasonic devices for scanning acoustic microscopy using impulsive signals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 172 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultras.2017.10.023	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 Nagaoka Ryo, Tabata Takuya, Yoshizawa Shin, Umemura Shin-ichiro, Saijo Yoshifumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Visualization of murine lymph vessels using photoacoustic imaging with contrast agents	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Photoacoustics	6. 最初と最後の頁 39 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pacs.2018.01.001	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 -

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Saijo Yoshifumi, Nagaoka Ryo, Shintate Ryo, Iwazaki Hideaki, Omuro Toshiyuki, Ida Taiishiro, Yoshizawa Shin, Umemura ShinIchiro
2. 発表標題 Photoacoustic and ultrasound microscope for imaging of three-dimensional skin vasculature.
3. 学会等名 III International Caparica conference on ultrasonic-based applications: from analysis to synthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saijo Yoshifumi, Ishikawa Kodai, Shintate Ryo, Nagaoka Ryo
2. 発表標題 High frame rate photoacoustic imaging of micro vessel.
3. 学会等名 2018 Progress in Electromagnetics Research Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saijo Yoshifumi
2. 発表標題 Evaluation of skin aging with photoacoustic and ultrasound microscopy.
3. 学会等名 12th ICME International Conference on Complex Medical Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshifumi Saijo
2. 発表標題 Photoacoustic imaging of human skin with parabolic array transducer and tunable laser.
3. 学会等名 IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshifumi Saijo
2. 発表標題 High Frequency Ultrasound Imaging and its Recent Progress with Optics.
3. 学会等名 The International Conference on Biomedical Ultrasound 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

西條研究室 http://www.ecei.tohoku.ac.jp/imaging/index.html Saijo Laboratory http://www.ecei.tohoku.ac.jp/imaging/index-e.html 西條研究室 http://www.ecei.tohoku.ac.jp/imaging/index.htm Saijo Laboratory http://www.ecei.tohoku.ac.jp/imaging/index-e.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
研究 分担者	松浦 祐司 (Matsuura Yuji) (10241530)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	
研究 分担者	石井 智徳 (Ishii Tomonori) (10282138)	東北大学・大学病院・特任教授 (11301)	