

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H01449

研究課題名（和文）光励起超音波による高機能診断のための造影剤評価プラットフォームの構築

研究課題名（英文）Establishing evaluation platform for contrast agent of functional photo-acoustic diagnosis

研究代表者

中村 健太郎（Nakamura, Kentaro）

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：20242315

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,700,000円

研究成果の概要（和文）：パルス光照射による血液や生体組織の光音響効果によって発生する超音波を圧電素子で受信し画像化する光音響イメージング技術において造影剤の開発が進んでいる。本研究は、この造影剤の感度評価を行う装置の開発を初期目標に開始され、光源に入手が容易な半導体レーザーを用いることを特徴としている。変調光による気柱共鳴方式およびパルス光と内径1 mm以下のガラス細管による評価装置を試作した。この開発過程でガラス細管内の音響共振を有効に使うための光パルス幅が存在することを明らかにした。また、光音響信号は音響モード固有の指向特性を有することがわかった。さらに、シリコンチューブを用いた場合の光音響信号の特徴を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光音響イメージングは新しい医用画像モダリティとして注目されており、専用造影剤の開発も進められている。個々の画像化装置の特性に依存しない造影剤感度の定量的な評価方法は専用造影剤の開発に有用であると考えられる。また、入手容易なさまざまな光波長の半導体レーザー群から光源を選ぶことも実用的価値がある。また、この評価装置の開発過程で明らかになった細管の幾何学寸法と発生する光音響信号の中心周波数や指向特性などの関係とその物理的機序の解明には学術的意義がある。さらに細いシリコンチューブでの実験で明らかになった光音響信号の特徴はイメージング装置の開発の上でも有用な情報であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Photoacoustic (PA) imaging is an imaging technology to utilize ultrasonic signals generated through PA effect of blood or tissues with a pulsed illumination of light. This study was started with developments of evaluation method of contrast agents for PA imaging. Utilizing cost-effective semiconductor lasers, two methods based on the different setup were developed. One was composed of a modulated light and a resonant air tube, the other was a combination of a pulsed light and a thin glass tube with inner diameter of less than 1 mm. The optimum pulse duration was found for the given inner diameter of the glass tube to efficiently utilize the acoustic resonances. It was found that the PA signals from the thin tube exhibited the directivity specific to the related acoustic mode. In addition, characteristics of PA signal for a thin silicone tube were studied.

研究分野：超音波工学

キーワード：超音波 光超音波 レーザ 半導体レーザー 造影剤 イメージング 変調光 パルス光

1. 研究開始当初の背景

光音響イメージング技術は、パルス光照射による血液や生体組織の光音響効果によって発生する超音波を圧電トランスデューサで受信し画像化する医用画像方式であり、主に血液の吸収波長に近い光波長を用いて毛細血管の画像化の研究開発が進んでいた。一方、血液などのヒトに内在する吸収物質ではなく、専用造影剤を開発する研究も行われていた。しかし、生成される画像は装置や装置ごとの信号処理アルゴリズムへの依存性もあり、造影剤の平等な評価法はほとんどなかった。

2. 研究の目的

本研究では、光音響イメージング用造影剤の感度を測定・評価する装置の実現をめざして、多様な光波長の素子の入手が容易な半導体レーザを光源としたコンパクトな方式の開発を目的とした。できるだけ低い光パワーで十分な評価ができるよう、共鳴ないし共振を積極的に利用する装置構成とそのため光パルス幅などの条件を主に検討することとした。

3. 研究の方法

1) 強度変調光と気柱共鳴を利用する評価装置

図1のように試料容器の液面に接した気柱共鳴筒の上面を封じたガラス窓から励起光を導入し、音圧が最大となる共鳴筒の中央に MEMS マイクロホンを設置した装置を製作した。光源である半導体レーザの出射光はコリメータによって共鳴筒の下の液体試料に照射されるように調整する。この例では、波長 660 nm および 785 nm の半導体レーザを切り替えて用いているが、偏光ビームスプリッタを介して共鳴筒内に導入している。半導体レーザは矩形波によるチョッピング駆動とし、平均光パワーは 10 mW 程度とした。チョッピング周波数は共鳴筒の固有周波数の数 kHz に設定する。マイクロホン出力はロックインアンプにより感度よく検出する。例として、インドシアニングリーン (ICG) 溶液に対する試験結果を図2に示す。光波長 660 nm に対しては光音響出力がほとんど認められないが、785 nm に対しては濃度に応じた光音響信号が得られている。より多様な波長の半導体レーザを用いることで、波長特性の評価が可能である。

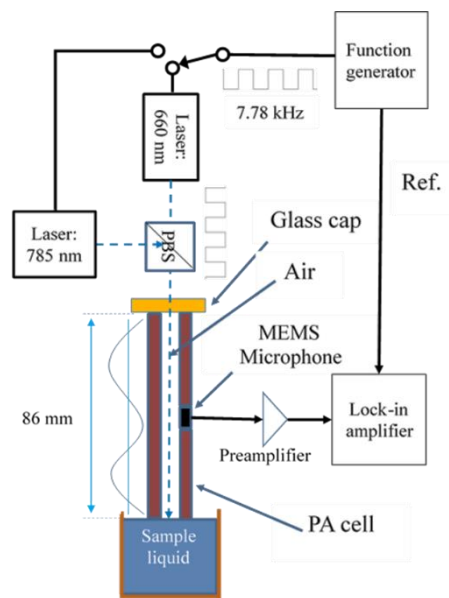


図1 強度変調光と気柱共鳴を用いた評価装置の構成

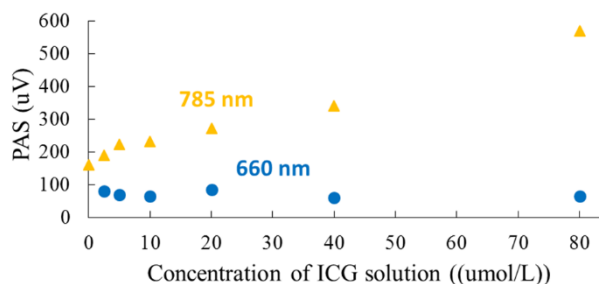


図2 ICG 溶液に対する試験結果

2) パルス光とガラス細管を用いた評価装置

前項の装置では比較的大きな容積の試料が必要なことから、実際の光音響イメージングと評価周波数が異なることから、図3のように、パルス光と MHz 帯の超音波トランスデューサを用いる方式を開発した。試料液体を入れた内径 1 mm 以下のガラスキャピラリを生体ファントムに埋め込み、パルス駆動した半導体レーザの光を試料に集光する。発生した光音響信号をファントム側面に設置したトランスデューサで受信する。トランスデューサ出力は適切に増幅し、電気的フィルタでノイズを抑圧した後にオシロスコープで観測する。図3の装置の検出部分の写真を図4に示す。生体ファントムは 21 mm 角であり、音速は実測値で 1122 m/s である。

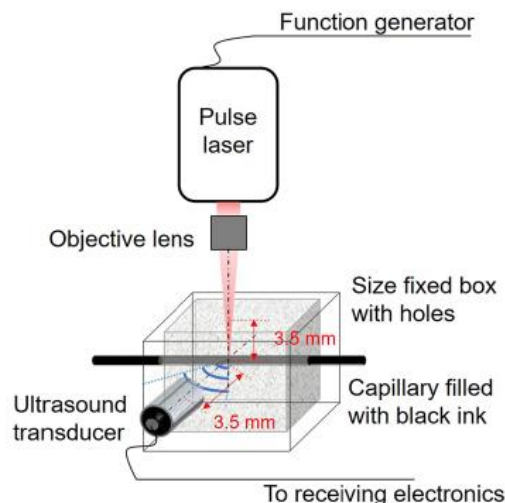


図3 パルス光と MHz 帯超音波トランスデューサを用いた評価装置の構成

4. 研究成果

試料液体を黒インクとし、光パルス幅を 129 ns

としたときのトランスデューサ出力を図 5.1 に示す。光パルスを多数回繰り返し、その加算平均をとって雑音を抑圧している。この波形を高速フーリエ変換した結果を図 5.2 に示すが、1.4 MHz 付近と 2.3 MHz 付近にピークがみられることがわかる。ガラスキャピラリの内径を 0.67 mm として計算した(1,0)モードと(2,0)モード(図 6)の固有周波数はそれぞれ 1.31 MHz および 2.17 MHz と計算され、これらのピークがそれぞれの共振であることがわかる。

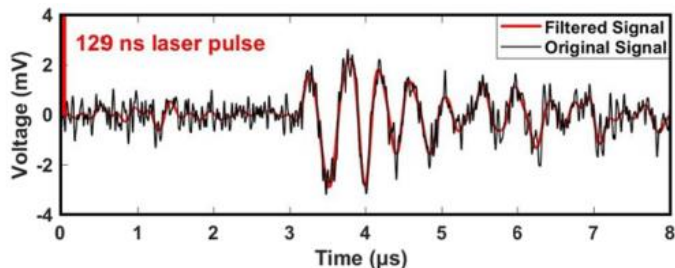


図 5.1 取得した光音響信号の例

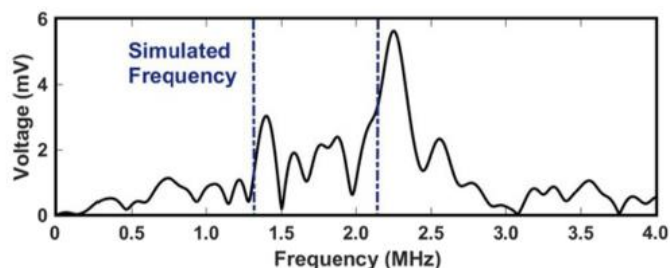


図 5.2 図 5.1 の信号のフーリエ解析結果

以上のように、本手法ではガラスキャピラリ内の径方向の音響共振モードが重要な役割を果たすことがわかったので、以後、このことを前提とした検討を進めた。

### 1) 最適な光パルス幅の検討

ガラスキャピラリの内径 0.14 mm, 0.28 mm, 0.34 mm について、光パルス幅を変化させた場合の(2,0)モードに対応する光音響信号の大きさをについて実験的に調べた結果を図 7 に示す。このように光パルス幅には最適値があり、パルス幅が共振周波数の半周期に等しいときに励振効率が大きいことがわかる。このように mm 以下の細かいガラスキャピラリであっても、最適な光パルス幅は数 10 ns であり、通常の半導体レーザーと簡易な駆動回路で十分実現できるものであるといえる。

なお、試料液体の濃度に応じて光音響信号の大きさは大きくなるが、最大値を与えるパルス幅は濃度には依らないことが実験的に確認されている。

### 2) 異なった試料に対する各光源波長の光音響信号

Black, Navy blue, Blue, Red の各色のインクを試料として光音響信号の大きさを比べた。これらの試料インクの吸光波長特性を測定した結果を図 8 に示す。光源波長 447 nm および 637 nm に対する光音響信号の大きさを試料濃度に対して記録した結果を図 9 に示す。この結果は、図 8 の吸光特性から予想されるものとほぼ一致する。従って、試料に応じて適切な光波長を選択することが重要であり、このことは、

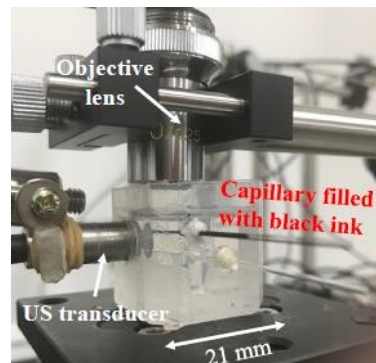


図 4 図 3 の評価装置の写真

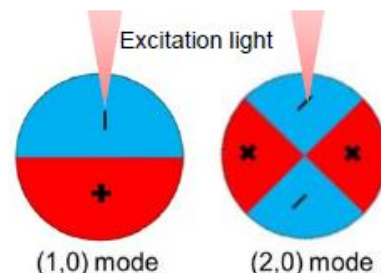


図 6 ガラスキャピラリの音響モード

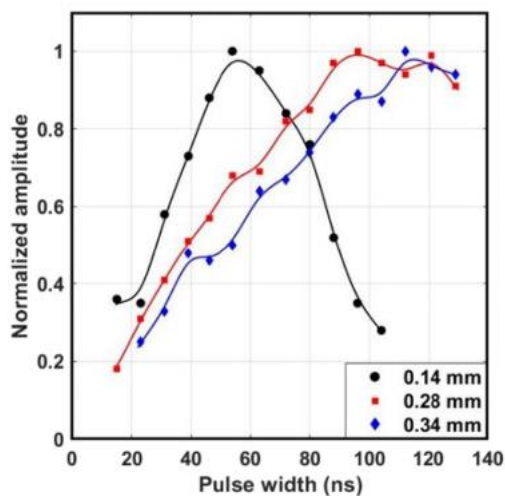


図 7 励起光のパルス幅と光音響信号の大きさ

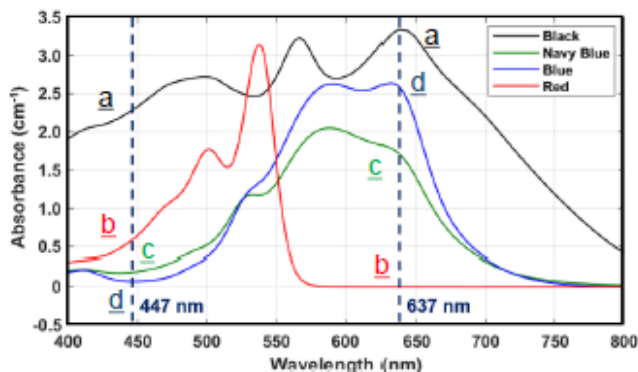


図 8 各インク試料の吸光波長特性

複数の光波長を用いることで、試料の同定等も可能であることを示唆している。なお、ICG 溶液の場合、光波長を 785 nm とすることで、濃度に比例した光音響信号が得られた。

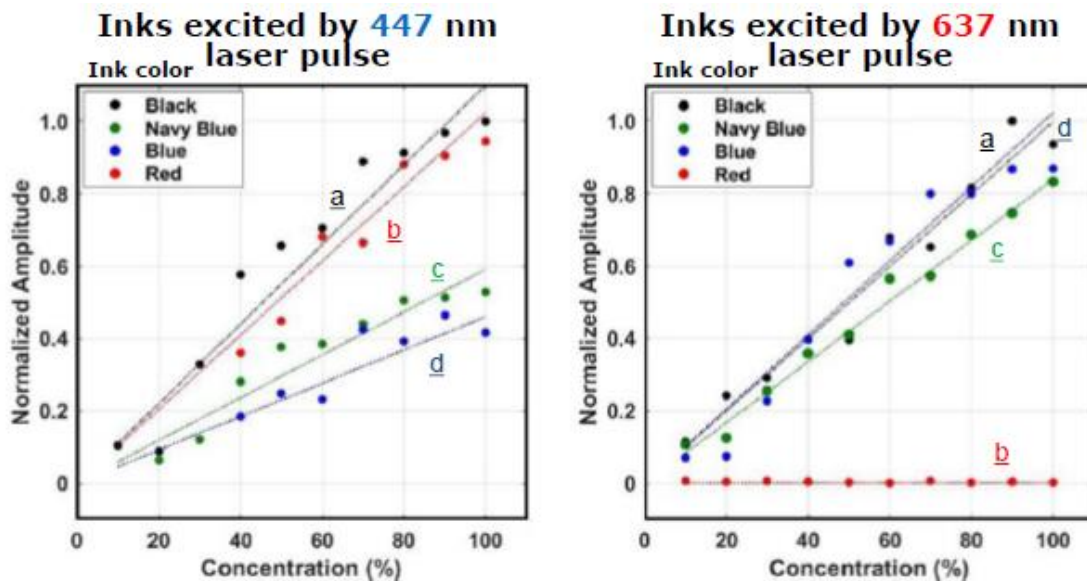


図 9 各インク試料の濃度と光音響信号強度の測定結果

### 3) シリコンチューブに対する光音響信号

次に、対象を柔らかいシリコンチューブとして測定を行った。図 10 のように、ガラスキャピラリに比べて減衰の早い時間波形が得られる。これはシリコンチューブのほうがガラスキャピラリよりも管壁の音響インピーダンスが試料液体に近く、音響的閉じ込め効果が弱いためである。それでもフーリエ変換を行うとブロードながら周波数ピークが現れる。これから内径の推定が可能であると考えられる。そこで、シリコンチューブが埋め込まれたファントムごと押しつぶし、その際の最適な光パルス幅を実測して調べたのが図 11 である。管壁の薄い柔らかい試料は押しつぶす量に応じて最適パルス幅が短くなっており、内径の変化がそこから推定できる可能性があることがわかる。

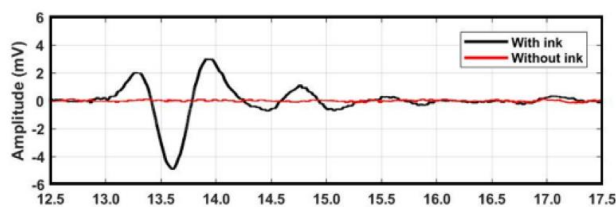


図 10 シリコンチューブの光音響信号

### 4) 光音響信号の指向特性

ガラスキャピラリ内では明確な音響モードが励振され、10 周期程度の振動が生じるため、そのモード形状に対応した指向特性が光音響信号に現れることが確かめられた。一方、シリコンチューブの場合には、2~3 周期の振動で減衰するため、発生する光音響信号の指向特性は弱いことがわかった。このことは、有限要素法による数値シミュレーションでも確かめられた。

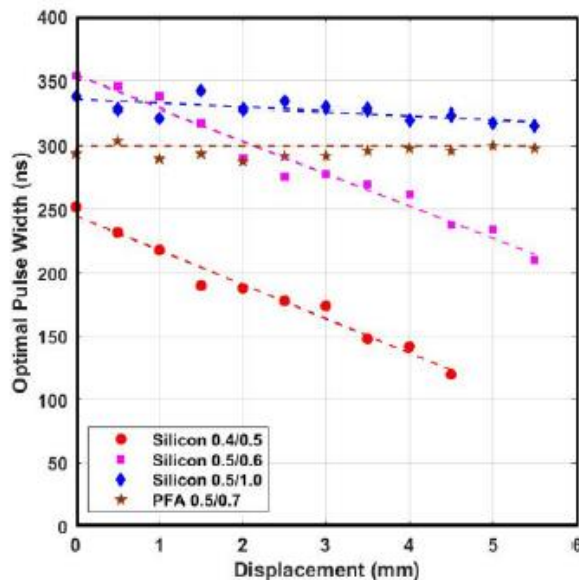


図 11 押しつぶし変位と最適パルス幅

以上をまとめると、本研究により細管内の音響モードの性質をうまく利用することで、細管の内径や変形を光音響信号から推定できることがわかった。また、光波長を複数利用することで、細管内の液体の種類が推定できる可能性がある。そして、これらのことは、入手容易な半導体レーザーを適切に利用することで実現できることがわかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 2件）

1. 著者名 Qu Shili, Nakamura Kentaro	4. 巻 11
2. 論文標題 Selection of laser pulse width for efficient generation of photoacoustic signals in liquid-filled thin capillary embedded in soft material	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 65103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/5.0048503	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 Qu Shili, Nakamura Kentaro	4. 巻 3
2. 論文標題 Characteristics of megahertz resonant platform for evaluating sensitivity of photoacoustic contrast agent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Engineering Research Express	6. 最初と最後の頁 45057
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/2631-8695/ac43c9	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 Qu Shili, Nakamura Kentaro	4. 巻 19
2. 論文標題 Deformation measurement of liquid-filled elastic tube embedded in soft material using optimal pulse width method under photoacoustic excitation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEICE Electronics Express	6. 最初と最後の頁 20210542
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1587/elex.19.20210542	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 Wang Kun, Wada Yuji, Nakamura Kentaro	4. 巻 62
2. 論文標題 Directivity of photoacoustically generated ultrasound from a thin tube embedded in the soft phantom	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SJ1020 ~ SJ1020
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/acb7fd	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Wang Kun, Yuji Wada, Kentaro Nakamura
2. 発表標題 Directivity of the photoacoustic signal radiated from a liquid-filled thin elastic tube
3. 学会等名 The 43rd Symposium on UltraSonic Electronics(USE2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王焜, 和田有司, 中村健太郎
2. 発表標題 液体充填弾性細管の光音響信号の放射指向性
3. 学会等名 日本音響学会2022年秋季研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王焜, 和田有司, 中村健太郎
2. 発表標題 半導体レーザーを用いた光音響測定による弾性細管の評価
3. 学会等名 応用物理学会第68回光波センシング技術研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩崎光, 和田有司, 中村健太郎
2. 発表標題 ガラス管に封じた造影剤試料の光音響試験
3. 学会等名 日本音響学会2022年春季研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shili Qu, Kentaro Nakamura
2. 発表標題 Photoacoustic response of soft tube embedded in phantom
3. 学会等名 The 42nd Symposium on UltraSonic Electronics(USE2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shili Qu, Yosuke Mizuno, Kentaro Nakamura
2. 発表標題 Pulse duration influence on the photoacoustic temporal waveform of the liquid-filled thin glass capillary embedded in a soft object
3. 学会等名 IEEE 2020 International Ultrasonics Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shili Qu, Kentaro Nakamura
2. 発表標題 Photoacoustic performance and resonance characteristics of the liquid-filled thin glass capillary embedded in a soft material
3. 学会等名 The 41st Symposium on Ultrasonic Electronics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shili Qu, Yosuke Mizuno, Kentaro Nakamura
2. 発表標題 Photo-acoustic responses of a liquid-filled thin glass capillary embedded in a soft object
3. 学会等名 日本音響学会2020年春季研究発表会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------