

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19300179

研究課題名（和文） 高解像度三次元超音波分子イメージング法による血管新生の評価

研究課題名（英文） Evaluation of Angiogenesis by High Resolution Three-dimensional Ultrasound Molecular Imaging

研究代表者

西條 芳文（SAIJO YOSHIFUMI）

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：00292277

研究成果の概要（和文）：本研究では、マウス等の小動物の血管新生に関する実験において、(1) 周波数帯域 150MHz の超音波振動子を用いることで、空間分解能 10 μ m を実現した、世界最高解像度の三次元超音波診断装置の開発、(2)連続フレーム間の RF 信号の相互相関解析により、血管と周囲組織を鑑別する画像解析アルゴリズムの開発、(3)手軽に繰り返し計測できる可搬性と安全性を備えたデザイン、(4)血管新生に深く係る物質を標識したナノバブルの作製による分子イメージング法の確立などにより、高解像度三次元超音波分子イメージング法を実現した。

研究成果の概要（英文）：High resolution three-dimensional ultrasound molecular imaging was developed for evaluation of angiogenesis in small animals such as mice. The following were achieved; 1. Three-dimensional ultrasound imaging system with the frequency range up to 150 MHz and the spatial resolution of 10 micron, 2. Image analysis algorithm for classification of vessels and surrounding tissues by correlation of RF signals in the consecutive frames, 3. Portable scanner for easy and repetitive use, 4. Molecular imaging of angiogenesis with labeled nano-bubble.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2008年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
年度			
年度			
総計	13,400,000	4,020,000	17,420,000

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

1. 研究開始当初の背景

血管は、角膜などのわずかな例外を除き、全身の組織に分布する生体にとって基本的な構造であり、あらゆる部位、あらゆる臓器に毛細血管となって分布し、それぞれの臓器

の機能維持に不可欠の重要な役割をはたしている。このような血管を構成する細胞は、通常はほとんど増殖しないが、場合によっては活発に増殖して新しい血管ネットワークを形成する。この現象は「血管新生」と呼ばれ、

個体の発生や発育にとって不可欠の生命現象であるが、成熟個体では、子宮内膜や卵胞など限られた部位でしか観察されない。ところが、癌をはじめとしたさまざまな病気では血管新生が生じ、しかも、それら病態の進展と密接に関連することが認識されている。

血管新生の画像診断法として、臨床的には血管造影法、造影 CT、機能的 MRI、造影超音波法、レーザードプラー法などによる組織血流量の評価、血管機能評価および血管の透過性の評価などが行われ、成果を挙げてきた。さらに、近年、放射性同位元素を用いた PET の発展により、微小な血流量の変化やブドウ糖代謝を画像化するとともに、生体内の特定の分子の動態を可視化する「分子イメージング」が、血管新生の評価方法としても大きく期待されてきている。

しかし、これらの臨床的評価方法には、(1)空間分解能が 1mm 程度であるため、血管新生の初期段階として重要な 20~100 μ m の細動脈の描出が全く不可能である点、(2)血管の描出に造影剤の注入が必須であり、安全性や特に PET においては経済性が問題となること、(3)小動物による実験への応用が困難で、動物実験において繰り返し計測が困難である点、など克服すべき課題も多い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マウス等の小動物の血管新生に関する実験において、

(1)中心周波数 100MHz の超音波振動子を用いることで、空間分解能 10 μ m を実現した、世界最高解像度の三次元超音波診断装置の開発

(2)連続フレーム間の RF 信号の相互相関解析により、血管と周囲組織を鑑別する画像解析アルゴリズムの開発

(3)手軽に繰り返し計測できる可搬性と安全性を備えたデザイン

(4)血管新生に深く係る物質を標識したナノバブルの作製による分子イメージング法の確立

などを可能とした、高解像度三次元超音波分子イメージング法を実現することである。

3. 研究の方法

高解像度三次元超音波診断システムは、(1)超音波振動子、(2)超音波パルサー・レーザースター、(3)アナログ/デジタル変換機、(4)機械走査部、(5)パーソナルコンピュータ、からなる。

(1)超音波振動子

超音波振動子には、PVDF (ポリフッ化ビニリデン) 製の中心周波数 100MHz、有効帯域幅 30~150MHz の広帯域の振動子を用いる。

(2)超音波パルサー・レーザースター

超音波パルサー・レーザースターは、パルス幅が

100 ps、発生電圧が 50 V で、広帯域の超音波のレスポンスを活用できる高速スイッチング回路を用いたパルサーを用いる。

(3)アナログ/デジタル変換機

アナログ/デジタル変換機としては、2 ギガサンプル/秒、10 ビット、512MB オンボードメモリの製品を用いる。

(4)機械走査部

機械走査部にはそれぞれ X 軸駆動用、Y 軸駆動用の AC サーボモータを 2 個使い、組織上の 2 次元スキャンを行い三次元超音波画像の撮像を可能にする。

(5)パーソナルコンピュータ

(1)パルサーへのトリガー信号発生、(2)レーザースターからの超音波信号の A/D ボードを用いての取得、(3)機械走査部の制御、(4)On line での画像プロセッシング、(5)Off line での三次元画像構築、(6)ナノバブルによる造影効果の定量化のための信号解析、などを 1 台のパーソナルコンピュータで行う。

さらに、血管の自動認識のために以下の画像解析アルゴリズムを開発する。

(1)RF 信号の取得および画像化

(2)RF 信号および二次元画像における相互相関係数の計算

4. 研究成果

開発した高解像度三次元超音波診断システムの外観は図 1 の通りである。赤い四角形



図 1 高解像度三次元超音波診断システムの外観

で囲んだ部分が実際の走査部である。

平成 21 年度には、この走査部に新たな駆動アクチュエータを応用することで、図 2 に示すように手持ち型の走査が可能となる

小型化を行った。



図2 小型化した走査部

図3は直径50ミクロンのタンゲステンワイヤーにより作製した血管モデルを高解像度三次元超音波診断システムで可視化したボリュームレンダリング画像である。ワイヤー表面に付着した微小な気泡も画像化されていることが分かる。

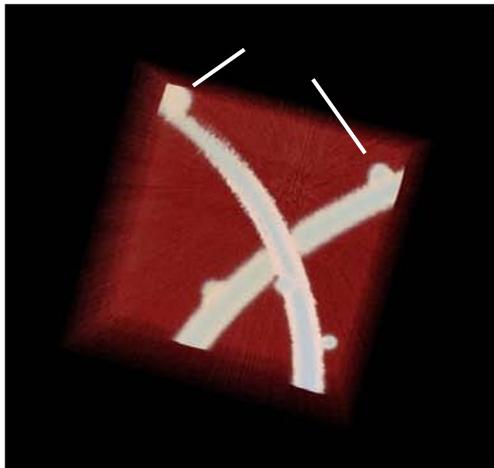


図3 血管モデルのボリュームレンダリング像

平成21年度には、超音波振動子の中心周波数を100MHzから120MHzに上げることと、画像に三次元逆フーリエ変換をかけることで開発目標である空間分解能10 μ mを実現した。

さらに、生体皮膚組織の三次元画像化についても検討し、真皮内に存在する毛細血管を直接可視化できる解像度を実現した。図4は皮膚組織のBモード(皮膚表面に垂直な断面)像とCモード像(皮膚表面にほぼ平行な断面)である。Cモード断面の位置はBモード内の赤線にほぼ相当する。Bモード像では、表皮と真皮および皮下組織が明瞭に区別でき、C

モード像では毛細血管や毛包が観察可能である。

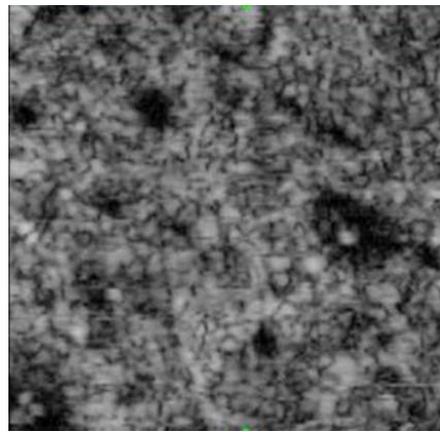
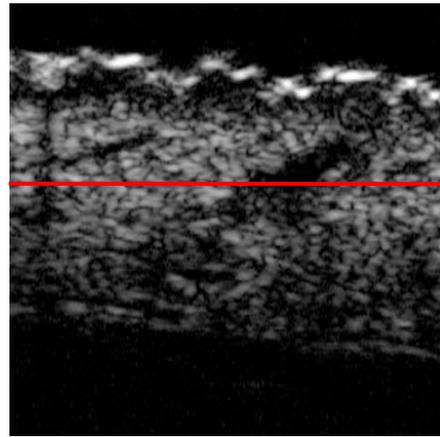
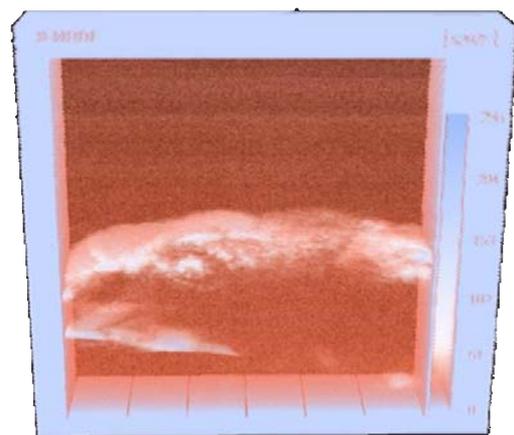


図4 生体皮膚のBモード像(上)とCモード像(下)

さらに、マウスの皮下の画像化も行った。図5はマウス卵包のボリュームレンダリング画像である。



これらの画像から明らかなように、マウス等の小動物のための高解像度三次元超音波分子イメージング法を実現することができ

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 17 件)

1. Saijo Y. Acoustic microscopy: latest developments and applications. *Imaging in Medicine*, Vol. 1, No. 1: 47-63, 2009. 「査読あり」
2. Hagiwara Y, Ando A, Chimoto E, Saijo Y, Ohmori-Matsuda K, Itoi E. Changes of articular cartilage after immobilization in a rat knee contracture model. *J Orthop Res*. Vol. 27, No. 2: 236-242, 2009. 「査読あり」
3. Hagiwara Y, Saijo Y, Ando A, Chimoto E, Suda H, Onoda Y, Itoi E. Ultrasonic intensity microscopy for imaging of living cells. *Ultrasonics* Vol. 49, No. 3: 386-388, 2009. 「査読あり」
4. Kijima H, Minagawa H, Saijo Y, Sano H, Tomioka T, Yamamoto N, Shimada Y, Okada K, Itoi E. Degenerated coracoacromial ligament in shoulders with rotator cuff tears shows higher elastic modulus: measurement with scanning acoustic microscopy. *J Orthop Sci*. Vol. 14, No.1: 62-7, 2009. 「査読あり」
5. Santos Filho E, Saijo Y, Tanaka A, Yambe T, Yoshizawa M. Fractal dimension of 40 MHz intravascular ultrasound radio frequency signals. *Ultrasonics*, Vol. 48, No. 1, 35-39, 2008. 「査読あり」
6. Santos Filho E, Saijo Y, Tanaka A, Yoshizawa M. Detection and quantification of calcifications in intravascular ultrasound images by automatic thresholding. *Ultrasound Med Biol*. Vol. 34, No. 1: 160-165, 2008. 「査読あり」
7. Saijo Y, Kobayashi K, Okada N, Hozumi N, Hagiwara Y, Tanaka A, Iwamoto T. High frequency ultrasound imaging of surface and subsurface structures of fingerprints. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008: 2173-2176, 2008. 「査読あり」
8. Iwamoto T, Saijo Y, Hozumi N, Kobayashi K, Okada N, Tanaka A, Yoshizawa M. High frequency ultrasound characterization of artificial skin. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008: 2185-2188, 2008. 「査読あり」
9. Mineta M, Sano H, Ichinose R, Saijo Y, Itoi E. Elasticity of the supraspinatus tendon-muscle unit is preserved after acute tendon tearing in the rabbit. *Tohoku J Exp Med*. Vol. 216, No. 1: 17-24, 2008. 「査読あり」
10. Saijo Y, Hozumi N, Kobayashi K, Okada N, Santos Filho ED, Sasaki H, Yambe T, Tanaka M. Ultrasonic tissue characterization of atherosclerosis by a speed-of-sound microscanning system. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. Vol. 54, No. 8: 1571-1577, 2007. 「査読あり」
11. Hattori K, Sano H, Saijo Y, Kita A, Hatori M, Kokubun S, Itoi E. Measurement of soft tissue elasticity in the congenital clubfoot using scanning acoustic microscope. *J Pediatr Orthop B*. Vol. 16, No. 5: 357-362, 2007. 「査読あり」
12. Tanaka A, Saijo Y. Blood flow visualization of left atrial spontaneous echo contrast (SEC) using gradient based optical flow estimation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. Vol. 1: 4500-3, 2007. 「査読あり」
13. Shiraishi Y, Yambe T, Saijo Y, Sato F, Tanaka A, Yoshizawa M, Ogawa D, Wada Y, Itoh S, Sakata R, Park Y, Uematsu M, Umezumi M, Fujimoto T, Masumoto N, Liu H, Baba A, Konno S, Nitta S, Imachi K, Tabayashi K, Sasada H, Homma D. Morphological approach for the functional improvement of an artificial myocardial assist device using shape memory alloy fibres. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. Vol. 1: 3974-7, 2007. 「査読あり」
14. Saijo Y, Hozumi N, Kobayashi K, Okada N, Ishiguro T, Hagiwara Y, Dos Santos Filho E, Yambe T. Ultrasound speed and impedance microscopy for in vivo imaging. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. Vol. 1: 1350-3, 2007. 「査読あり」
15. Liu H, Luo Y, Higa M, Zhang X, Saijo Y, Shiraishi Y, Sekine K, Yambe T. Biochemical evaluation of an artificial anal sphincter made from shape memory alloys. *J Artif Organs*. Vol. 10: 223-227, 2007. 「査読あり」
16. Okazaki T, Ebihara S, Asada M, Yamada S, Saijo Y, Shiraishi Y, Ebihara T, Niu K, Mei H, Arai H, Yambe T. Macrophage colony-stimulating factor improves cardiac function after ischemic injury by inducing vascular endothelial growth factor production and survival of cardiomyocytes. *Am J Pathol*. Vol.

- 171, No. 4: 1093-1103, 2007. 「査読あり」
17. 西條芳文. パラメトリックIVUSの臨床応用. Jap J Cardiovasc Cathet Therap. Vol. 7, No. 2: 131-139. 2007. 「査読あり」

[学会発表] (計 16 件)

1. Saijo Y. Acoustic microscopy - Beyond high resolution imaging. Invited Lecture at the 2009 IEEE International Ultrasonics Symposium, Rome, Italy, Sep 21, 2009.
2. Saijo Y. Biomedical applications of acoustic microscopy. Tutorial course at the 2009 IEEE International Ultrasonics Symposium, Rome, Italy, Sep 19, 2009.
3. Saijo Y, Kobayashi K, Hozumi N, Tanaka A. Visualization of microstructure of the skin by 3D ultrasound microscope. 12th World Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Sydney, Australia, Aug 30, 2009.
4. Saijo Y. Multimode ultrasound microscope for biomedical applications. Categorical course at the 2009 American Institute of Ultrasound in Medicine Annual Convention, New York, NY, USA, April 4, 2009.
5. Saijo Y, Kobayashi K, Hozumi N, Tanaka A, Sakai S. Visualization of microvessels in skin by three-dimensional ultrasound microscope. 30th International Symposium on Acoustical Imaging. Monterey, USA, Mar 2, 2009.
6. Saijo Y, Hagiwara Y, Kobayashi K, Okada N, Tanaka A, Hozumi N, Tanaka M. Biomedical Application of acoustic microscopy - Diagnosis, assessing echogenicity and biomechanics. 2008 IEEE International Ultrasonics Symposium, Beijing, China, Nov 4, 2008.
7. Saijo Y: Visualization of surface and 3D morphology of skin by 100 MHz ultrasound. 6th International Conference on Ultrasonic Biomedical Microscanning, Malibu, CA, USA, Sep 24, 2008.
8. Saijo Y: Recent progress of acoustic microscopy for medicine and biology. 155th Meeting of the Acoustical Society of America integrated with 5th Forum Acusticum of the EAA, 2nd ASA-EAA Joint Conference, Paris, France, Jul 1, 2008.
9. Saijo Y, Iwamoto T, Kobayashi K, Yamaguchi S, Tsunoda H, Nakayama H, Kato N, Nemoto Y. Ultra-mobile echo network in health care system. 21st IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems, Jyväskylä, Finland, Jun 18, 2008.
10. Saijo Y, Hagiwara Y, Kobayashi K, Okada N, Hozumi N, Tanaka A, Iwamoto T. Three-dimensional ultrasound imaging of regenerated skin with high frequency ultrasound. 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, Paris, France, May 15, 2008.
11. 西條芳文, 岩本貴宏, 小林和人, 岡田長也, 萩原嘉廣, 田中明, 穂積直裕. 皮膚組織の3次元超音波顕微鏡像. 第35回日本超音波医学会東北地方会. 仙台, 2008年3月23日.
12. Hozumi N, Nakao A, Terauchi S, Nagao M, Yoshida S, Kobayashi K, Yamamoto S, Saijo Y. Precise calibration for biological acoustic impedance microscope. 2007 IEEE International Ultrasonics Symposium, New York, USA, Oct 30, 2007.
13. Saijo Y, Hagiwara Y, Kobayashi K, Okada N, Tanaka A, Hozumi N, Tomihata K. B-mode and C-mode imaging of regenerated 3D skin model with 100 MHz ultrasound. 2007 IEEE International Ultrasonics Symposium, New York, USA, Oct 29, 2007.
14. 西條芳文, 田中明, 田林暁一, 山家智之. オプティカルフロー法による心血管内血流の可視化. 第55回日本心臓病学会. 千葉, 2007年9月11日.
15. Saijo Y, Hozumi N, Kobayashi K, Okada N, Ishiguro T, Hagiwara Y, Dos Santos Filho E, Yambe T. Ultrasound Speed and Impedance Microscopy for in vivo Imaging. 29th IEEE EMBS Annual International Conference, Lyon, France, Aug 23, 2007.
16. 西條芳文, 穂積直裕, 小林和人, Santos Filho Esmeraldo. 生体内超音波ナノイメージング法による線維芽細胞の可視化. 日本超音波医学会第80回学術集会. 鹿児島, 2007年5月19日.

[図書] (計 3 件)

1. Saijo Y, Hozumi N, Kobayashi K, Okada N, Hagiwara Y, Sasaki H, Santos Filho E, Yambe T. Ultrasonic nano-imaging system for medicine and biology. Iwaki

- Akiyama ed. Acoustical Imaging Vol 29, Springer, 181-186, 2008.
2. Saijo Y. Ultrasonic measurement of micro-acoustic properties of the biological soft materials. Tribikram Kundu ed. Advanced Ultrasonic Methods for Material Characterization, ISTE, 89-113, 2007.
 3. 西條芳文. 第2章. 第4節. 4. 超音波顕微鏡による組織性状の可視化. 小川誠二、上野照剛 編集、非侵襲・可視化技術ハンドブック. 株式会社エヌティーエス, 241-249, 2007.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://biomedimg.web.officelive.com/default.aspx>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西條 芳文 (SAIJO YOSHIFUMI)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：00292277

(2) 研究分担者

佐藤 靖史 (SATO YASUFUMI)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：50178779

小玉 哲也 (KODAMA TETSUYA)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：40271986

(3) 関係研究者

()

研究者番号：