

令和 5 年 5 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04543

研究課題名（和文）経頭蓋超音波4次元イメージングの開発

研究課題名（英文）Development of transcranial four-dimensional ultrasound imaging

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） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：マウスの脳の微小血流を頭蓋骨越しに観察するために、低周波数の半球状アレイ型超音波トランスデューサによる3次元イメージングと微小血管を可視化するアルゴリズムとフィルタを開発した。半球状アレイトランスデューサの256素子のうち28素子を用いたSTAは高いフレームレートを実現するとともに、全素子STAと同等の鮮明かつ均一な画像を得ることができた。超音波信号の時間・空間的行列の特異値分解により組織と微小血流の自動判別に成功し、さらに微小血流を鮮明に検出するtop-hatフィルタにより高解像度微小血流イメージングが実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「21世紀は脳科学の時代」と言われてほぼ20年が経過したが、脳機能には依然として未解明な部分が多い。脳機能評価方法として時間および空間分解能を両立し、脳全体をリアルタイムに評価可能な臨床的モダリティの開発が重要である。したがって、高空間分解能を有し、かつリアルタイム性や小動物の行動分析に必要なポータビリティをもつ超音波診断に対する期待は大きい。本研究における経頭蓋で3次元イメージングを行い、微小血流を観察する手法の原理検証により、サイズや周波数をヒトの脳に最適化することで、日本発の臨床用経頭蓋超音波診断装置を開発し世界展開することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In order to observe the micro blood flow in the mouse brain through the skull, we developed three-dimensional imaging using a low-frequency hemispherical array ultrasonic transducer and an algorithm and filter for visualizing microvessels. The STA using 28 out of 256 elements of the hemispherical array transducer realized a high frame rate and obtained clear and uniform images equivalent to the full-element STA. Singular value decomposition of the temporal and spatial characteristics of ultrasound signal succeeded in automatically distinguishing between tissue and micro blood flow, and high-resolution microvasculature imaging was realized with a top-hat filter that clearly detected micro blood flow.

研究分野：医用イメージング

キーワード：超音波 経頭蓋 4次元 マウス 微小血流

1. 研究開始当初の背景

「21世紀は脳科学の時代」と言われてほぼ20年が経過したが、脳機能には依然として未解明な部分が多い。ヒトの高度な脳機能の評価は現在では倫理的に許容される低侵襲刺激に対する脳の反応の計測により行われている。表1に示す通り、脳波 (EEG)、脳磁図 (MEG)、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)における BOLD 法および近赤外分光法 (NIRS)など各種脳機能評価方法には長所・短所がある。したがって、脳機能の解明には時間および空間分解能を両立し脳全体をリアルタイムに評価可能な臨床的モダリティの開発が重要である。

一方、脳血管に作用する薬物の評価や脳変性疾患の原因となる遺伝子を改変した小動物の脳の病態生理解明も脳科学における重要な研究内容である。fMRI や NIRS では生きている小動物の細い脳血管の可視化は難しく、高空間分解能を有し、かつリアルタイム性や小動物の行動分析に必要なポータビリティをもつ超音波診断に対する期待は大きい。したがって、超音波の唯一の短所である頭蓋骨越しの観察の実現が大きな課題となる。

2. 超音波による臨床的脳血流評価の現状

1946年にオーストリアの Dussik が超音波により脳内の異常構造物 (= 脳腫瘍) の検出を報告したものの、後日それが頭蓋骨によるアーチファクトであると判明して以来、脳の超音波診断は頭蓋骨という大きな壁に阻まれてきた。経頭蓋ドプラによる微小栓子の検出や血流速度計測は標的とする単一血管を対象としており、超音波2次元断層/カラードプラ診断は、比較的骨が薄く超音波が透過しやすい側頭骨をウィンドウとして観察できる範囲しか可視化できないため、脳の評価に超音波を用いる臨床的な機会は非常に限定されている。

近年、マウス脳内の微小血管の可視化のために、超音波コントラスト剤を用いた super resolution imaging、周波数 15 MHz、フレームレート 100 fps 以上の高速超音波ドプラ法による ultrafast ultrasound imaging 等の新しい超音波技術が開発され、脳機能の超音波計測が大きく注目されてきた。しかし、これらの方法は高周波数リニアアレイトランスデューサを用いており、対象が開頭したマウスや頭蓋骨の薄い新生児の大泉門からのアプローチに限られているため、臨床応用可能で脳全体を可視化する経頭蓋超音波イメージングが期待されている。

2. 研究の目的

本研究の最終的な目標はヒトの脳血流動態評価が可能な経頭蓋超音波診断装置を開発することである。本研究期間内にはこの原理検証のためにマウスの脳血管の3次元構造を経頭蓋にリアルタイムで可視化する経頭蓋超音波4次元イメージングの開発を目的とする。

従来の小動物の脳血流評価は高周波数リニアアレイトランスデューサによる2次元断層像で行われていたため、脳全体の3次元情報取得にはトランスデューサの機械的スキャンが必要であった。本研究では脳の血流動態を3次元計測するために半球状アレイトランスデューサを開発し、並列ビーム処理によりリアルタイムイメージングを実現する。

本研究では頭蓋骨での減衰をできるだけ小さくするために2 MHzの低周波数の超音波を用いる。したがって、通常のビーム処理では空間分解能は0.5 mm程度にとどまってしまうため、コントラスト剤なしに血流を検出する特異値分解フィルタによる微小血管の可視化を実現する。

3. 研究の方法

(1) 半球状アレイトランスデューサの設計と画像化アルゴリズム開発

中心周波数1~2 MHz、PMNPT単層コンポジットのセンサを256個、直径80 mm、中心角55度の半球状アレイ型のケースに装着し、半球状アレイ型センサを作製した。これを研究代表者が所有するプログラマブル超音波イメージングシステム (Vantage 256, Verasonics Inc.) に接続し、超音波の送受信を行った。

図1に示す通りに1素子から送信、256素子で受信することを基本送受信とし、送信素子を切り替えて送受信した信号を開口合成することで画像化を行った。この際に、送信素子数を変化させることで画質に与える影響について検討した。

(2) 特異値分解による微小血管の可視化アルゴリズムの開発

特異値分解 (SVD) とは組織と血流が異なる時間的・空間的特徴を有することを利用して、組織/血流を分離する方法である。従来の SVD では画像全体に均一にクラッターフィルタをかけていたのに対し、本研究では組織深度により異なる SVD フィルタをかけ、さらに top-hat フィルタを施すことで、表面に近い部位では非常に細い血管を、組織深層では比較的太い血管を鮮明に可視化することが可能となった。

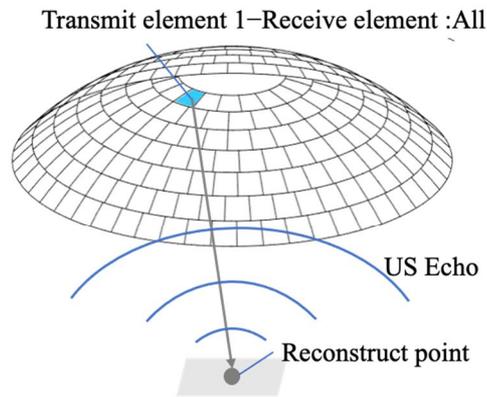


図 1 半球状アレイ型トランスデューサの 1 素子から送信された超音波ビームの模式図

4 . 研究成果

(1) 半球状アレイトランスデューサの設計と画像化アルゴリズム開発

図 2 は水中に保持した 5 本のワイヤーの B モード像で、(a) 1 素子送信、(b)全素子 STA、(c) 外側トラック STA、(d)内側トラック STA により生成された画像である。外側トラック STA と内側トラック STA は送受信に要する時間が全素子 STA の 10 分の 1 程度であるが、ほぼ同等の画質を実現していることが示されている。

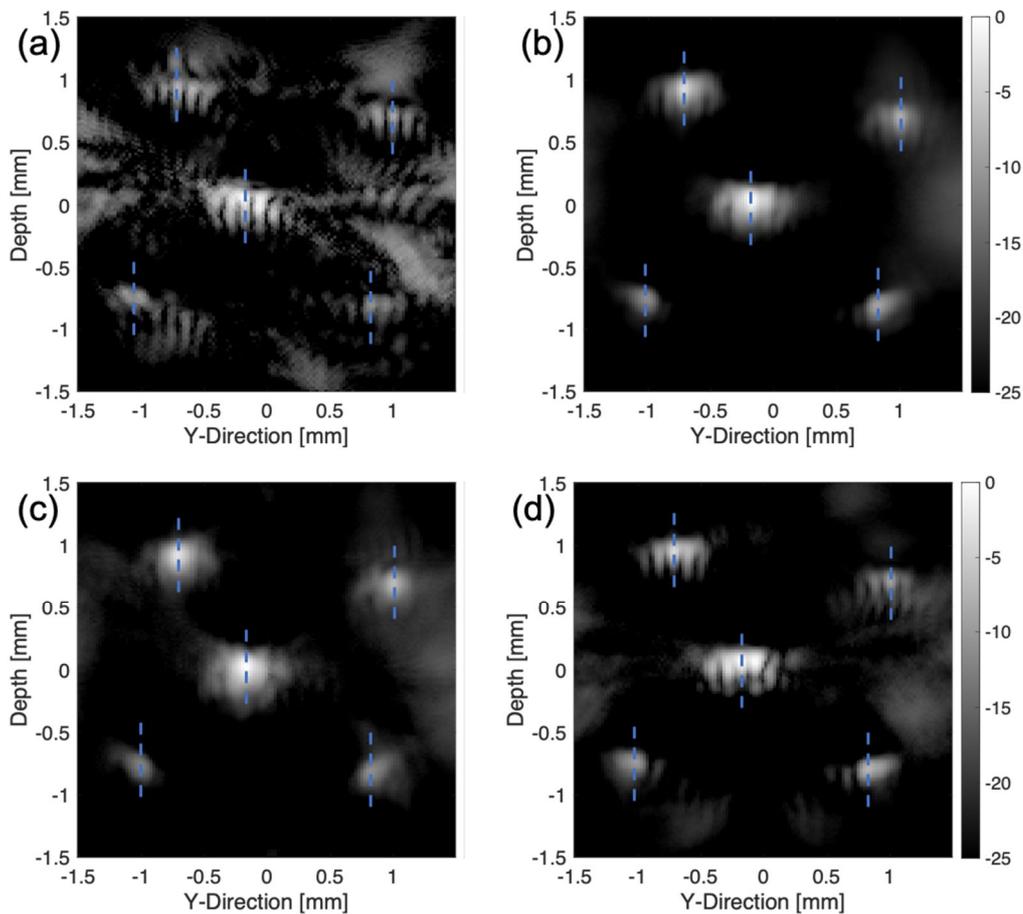


図 2 (a)1 素子送信、(b)全素子 STA、(c)外側トラック STA、
(d)内側トラック STA により生成された画像

(2) 特異値分解による微小血管の可視化アルゴリズムの開発

図3は(a) Global SVD、(b) Region-based SVD、(c) Global SVD + top-hat、(d) Region-based SVD + top-hatによる皮下の微小血管像である。本研究により開発された手法で皮下の微小血管がより鮮明に可視化できることが示されている。

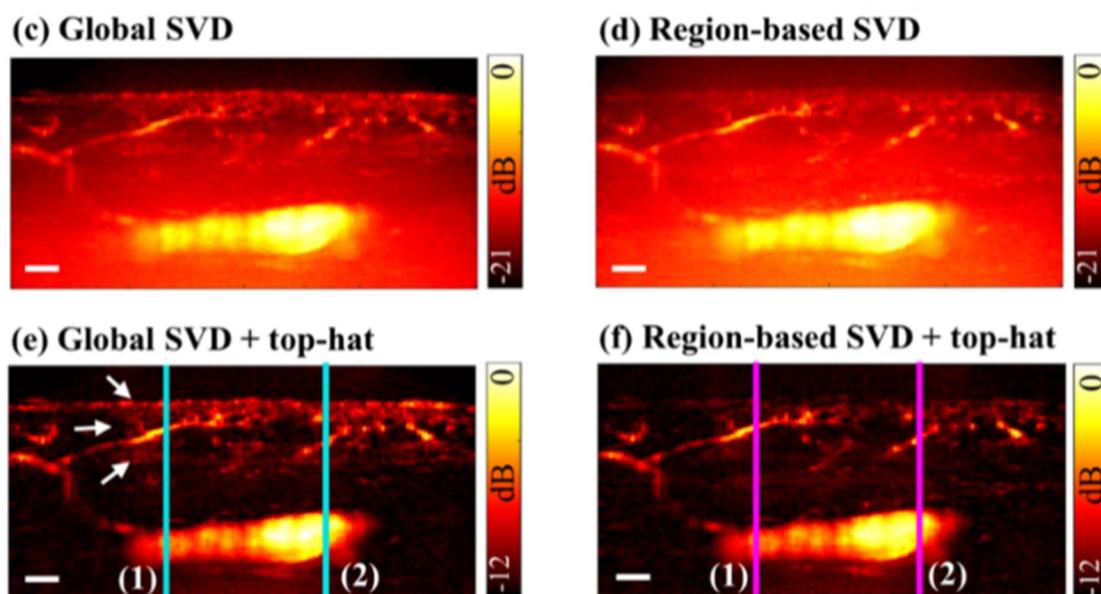


図3 (a) Global SVD、(b) Region-based SVD、(c) Global SVD + top-hat、
(d) Region-based SVD + top-hatによる皮下の微小血管像

これらの研究成果により、マウスの脳血管の3次元構造を経頭蓋にリアルタイムで可視化する経頭蓋超音波4次元イメージングの基本性能が実証された。今後はマウスの様々な病態の観察を行うとともに、周波数やサイズを人体用に適合させることで臨床応用を目指す。

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 4件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Eiki Hayashi, Naoya Kanno, Ryo Shintate, Takuro Ishii, Ryo Nagaoka and Yoshifumi Saijo	4. 巻 62
2. 論文標題 3D ultrasound imaging by synthetic transmit aperture beamforming using a spherically curved array transducer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ac51c1	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 R. Togawa, M. Nakao, N. Katayama	4. 巻 -
2. 論文標題 Estimation of retinotopic map of awake mouse brain based upon retino-cortical response model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2021	6. 最初と最後の頁 4092-4094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/EMBC46164.2021.9630950	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 Bhatti A, Ishii T, Saijo Y	4. 巻 2071
2. 論文標題 A Micro-flow Phantom for Superficial Micro-vasculature Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Phys.: Conf. Ser	6. 最初と最後の頁 12054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1742-6596/2071/1/012054	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 Shintate R, Ishii T, Ahn J, Kim JM, Kim C, Saijo Y	4. 巻 12
2. 論文標題 High-speed optical resolution photoacoustic microscopy with MEMS scanner using a novel and simple distortion correction method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-12865-3	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 Bhatti A, Ishii T, Kanno N, Ikeda H, Funamoto K, Saijo Y	4. 巻 129
2. 論文標題 Region-based SVD Processing of High-frequency Ultrafast Ultrasound to Visualize Cutaneous Vascular Networks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 106907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultras.2022.106907	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 Hashuro M.S.S, Daibo K, Ishii T, Saijo Y, Ohta M	4. 巻 11
2. 論文標題 Ultrasound flow phantom for transcranial Doppler: An assessment of angular mismatch effect on blood velocity measurement in comparison to optical particle image velocimetry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Physics	6. 最初と最後の頁 1134588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphy.2023.1134588	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

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yoshifumi Saijo, Ryo Shintate, Takuro Ishii, Ryo Nagaoka
2. 発表標題 Optical/Photoacoustic Hybrid Microscopy For Visualizing Morphology And Composition Of Cells
3. 学会等名 IEEE International Ultrasonics Symposium 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Anam Bhatti, Naoya Kanno, Hayato Ikeda, Takuro Ishii, Yoshifumi Saijo
2. 発表標題 Development of an Imaging Framework for Visualization of Cutaneous Micro-Vasculature by using High Frequency Ultrafast Ultrasound Imaging
3. 学会等名 The 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 I Gede Eka Sulistyawan, Daisuke Nishimae, Takuro Ishii, Yoshifumi Saijo
2. 発表標題 Compressed Sensing for Faster Optical-resolution Photoacoustic Microscopy: A Simulation Framework
3. 学会等名 The 43rd Symposium on Ultrasonic Electronics (USE 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022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
研究 分担 者	片山 統裕 (Katayama Norihiro)	尚綱学院大学・総合人間科学系・教授	
	(20282030)	(31311)	

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