

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：12605

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19912

研究課題名（和文）骨の圧電性を利用した非侵襲“骨質”センシング

研究課題名（英文）Noninvasive sensing of bone quality using piezoelectricity of bone

研究代表者

生嶋 健司（Ikushima, Kenji）

東京農工大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：20334302

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、音響誘起電磁法（ASEM法）を用いて、骨コラーゲンの結晶性（配向性）を非侵襲に評価する“骨質”センシングを実現することである。ASEM法は、対象物の圧電性を通して、超音波（音圧）によって誘起される電気分極（圧電分極）を検出し、超音波走査によりその分極の空間分布を画像化する手法である。本研究では、（1）膝関節不動化と糖尿病の二つの異なるラット疾患モデルを作成し、骨粗鬆症に伴い、圧電分極が減少する傾向が見いだされた、（2）線維の配向方向に分極する傾向を明らかにした。さらにパルス圧縮技術やアレイプローブの導入によりin-vivo高速画像化の目途が立った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超音波画像診断装置は、外来診察室や在宅におけるベッドサイドで迅速な検査が可能であることから医療の質と患者のQOLに資するものとして需要が増えています。『視診』と『エコー検査による内部形状観察』に加え、ASEM法による病理組織学的評価に近い『第三の目』が導入されれば、開業医は精確な診断が可能となり、より迅速な治療方針が立てられます。本研究結果により、簡便、迅速に骨コラーゲンの“質”を評価できることが示され、今後、骨折治療判断や骨粗鬆症診断などへの利用が見込まれます。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to realize a “bone quality” sensing method to evaluate the crystallinity (orientation) of bone collagen noninvasively using the Acoustically Assisted Electromagnetic Method (ASEM). The ASEM method detects the electrical polarization (piezoelectric polarization) induced by ultrasound waves (sound pressure) through the piezoelectricity of the object, and visualizes the spatial distribution of the polarization by ultrasonic scanning. In this study, (1) two different rat disease models, knee immobilization and diabetes mellitus, were created, and a tendency for piezoelectric polarization to decrease with osteoporosis was found, and (2) a tendency for polarization in the direction of fiber orientation was revealed. Furthermore, the introduction of pulse compression technology and ultrasonic array probes has opened up the prospect of in-vivo high-speed imaging.

研究分野：応用物理学

キーワード：医工学 超音波 音響誘起電磁法 圧電効果 コラーゲン 骨粗鬆症

1. 研究開始当初の背景

近年、骨密度が正常範囲であるにも関わらず、骨の脆弱性による骨折事例が増加していることが確認され、2000年米国衛生研究所(NIH)におけるコンセンサス会議において、従来の骨密度を中心とした考え方を改め、骨の体積比にして半分を占めるコラーゲン線維に着目した“骨質”の重要性が指摘された。しかしながら、臨床現場での診断だけでなく、実験動物を用いた骨粗鬆症に関する基礎研究においても、X線CTやDXA法による骨密度評価が主流であり、コラーゲン線維の健全性を評価する計測技術は発展途上にある。骨コラーゲンを非侵襲評価する計測技術の実現は、“骨質”の視点から骨粗鬆症の要因、治療薬の効果等を検証する画期的な手段を与え、さらには臨床現場における骨粗鬆症の予防・診断・治療に広く貢献することが期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、音響誘起電磁法(ASEM法)を用いて、骨コラーゲンの結晶性(配向性)を非侵襲に評価する“骨質”センシングを実現することである。ASEM法は、対象物の圧電性を通して、超音波(音圧)によって誘起される電気分極(圧電分極)を静電結合アンテナにより検出し、超音波走査によりその分極の空間分布を画像化する手法である(図1)。骨の圧電性は、大腿骨皮質骨において半世紀以上前に発見された。ハイドロキシアパタイト(HAP)ではその結晶対称性から圧電性がほぼ無視できるため、骨の圧電性は一軸配向したコラーゲン線維の圧電性に由来する。実際、応募者らはコラーゲン軟組織(腱、大動脈弁)や脱灰したラット大腿骨において明瞭な圧電分極を観測している。これらの結果は、圧電性に注目することにより、非破壊・非脱灰に骨内部のコラーゲン線維を選択的に評価できることを示唆する。そこで本研究では、骨粗鬆症に着目し、骨コラーゲンの健全性(線維構造と力学特性)と圧電性との相関を明らかにし、骨質のin-vivo評価に挑戦する。

3. 研究の方法

圧電性は厳密には対称中心をもたない無機物の単結晶により定義される。この概念は、多結晶や有機物、さらには生体組織へと拡張され、ASEM法における分極の大きさは、超音波集束スポット内(直径約1mmφ)において部分的に結晶化した領域の電気双極子モーメントの総和に起因する。コラーゲンが無秩序に配列している場合(図2右)、音圧により誘起される電気双極子モーメントの向きはランダムであるため、その総和はほぼゼロとなる。一方、コラーゲン線維束が理想的に整列している場合(図2左)、大きな圧電分極が観測され、分極の向きは一軸対称性における圧電テンソル($d_{14}, d_{31} = d_{32}, d_{33}$, 他の成分はゼロ)により規定される。圧電性を利用すれば骨質劣化を評価できるという仮説の下、本研究構想に至った。健全な大腿骨の皮質骨では骨軸に沿ってコラーゲンが整列しているが、骨粗鬆症では無秩序化することが報告されている。そこで本研究では大腿骨皮質骨に着目し、次の二つの課題を実施する。

課題(1) in-vitro 評価: (a) 膝関節不働化、糖尿病の二つの異なるラット疾患モデルを作成し、ASEM特性の変化を明らかにする、(b) 骨、脱灰骨(骨コラーゲン)および腱等のコラーゲン軟部組織の圧電異方性を明らかにする。

課題(2) in-vivo 計測システムの開発と検証: (a) ASEM法にパルス圧縮技術——送信波形を符号化して圧縮し、受信後に相関信号処理により復元する技術——を導入し、超音波集束スポット

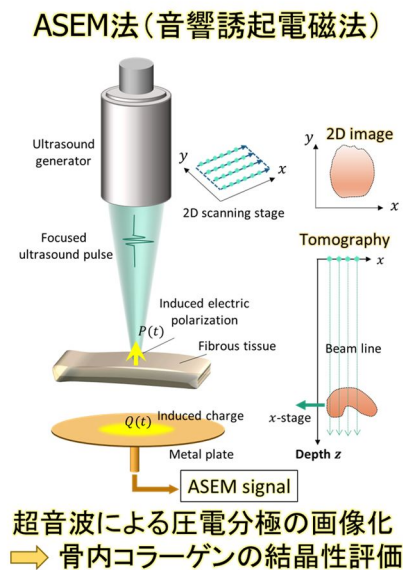


図1 ASEM法の概念図

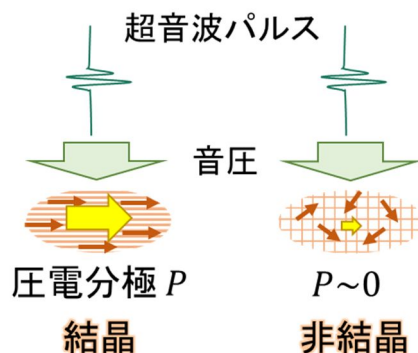


図2 結晶性(配向性)と圧電分極

ト1点当たり10秒程度のこれまでの積算時間を0.1秒以下に短縮する、(b)アレイプローブによる電子走査により高速なin-vivo画像化システムを開発し、医療診断への応用可能性を示す。

4. 研究成果

【課題(1)の成果】(a)Wolffの法則によると、骨の特定の部位にかかる荷重が増加すると、骨はその荷重に耐えるのに十分な強度を持つようにリモデリングされる。その結果、コラーゲン線維の配向は荷重に応じて変化する。圧電分極の大きさはコラーゲンの配向性に依存するため、無荷重な状態ではコラーゲン配向性・結晶性の劣化が生じ、ASEM信号が減少することが予想される。そこで、無荷重な状態により骨粗鬆症になるモデル(膝関節不活化モデル)を作成し、健全骨と比較実験した。

まず、8週齢のSprague-Dawleyラットを株式会社日本エスエルシー(静岡県)から購入し、実験前に1週間馴化させた。そこで右膝を150°の屈曲位置で12週間ギプス固定したラットを調べた。非不活化左肢を対照とした。固定期間終了時に、固定した右大腿骨とコントロールの左大腿骨を採取した。ASEMを用いて大腿骨後面を測定し(図3A)各部位のASEM信号強度を積分した(図3B)。ASEM信号強度は、不活化群の骨幹端部で有意に低下した。膝関節不活化ラットの大腿骨におけるコラーゲン線維の配向を組織学的に観察したところ、定量性までの評価は難しいものの、骨幹部と骨幹端部で皮質骨表面のコラーゲン線維の配向が乱れていることがわかった。

次に、糖尿病(DM)による骨粗鬆症モデルも作成し、健全骨との比較を行った(図4)。DMラット群のASEM信号強度は、正常ラット群のそれと比較して、骨幹部および骨幹端部で有意に低下していた。DMラットの大腿骨におけるASEM信号強度の低下が、コラーゲン線維の特性に起因するかどうかを分析するために、脱灰した骨でもASEM信号強度を測定した。非脱灰大腿骨と同様に、骨幹端部では、脱灰DMラット大腿骨のASEM信号強度の顕著な低下が検出されている。上記成果は現在論文投稿中である。

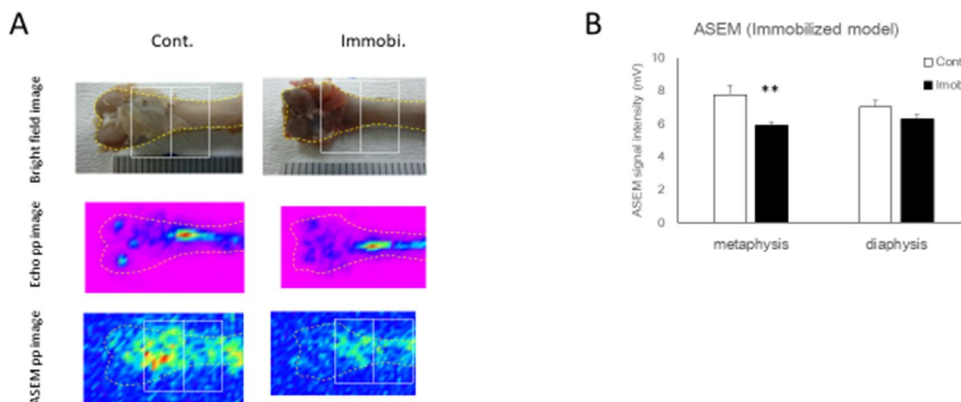


図3 ラット大腿骨の健全骨および膝関節不活化モデルとの比較

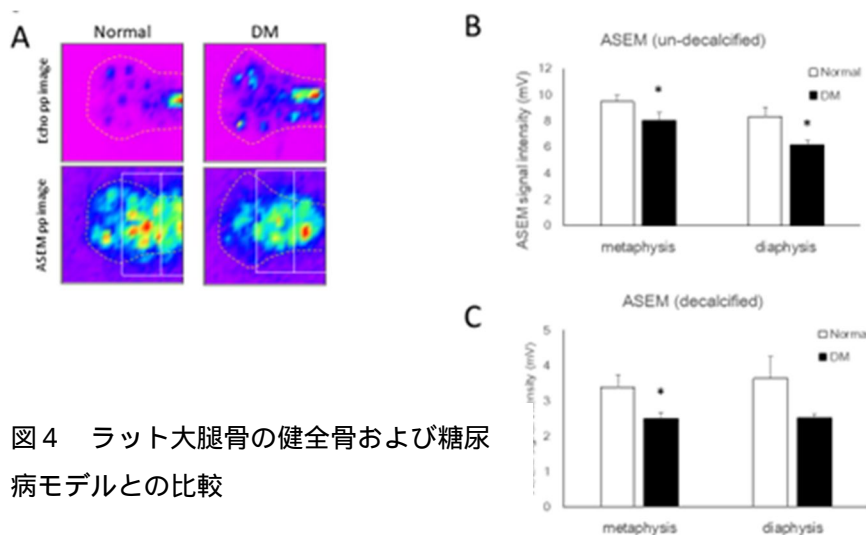


図4 ラット大腿骨の健全骨および糖尿病モデルとの比較

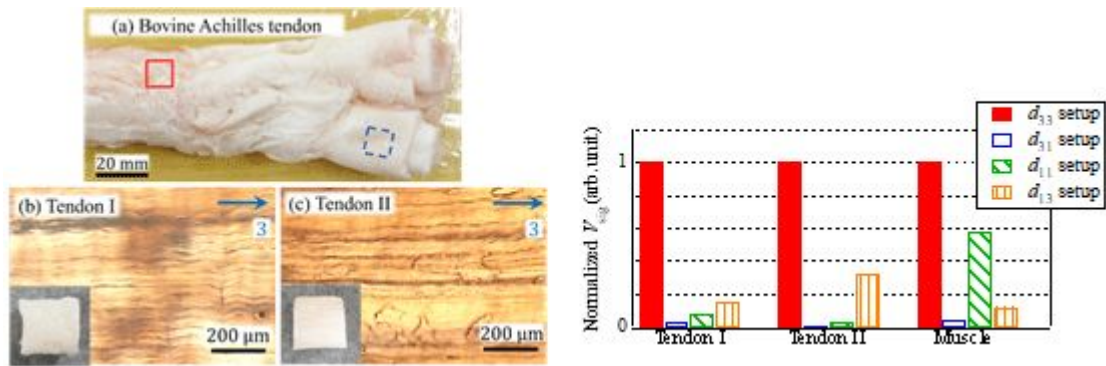


図5 ウシアキレス腱サンプル写真(左)とアキレス腱の圧電テンソルの比較

(b) 骨、骨コラーゲン、アキレス腱について、線維配向方向と分極の異方性を詳細に調べ、およそ一軸対称性とした圧電テンソルに従う傾向であることを確認した。特に、腱、筋、大動脈などの軟部組織に関する結果は論文掲載されている (J. Kikuchi *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys. 63, 04SP17 (2024))。この軟部組織の成果は、2023年超音波エレクトロニクス基礎と応用に関するシンポジウムにて奨励賞を受賞した。

【課題(2)の成果】(a) 図6にASEM法におけるパルス圧縮導入のブロック図を示す。単一超音波振動子を用いたASEM測定に導入し、1/1000程度の測定時間短縮に成功している。しかしながら、新たな課題も見出された。パルス圧縮技術においては、超音波振動子からのノイズがより深刻になるため、プローブの電磁シールド強化が必要である、超音波エネルギー密度が上がるため、プローブの発熱を押さえる機構が必要である。特に医療用アレイプローブではその重要性が増す。そこで、排熱・電磁シールド型ASEM用アレイプローブの試作を行い、現在、電磁シールド効果については仕様を満たすことが確認されている。

(b) 7.5MHz超音波アレイプローブを用いたin-vivo用ASEM画像化システムを開発した(図7左)。エコー信号とASEM信号を同時に測定し、エコー断層像(いわゆるB-mode)にASEM断層像を重ね合わせて表示することが可能になった。本研究では、ヒトの上肢(橈骨、指屈筋腱)の測定を行い、骨や腱からの圧電分極を可視化することに成功している(図7右)。この成果は、2023年日本超音波医学会において奨励賞を受賞した。

本研究により、(1)骨粗鬆症によりASEM特性に変化が生じること、(2)生体組織におけるASEM特性の主要因は、線維組織の配向性・結晶性であること、がわかった。また、アレイプローブを用いた高速なin-vivo測定も可能になり、医療応用に向けた臨床研究の準備が整ってきたと考える。今後、より洗練された装置を開発するとともに、医学・バイオ分野との交流を深め、生体圧電気と病態との関連性を追求する。

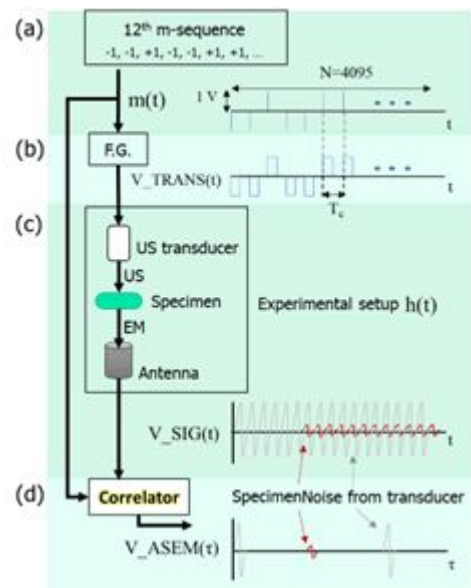


図6 ASEM法のパルス圧縮

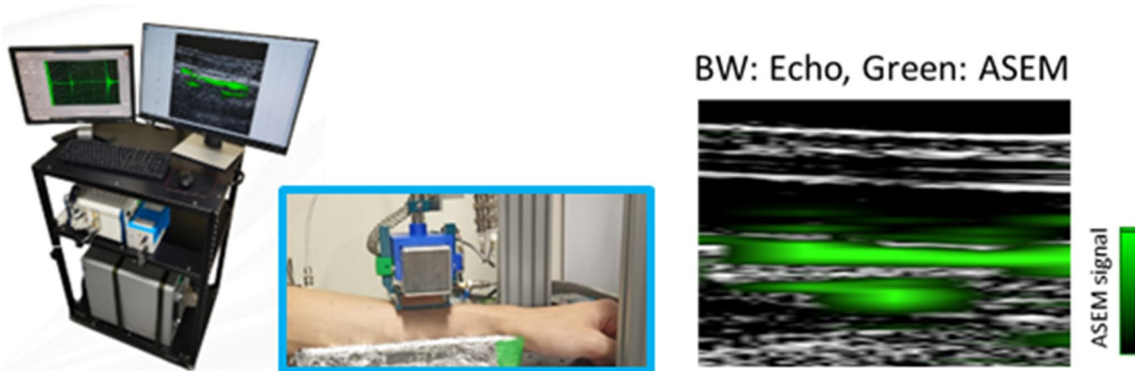


図7 in-vivo用ASEMアレイ装置の写真(左)。橈骨の圧電画像(ASEM画像)、白黒表示は通常のエコー断層像(B-mode)、緑色表示がASEM信号強度を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 3件）

1. 著者名 Kenji Ikushima	4. 巻 62
2. 論文標題 Acoustically induced electric and magnetic polarizations and their sensing applications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SJ0802-1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/acc8dc	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 Junna Kikuchi, Yuki Sakakura, Kenji Ikushima	4. 巻 63
2. 論文標題 Anisotropic properties of acoustically induced electric polarization in soft fibrous biological tissues	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 04SP17-1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/ad2d0a	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 Kenji Ikushima	4. 巻 62
2. 論文標題 Acoustically induced electric and magnetic polarizations and their sensing applications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SJ0802
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/acc8dc	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 Suzuki Yuhei, Hosokawa Daisuke, Ikushima Kenji	4. 巻 69
2. 論文標題 Evaluation of Tensile Residual Stress in Welded Steel Plates Using Acoustically Stimulated Electromagnetic Response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control	6. 最初と最後の頁 1478 ~ 1484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/TUFFC.2022.3149386	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 鈴木優平、生嶋健司	4. 巻 67
2. 論文標題 音響誘起電磁応答法を用いた鉄鋼材料の非破壊検査～残留応力評価とイメージング技術～	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IIC REVIEW	6. 最初と最後の頁 23～27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Yoshino Enomoto, Yuki Sakakura, Kenji Ikushima
2. 発表標題 Directional detection of acoustically induced electric polarization with a differential antenna
3. 学会等名 The 44th Symposium on UltraSonic Electronics (USE2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Junna Kikuchi, Yuki Sakakura, Kenji Ikushima
2. 発表標題 Anisotropic properties of acoustically induced electric polarization in soft biological fibrous tissues
3. 学会等名 The 44th Symposium on UltraSonic Electronics (USE2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nobuto Kaitoh, Kenji Ikushima
2. 発表標題 Acoustically Stimulated Electromagnetic Method for sensing electric and magnetic properties
3. 学会等名 Acoustics 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 猪子陽也、皆藤信人、生嶋健司
2. 発表標題 超音波アレイプローブによる音響誘起電気分極の異方性測定
3. 学会等名 第71回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yuki Sakakura, Yamato Anzai, Yoshitsugu Kojima, Mami Matsukawa, Kenji Ikushima
2. 発表標題 Acoustically induced electric polarization in bone and its anisotropy
3. 学会等名 2022 IEEE International Ultrasonics Symposium (IEEE IUS) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuyo Ito, Yuki Sakakura, Nobuo Niimi, Masato Mori, Nobuto Kaitoh, Kenji Ikushima
2. 発表標題 First Human Experience with Acoustically Stimulated Electromagnetic (ASEM) Signal Measurement of Bone
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 Kenji Ikushima
2. 発表標題 Acoustically induced electric and magnetic polarization and its sensing applications
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 菊地純奈、坂倉佑紀、生嶋健司
2. 発表標題 筋組織の音響誘起電気分極
3. 学会等名 第83回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 皆藤信人、坂倉佑紀、伊藤一陽、生嶋健司
2. 発表標題 アキレス腱における音響誘起電気分極の引張応力依存性
3. 学会等名 日本超音波医学会 第34回関東甲信越地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 榎本淑乃、生嶋健司
2. 発表標題 音響誘起電気分極の新たな検出法の検討
3. 学会等名 第70回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 測定装置及び測定方法	発明者 生嶋健司、皆藤信人	権利者 国立研究開発法人科学技術振興機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-065838	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 測定装置及び測定方法	発明者 生嶋健司、安齋也真人、坂倉佑紀	権利者 東京農工大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-079646	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 被測定対象の特性測定装置及び被測定対象の特性測定方法	発明者 伊藤和馬，新実信夫，生嶋 健司	権利者 JST
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/020793	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 測定装置及び測定方法	発明者 生嶋健司、安齋也真人、坂倉佑紀	権利者 JST
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2023/006283	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 測定装置及び測定方法	発明者 生嶋健司，皆藤信人	権利者 JST
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-065838	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

IKUSHIMA GROUP http://web.tuat.ac.jp/~ikushima/members_j.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
---------------------------	-----------------------	----

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