

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282158

研究課題名(和文)血管新生・再生の制御を目的とした『広帯域光音響画像』による血管径の定量化技術

研究課題名(英文)Develop a wideband acoustic sensor for quantitative photoacoustic imaging

研究代表者

石原 美弥 (Ishihara, Miya)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・その他部局等・教授)

研究者番号：30505342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：光音響イメージングに定量的な情報を付加するために、検出信号の広帯域な周波数特性に着目した。具体的には圧電材料にP(VDF-TrFE)フィルムを用いる広帯域センサーを開発し、開発センサーを利用した集音型光音響イメージングシステムを構築した。さらにそのシステムの性能を検証するために、ファントム実験、動物実験を行なった。

血液中のヘモグロビンを対象にした血管画像は非侵襲な光音響イメージングである。この具体的な医療への応用について検討し、脳神経外科分野、泌尿器科分野、形成外科分野での研究について防衛医科大学校倫理委員会の承認が得られ医師主体の探索的臨床研究を開始した。

研究成果の概要(英文)：Photoacoustic imaging, a noninvasive imaging based on optical excitation and ultrasonic detection, has a definite advantage of imaging that can penetrate deeply. As the photoacoustic waves can be induced at chromophores by pulsed laser irradiation through a thermoelastic process, it covers a wide range of frequency. In order to take advantages of the frequency characteristics, we employed piezoelectric copolymer film, P(VDF/TrFE) film, as photoacoustic transducers. We developed AR-PAM (Acoustic-Resolution Photoacoustic Microscopy) system using the wideband P(VDF/TrFE) film transducer.

Photoacoustic imaging enables one to visualize the distribution of hemoglobin and acquire a map of blood vessels without using contrast agents. We receive the approval of applications of neurosurgery, urology and plastic surgery by the National Defense Medical College's Ethical Committee.

研究分野：医用工学

キーワード：光超音波画像 トモグラフィ ヘモグロビン マルチスペクトル 血液酸素飽和度 医師主体の臨床研究

1. 研究開始当初の背景

光音響イメージング(光超音波イメージング)は、他のモダリティでの実現が難しい cm オーダーの深さの機能画像を非侵襲的に簡便かつリアルタイムで取得出来るため、新しい画像診断技術として期待されている。光を照射した際に光吸収体で発生する音響波を検出して画像化する原理に基づく断層画像化技術であり、光吸収体の分布情報が得られる。しかし生体に光を照射した際には吸収以外にも反射、散乱が生じるため、高コントラストな光音響画像を得るために高い効率で音響波を発生させる必要がある。光吸収に伴い超音波が発生する条件である応力閉じ込め条件(1)と熱閉じ込め条件(2)を満たし、ナノ秒パルス光で励起すると発生効率が高い。

$$\tau_p < \tau_{st} = \frac{d_c}{v_s} \quad (1)$$

$$\tau_p < \tau_{th} = \frac{d_c^2}{4D_T} \quad (2)$$

τ_p はレーザーのパルス幅、 d_c は空間分解能(計測対象のサイズ)、 D_T は熱拡散係数(軟組織 ~ 0.14 mm²/s)、 v_s は音速である。

上記の場合には生体内の光吸収体で発生する音響波は超音波領域に至る。超音波は散乱係数が光と比較して 2~3 桁小さく、生体内光散乱に起因する分解能のおよび感度の悪化が生じない。なお、この検出信号は光吸収に伴う熱弾性過程により発生するため、超音波画像診断での超音波エネルギーとは発生原理や周波数特性が異なる。具体的には、光音響イメージング検出に使用する超音波信号は広帯域な周波数特性を持つ。本研究ではこの光音響信号の広帯域性に着目した。すなわち、広帯域な周波数特性を最大限利用するために必要なセンサーの開発を本研究の第一の目的として計画した。

次に、光音響イメージングの有効な医療への応用について、申請にあたり様々な臨床医と具体的にディスカッションした。生体内の光吸収体を対象にすれば造影剤など使用することなく、完全に非侵襲で光音響イメージングが可能である。生体内の光吸収体(内因性の光吸収体)として比較的吸収の大きい血液中のヘモグロビンをイメージング対象にすれば血管画像が取得できる。そこで血管治療への応用として、血管エコーを現状適用しているが目的血管の描出には十分ではない脳梗塞に対する外科的血行再建術への応用の可能性を検討することを計画した。さらに、前立腺癌の診断においてエコーを用いた生検検査において、光音響イメージングを導入し新生血管に関する情報が取得できることで、診断確度・精度の向上の可能性がどうか検討することを計画した。

2. 研究の目的

圧電材料に P(VDF-TrFE) フィルムを用いる広帯域センサーを開発し、開発センサーを利用した光音響イメージングシステムを構築する。さらにそのシステムの性能を検証するために、ファントム実験、動物実験を行なう。さらに、臨床上使用および運用が可能なシステムで、医師主体の臨床研究を実施するための防衛医科大学校倫理委員会への申請・承認などの手続きを実行し、臨床データを取得する。

3. 研究の方法

P(VDF-TrFE) フィルムセンサーの開発として、センサーを凹面加工することにより焦点型 P(VDF-TrFE) フィルムセンサーを設計・試作した。光音響イメージングシステムとして AR-PAM(Acoustic-Resolution Photoacoustic Microscopy) を構築した。照明系は大面積照射系として、コア系充填型光ファイバーバンドルを採用した。さらに、開発したセンサーの周波数特性を評価するための手法を開発した。具体的には、光音響信号を音源としてハイドロホンを用いた。この手法はレーザー光を焦点化することにより開口を小さくできるため、比較的近い距離でも遠距離音場近似が成立する利点がある。さらに、センサーの焦点化に伴う感度分布を測定した。センサーを 3 軸ステージにより走査し、点音源が発生する超音波信号を計測し、感度分布特性を評価した。点音源は、レーザー光を集光してカーボン糸に照射することにより実現した。

臨床医とのディスカッションにおいて、ヘモグロビンの酸素化および脱酸素化に伴う吸収スペクトル(酸素化ヘモグロビン(HbO₂)と脱酸素化ヘモグロビン(Hb))を利用すれば、血中酸素飽和度が得られることに大きな医療価値があることが判った。すなわち、光音響イメージングで得られた各血管に対して血中酸素飽和度の定量性が付加できれば血管新生・血管再生などの血管治療に光音響イメージングの有効性が示される。そこで、連続的に波長が可変な光パラメトリック発振器(OPO: Optical Parametric Oscillator)を光音響測定用光源として使用するために、OPO 光のビーム特性を計測し、光ファイバーに伝送するための光学系を構築してビームを均一化し、波長可変での励起光の光ファイバー導光化を可能とした(図 1)。

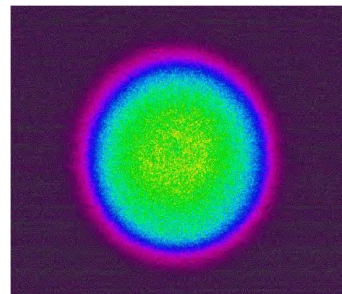


図 1 均一化された光ファイバーからの出力光

4. 研究成果

開発した焦点型 P(VDF-TrFE) フィルムセンサーの周波数帯域は 30 MHz 以上かつ 1 MHz 以下に感度を持つ広帯域性を確保していることを実験的に確認した。焦点にて感度が得られる仕様であることも実験的に確認した(図2)。すなわち、発生する光音響波を正

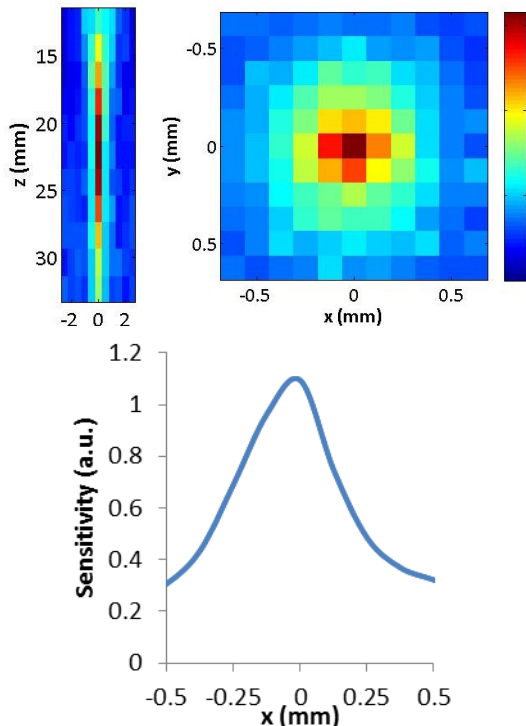


図2 センサーの感度分布(感度を色で表示しており、赤 青は感度が高 低としている。)
(a) x-z 断面, (b) x-y 断面, (c) x 断面

確に測定できるセンサーが開発できた。これにより、音響波の伝搬現象を利用し、血管壁で反射した信号ピークが検出出来れば、血管内伝搬時間と音速を用いて血管径が算出できる。チューブファントムを用いた実験において、限定的な条件であれば高精度で血管径が測定できた。一方、光侵達長と光散乱の影響がある条件と音響減衰の影響がある条件では血管径の測定精度は低下したが、原理的に補正は可能と考えている。ヌードマウスを用いた実験では、光音響信号波形から皮膚表層、皮内、皮下からの信号が分離できた。ウサギを用いた実験では、動脈信号と静脈信号ともに検出できたが、体動や呼吸による信号のピーク位置のバラツキが大きかった。一方で、超音波画像の精度を向上させれば、超音波画像から血管径がわかるケースもあった。

酸素化・脱酸素化ヘモグロビンのモル吸光係数が光の波長によって異なることを利用して算出される血液酸素飽和度計測の精度は、励起波長を変化させた光音響信号から吸光度を算出する精度に強く依存することがわかった。血液酸素飽和度計測の精度向上は今後継続的に検討すべき課題である。

生体への安全性については JIS C 6802: レーザー製品の安全基準にて規定されている。安全性の目安を与える MPE(Maximum

Permissible Exposure : 最大許容露光量)であるフルエンス 20 mJ/cm^2 を下回る条件を設定することで、安全性確保を確保した。臨床上使用および運用が可能なシステムとしてアレイ素子を用いたシステムで医師主体の臨床研究について防衛医科大学校倫理委員会の承認が得られた。その研究課題は脳外科応用で2件、泌尿器科応用で2件、形成外科応用で1件である。今後、有効性を検証していきたい。

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 16件)

Miya Ishihara, Kazuhiro Tsujita, Akio Horiguchi, Kaku Irisawa, Tomohiro Komatsu, Makoto Ayaori, Takeshi Hirasawa, Tadashi Kasamatsu, Kazuhiro Hirota, Hitoshi Tsuda, Katsunori Ikwaki, Tomohiko Asano, Development of photoacoustic imaging technology overlaid on ultrasound imaging and its clinical applications (超音波画像と重畳できる光音響画像化技術開発とその臨床応用), Proceedings of SPIE 9323: p.93232K-1-93232K-7, 2015.03, 査読有, DOI:10.1117/12.2076456

Takeshi Hirasawa, Shinpei Okawa, Mako Kamiya, Yasuteru Urano, Miya Ishihara, Photoacoustic imaging of small organic molecule-based photoacoustic probe in subcutaneous tumor using P(VDF-TrFE) acoustic sensor (P(VDF-TrFE) 音響センサーを用いた皮下腫瘍内の有機小分子ベースの光音響プローブ光音響イメージング), Proceedings of SPIE 9323: p.93233C-1-93233C-7, 2015.03, 査読有, DOI: 10.1117/12.2081223

Shinpei Okawa, Takeshi Hirasawa, Toshihiro Kushibiki, Miya Ishihara, Image reconstruction of the absorption coefficients with l1-norm minimization from photoacoustic measurements (光音響信号からの l1 ノルム最小化を伴った吸収係数の画像再構成), Quantitative Imaging in Medicine and Surgery 5(1): p.78-85, 2015.02, 査読有, DOI:10.3978/j.issn.2223-4292.2014.1122

石原 美弥, 分光を利用した光音響イメージング, 電気学会研究会資料光量子デバイス研究会 OQD-15-007: p.27-29, 2015.01, 査読無

Takeshi Hirasawa, Shinpei Okawa, Masanori Fujita, Toshihiro Kushibiki,

Miya Ishihara, Quantification of optical attenuation coefficient based on continuous wavelet transform of photoacoustic signals measured by a focused broadband acoustic sensor (焦点化された広帯域超音波センサを用いて取得した光音響信号のウェーブレット変換に基づく光減衰係数の定量化), Proceedings of SPIE 8943: p.89435Z-1-89435Z-8, 2014.03, 査読有, DOI: 10.1117/12.2041676

Shinpei Okawa, Takeshi Hirasawa, Toshihiro Kushibiki, Miya Ishihara, Reconstruction of the optical absorption coefficient from photoacoustic signals measured by scanning coaxial probe with regularization methods(同軸プローブ計測による光音響信号からの正則化法を用いた光吸収係数の再構成), Proceedings of SPIE 8943: p.89433W-1-89433W-8, 2014.03, 査読有, DOI: 10.1117/12.2041249

Takeshi Hirasawa, Masanori Fujita, Shinpei Okawa, Toshihiro Kushibiki, Miya Ishihara, Quantification of effective attenuation coefficients using continuous wavelet transform of photoacoustic signals(光音響信号の連続ウェーブレット変換を用いた光減衰係数の定量), Applied Optics 52(35): p.8562-8571, 2013.12, 査読有, DOI: 10.1364/AO.52.008562

石原 美弥, 光音響信号の周波数成分が画像性能に与える影響, 電気学会研究会資料光量子デバイス研究会 OQD-13-047: p.27-29, 2013.11, 査読無

Shinpei Okawa, Takeshi Hirasawa, Toshihiro Kushibiki, Miya Ishihara, Numerical evaluation of linearized image reconstruction based on finite element method for biomedical photoacoustic imaging(医用光音響画像技術のための有限要素法をもとにした線形化画像再構成法の数値計算による評価), Optical Review 20(5): p.442-451, 2013.10, 査読有, DOI: 10.1007/s10043-013-0076-4

〔学会発表〕(計 24件)

(1)国際学会

Miya Ishihara, Development of photoacoustic imaging technology for clinical applications(臨床に使用するための光音響イメージング法の開発), 11th IGAKUKEN International Symposium on "Advances in Biomedical Optical Imaging", Tokyo, 2015.02
Miya Ishihara, Kazuhiro Tsujita,

Horiguchi Akio, Kaku Irisawa, Tomohiro Komatsu, Makoto Ayaori, Takeshi Hirasawa, Tadashi Kasamatsu, Kazuhiro Hirota, Hitoshi Tsuda, Katsunori Ikewaki, Tomohiko Asano, Development of photoacoustic imaging technology overlaid on ultrasound imaging and its clinical applications(超音波画像と重畳できる光音響画像化技術開発とその臨床応用), SPIE Photonics West BiOS 2015, San Francisco, 2015.02.07-2015.02.12

Miya Ishihara, State of the art photoacoustic measurements in biomedical application(光音響測定法の医学生物応用の現状), 14th Japanese-American Frontiers of Science (JAFoS) Symposium, Tokyo, 2014.12

堀口 明男, 辻田和宏, 入澤 覚, 笠松正, 川口 真, 伊藤 敬一, 浅野 友彦, 津田 均, 石原 美弥, Development of photoacoustic imaging system for improved real-time visualization of neurovascular bundle, during radical prostatectomy, Annual meeting of American Urological Association, Orlando, 2014.05.16-2014.05.21

Takeshi Hirasawa, Shinpei Okawa, Masanori Fujita, Toshihiro Kushibiki, Miya Ishihara, Quantification of optical attenuation coefficient based on continuous wavelet transform of photoacoustic signals measured by a focused broadband acoustic sensor(焦点化された広帯域超音波センサで受信した光音響信号のウェーブレット変換に基づく光吸収係数の定量化), SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2014, San Francisco, California, USA, 2014.02.04

Shinpei Okawa, Takeshi Hirasawa, Toshihiro Kushibiki, Miya Ishihara, Comparison of regularization methods for photoacoustic image reconstruction (光音響画像再構成のための正則化法の比較), Conference on Laser Surgery and Medicine 2013, Yokohama, 2013.04.25

(2)国内学会

精 きぐな, 平沢 壮, 藤田 真敬, 古谷健一, 石原 美弥, 血液酸素飽和度の光音響測定精度管理のための実験モデル, 日本超音波医学会平成27年度第4回光超音波画像研究会, 2016.03.25, 佐賀
石原 美弥, 光音響画像の性能を決める指標に関する基礎的検討, 電気学会研究会光量子デバイス研究会, 富山, 2016.01.24

石原 美弥, 【シンポジウム】光音響イメージングの医用生物応用に関する最先端動向, 第 2 回 OCU 物質科学フロンティアシンポジウム, 大阪, 2016.01.08
石原 美弥, 辻田和宏, 堀口 明男, 笠松直史, 広田和弘, 入澤覚, 津田 均, 新本 弘, 浅野 友彦, 超音波画像に重畳でき、機能画像診断を可能にする光音響画像化技術の泌尿器科応用, 日本超音波医学会第 41 回関西地方会学術集会, 京都, 2014.11.22
石原 美弥, 【シンポジウム】生命科学における光音響イメージング技術, 第 23 回日本バイオイメージング学会学術集会, 大阪, 2014.09.04-2014.09.06
石原 美弥, 【教育講演】光音響計測技術を用いた新しい分子イメージング, 第 26 回日本レーザー治療学会, 東京, 2014.06.28-2014.06.29
石原 美弥, 辻田和宏, 堀口 明男, 川口真, 笠松 直史, 広田 和弘, 入澤覚, 津田 均, 浅野 友彦, 超音波画像に重畳でき、機能画像診断を可能にする光音響画像化技術の開発, 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.05.09-2014.05.11

堀口 明男 (HORIGUCHI, Akio)
防衛医科大学校・その他部局等・講師
研究者番号: 20286553

大谷 直樹 (OTANI, Naoki)
防衛医科大学校・その他部局等・講師
研究者番号: 20573637

櫛引 俊宏 (KUSHIBIKI, Toshihiro)
防衛医科大学校・その他部局等・准教授
研究者番号: 30403158

津田 均 (TSUDA, Hitoshi)
防衛医科大学校・その他部局等・教授
研究者番号: 70217321

服部 秀美 (HATTORI, Hidemi)
防衛医科大学校・その他部局等・助教
研究者番号: 80508549

〔図書〕(計 2 件)

Masayuki Ishihara, Makoto Takikawa, Hidemi Hattori, Masanori Fijita, Miya Ishihara, Shingo Nakamura, One Central Press, Nanomedicine, Experimental and Clinical Therapeutic Uses of Low-Molecular-Weight Heparin /Protamine Micro/Nanoparticles, 2014.12, p.137-155

大川 晋平, 櫛引 俊宏, 平沢 壮, 石原 美弥, 技術情報協会, 動物細胞培養の手法と細胞死 増殖不良 細胞変異を防止する技術, 第 6 節[7] 光音響イメージング顕微鏡での 3 次元培養細胞観察, 2014.04, p.322-330

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

石原 美弥 (ISHIHARA, Miya)
防衛医科大学校・その他部局等・教授
研究者番号: 30505342

(2)研究分担者

石原 雅之 (ISHIHARA, Masayuki)
防衛医科大学校・その他部局等・教授
研究者番号: 10508500