

---

超音波を基軸とした新たな医療技術開発の拠点形成  
—ヒトにやさしい医療を目指して—

---

平成25年度～平成29年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業  
研 究 成 果 報 告 書

平成30年度5月

学校法人 同志社

同志社大学

超音波医科学研究センター

センター長 秋山 いわき

(同志社大学生命医科学部医情報学科)

## 目 次

1. 緒言	4
1. 1 支援事業の概要	5
1. 2 プロジェクトの目的・意義	6
1. 3 研究組織	6
2. プロジェクト計画	9
2. 1 全体の計画	10
2. 2 テーマ別計画	10
2. 2. 1 医療用超音波技術の安全性の確立	10
2. 2. 2 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング	13
2. 2. 3 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発	15
2. 2. 4 生体組織のかたさ測定精度の向上	18
3. 研究成果	21
3. 1 研究成果の概要	21
3. 2 医療用超音波技術の安全性の確立	63
3. 3 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング	136
3. 4 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発	170
3. 5 生体組織のかたさ測定精度の向上	213
4. 自己評価	236
4. 1 実施体制	237
4. 2 研究成果の自己評価	237
4. 3 費用対効果	240
4. 4 研究成果リスト	242
4. 5 若手人材育成	269
5. 外部評価	269
5. 1 外部評価体制	270
5. 2 外部評価結果	271
5. 3 評価結果への対応	295

6. 研究成果の一般公開	..... 297
7. 結言	..... 352

# 1. 緒言

### 1.1. 支援事業の概要

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「超音波を基軸とした新たな医療技術開発の拠点形成—ヒトにやさしい医療を目指して—」は同志社大学超音波医科学研究センターにおいて2013年度から開始し、4年目の研究年度を終えた。本報告書はその研究成果をまとめたものである。今年度は、2016年8月29日に本学京田辺キャンパスで公開シンポジウムを開催した。医用超音波技術の関連企業からの出席者を含めて68名の参加があった。

超音波診断・治療法は被曝がなく、かつ生体作用が低いことから、循環器、消化器、泌尿器、産婦人科、運動器等の幅広い分野で利用されている。本研究プロジェクトでは、超音波を安全に使用できる出力範囲を明らかにし、プロジェクト終了後も継続的に安全性に関わる指針を示す体制を整える。そして、臨床において提供される画像の画質向上を図り、従来から有用な診断情報として認識されている形態的情報に加えて、生体組織のかたさ等の形質的な情報を取得することにより、患者利益の増大を図る。さらに、将来の在宅医療における情報通信技術（ICT）の基盤技術として携帯型超音波イメージングを確立する。

（1）医療用超音波技術の安全性の確立：超音波照射による生体組織への影響は、熱的作用と非熱的作用に分類される。熱的作用は温度上昇によるタンパク質の変性であり、非熱的作用はキャビテーションによる組織損傷である。従来、DNAの損傷の有無は間接的な検証とすることが多かったが、本研究テーマではDNAの二本鎖切断を蛍光顕微鏡で経時的に直接観察する点を特色としている。

（2）超音波による生体組織の熱的特性のイメージング：生体内部の熱的な特性の分布を映像化することによって組織の機能的な生体情報を得ることを目的とする。特に、MRIで撮像された画像から音速の情報を取得して熱的特性分布の精度向上を図るため、高磁場環境下で使用できる超音波プローブを開発する。

（3）生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発：コウモリに代表される、超音波によって環境を知覚する生物は、レーダやソナー等の信号処理アルゴリズムとは異なる特異なものを利用していることが知られている。本研究テーマではこの生物アルゴリズムを超音波イメージングに搭載して、ドプラ血流測定の精度向上と分解能向上を図り、日常生活圏で利用可能な携帯型超音波イメージングシステムの実現を目指すことを特色としている。

(4) 生体組織のかたさ測定精度の向上：医用超音波の分野では生体組織のかたさを shear wave（ずり波）の速度から推定する手法が研究されている。生体内部で shear wave を伝搬させるために、持続時間の長い集束超音波（音響放射力インパルスと呼ばれている）が用いられる。本研究テーマでは、この音響放射力インパルスによる shear wave を安全性に配慮しつつ効率よく発生させる技術を開発する。そして、軟部組織だけではなく骨のような硬組織を含めて生体組織のかたさを測定する超音波技術を開発し、その有効性を総合的に検討することを特色としている。

同志社大学では、平成 20 年に生命医科学研究科生命医科学専攻を立ち上げ、関連の教育および研究を開始した。またその立ち上げ時に多チャンネル fNIRS や 1.5 テスラ fMRI, およびそれらのデータを処理する計算サーバーを導入した。本研究プロジェクトでは、得られた成果をさらに発展させるために、学外からの研究者や関連学会の協力を得ながら研究を推進している。本プロジェクトで得られる成果は、超音波の安全性に関する知見、ヒトにやさしい超音波診断技術を実現するために必要な知見に関わり、これらを集積して新しい医療用超音波技術開発のための研究拠点形成へと結びつける予定である。

## 1.2. プロジェクトの目的・意義

2011 年の福島第一原発の事故を契機として、医療においても安全性の確保が再認識され、特に患者の被曝線量の低減は重要な課題と考えられる。超音波診断・治療法は被曝がなく、かつ生体作用が小さいことから、安全性の高い医療技術として位置づけられ幅広い分野で利用されている。本研究センターでは、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の補助を受けて、超音波を安全に使用するための出力範囲を明らかにするとともに、診断のための精度の高い定量検査手法を新たに確立し、事業終了後も継続的に安全基準を示していく体制を整える。すなわち、超音波を基軸とした新しい診断・治療技術開発の基盤を整備し、本学においてヒトにやさしい医療技術開発の拠点形成を行うことを目的とする。

## 1.3. 研究組織

プロジェクトの研究組織を以下に示す。

テーマ 1 医療における超音波技術の安全性の確立

責任者 同志社大学大学院生命医科学研究科・教授 渡辺 好章

主な研究者

同志社大学大学院生命医科学研究科・教授	吉川 研一
同志社大学大学院理工学研究科・教授	小山 大介
千葉大学フロンティア医工学センター・助教 センター研究員	吉田 憲司
同志社大学大学院生命医科学研究科・教授	剣持 貴弘
同志社大学大学院生命医科学研究科・教授	池川 雅哉
同志社大学大学院生命医科学研究科・教授	秋山 いわき
同志社大学研究開発支援機構・助教	野瀬 啓二
自治医科大学・教授	谷口 信行
立命館大学総合科学技術研究機構・客員教授	吉川 祐子
防衛大学校・助教	塚本 哲
同志社大学 URA センター	廣瀬まゆみ

テーマ2 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング

責任者 同志社大学大学院生命医科学研究科・教授 秋山 いわき

主な研究者

奈良県立医科大学・教授	平井 都始子
産業技術総合研究所・主任研究員	新田 尚隆
京都大学大学院情報学研究科・特定助教 センター研究員	山本 詩子
京都大学大学院医学研究科・教授	藤井 康友

テーマ3 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発

責任者 同志社大学大学院生命医科学研究科・教授 飛龍 志津子

主な研究者

同志社大学生命医科学部・准教授	小林 耕太
同志社大学研究開発支援機構・助教	藤岡 慧明
イタリア・フローレンス大学・教授	Piero Tortoli
京都大学大学院医学研究科・教授	藤井 康友
元同志社大学大学院生命医科学研究科・教授	力丸 裕

## テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の向上

責任者 同志社大学大学院理工学研究科・教授

松川 真美

主な研究者

京都大学大学院医学研究科・教授

椎名 毅

神戸市立工業高等専門学校・准教授

長谷 芳樹

磐田市立総合病院整形外科

山崎 薫

国立明石工業高等専門学校・准教授

細川 篤

センター研究員

同志社大学大学院生命医科学研究科・教授

秋山 いわき



## 2. プロジェクト計画

## 2.1. 全体の研究計画

平成 25 年度：①超音波照射による生体組織内温度・超音波強度測定システムの構築②超音波加温技術と温度上昇測定技術の開発③コウモリの補償行動の解析とその血流計測アルゴリズムの検討④広帯域骨圧電特性の測定とせん断波の生体組織の伝搬特性の数値解析  
 平成 26 年度：①超音波照射による DNA への作用の検討②MRI 画像を用いた音速分布の推定③コウモリの補償行動を搭載した超音波血流計測システムの構築④生体内部におけるせん断波の伝搬特性の実験的解析  
 平成 27 年度：①造影剤投与時の超音波照射の組織への影響検討②生体組織の熱的特性イメージングシステムの開発③血流模擬ファントムによる検証④せん断波による組織の堅さ推定の実験的検討  
 平成 28 年度：①超音波照射による心筋への影響の検討②～④試作システムを用いた動物実験による有効性検討  
 平成 29 年度：①～④平成 25～28 年度に実施した研究成果の総括的検討。各年度末に外部評価委員会による研究成果の評価を行う。

## 2.2. テーマ別研究計画

### 2. 2. 1 医療における超音波技術の安全性の確立

超音波照射による生体組織への影響は熱的作用と非熱的作用に分けられ、それぞれ次のように説明されている。超音波が生体中を伝搬すると、超音波エネルギーは組織で吸収されて熱エネルギーへと変換する。世界超音波医学生物学連合 (WFUMB:World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology) のガイドラインによれば生体中での温度上昇が 4.0℃を超える状態が長時間続くと、生体への影響が無視できなくなると示されている。一方、超音波の音圧が大きくなると、微小なバブルが発生・崩壊するキャビテーションと呼ばれる現象によって組織損傷を引き起こす。キャビテーションは非常に短時間ではあるが大きなエネルギーを発生し、出血を伴う場合がある。現在の基準値である  $MI < 1.9$  は、動物実験等によって安全が確認された値ではなく、これまでの実績と、水中での実験で理論的に予測された値から算出されたものであるにもかかわらず、米国を中心にこの基準値を引き上げようとする動きがある。また、強力な超音波エネルギーで DNA が損傷した例も報告されており、生体側から見た安全性に関する指標を策定する必要性が生じている。また、現在超音波診断では、肝ガンの診断等に造影剤を投与して超音波照射が行われることがある。造影剤は直径数  $\mu\text{m}$  の気体を含むマイクロバブル群であり、これらの存在はキャビテーションを発生させる超音波強度の閾値を低下させ、急激な温度上昇を引き起こす可能性があるため、造影剤投与時の超音波生体作用についても確認する必要がある。このような背景から、超音波照射による生体への影響を動物実験レベルで確認する必要性が増大している。

本研究テーマでは、超音波照射による生体組織への影響を検討するための動物実験のためのシステムを構築し、①キャビテーション発生と温度上昇が DNA へ与える影響についての検討、②造影剤を投与された場合に超音波照射が与える生体組織への影響についての検討を動物実験によって明らかにする。これらの研究を実施することにより、③プロジェクト終了後も継続的に超音波照射による生体安全性に関わる研究環境を整備して、その成果を情報発信していく体制を整える。国内には超音波の生体安全性を専門に研究している研究所等の組織はなく、欧米での研究成果を受け入れている現状がある。

各年度の研究計画は以下の通りである。

#### 【平成 25 年度】

超音波照射による生体組織への安全性を検討するために必要な実験環境を整備する。平成 25 年度は超音波照射中における組織内部での音圧と温度上昇を同一のセンサで測定するシステムを開発する。従来、音圧は圧電素子を用いたハイドロフォン、温度上昇は熱電対が用いられていた。そこで、本研究では光ファイバにブラッグ回折用のグレーティングを施した、ファイバブラッググレーティング (FBG) センサを用いる。FBG は光の特定の波長が反射する性質があり、その波長は、FBG に照射される超音波の強度や温度によって変化する。したがって、光ファイバを組織中に挿入して、FBG 部に超音波を照射すると、超音波の周波数で光の波長が変動すると同時に温度変化によっても変化する。このような波長が変化する光の信号から、光波長で振幅変調された電気信号を生成する。この電気信号には音圧と温度変化によって変調されているが、超音波の周波数は MHz 帯域であり、温度変化は直流から 5 Hz 程度の帯域であるため、周波数フィルタによって分離する。このセンサを用いた動物実験用測定システムを開発する。

#### 【平成 26 年度】

申請者らが開発した一分子ゲノム DNA のその場計測手法を応用し、100 キロ塩基対を越えるサイズの DNA に対する超音波の作用を、定量的に計測する。すでに予備実験により、キャビテーションを引き起こす閾値の出力を越えると、DNA の二本鎖切断が起こり始めること、そして、閾値以下では無損傷となることを確認している（未発表）。さらに、実験をすすめ、ゲノム DNA の存在様式により、損傷の程度がどのように異なるのかを走査型プローブ顕微鏡を用いて明らかにする。これまでに、1 メガ塩基対に一箇所の切断がおこるような低頻度の DNA 損傷は、ガンを誘起するなど生体に重篤な影響をあたえるものと推測されているが、それを定量的に解析する実験手法は存在していなかった。

平成 25 年度に構築した動物実験用測定システムを用いてラットの組織の温度上昇と超音波の音圧、周波数、パルス持続時間、パルス繰り返し時間との関係を調査する

#### 【平成 27 年度】

ラットに造影剤を投与して、超音波強度と温度上昇が与える組織への影響を検討する。実験では、①いずれの処置も行わないコントロール群、②超音波のみを照射した群、③超音波造影剤のみを注射した群、④超音波造影剤の注射後超音波を照射した群とする。実験後 24 時間経過後に肝臓を摘出し、組織標本および電顕標本を作成する。また血液検査項目として、一般的な肝機能とされる、ALP、AST、ALT、LDH 以外に CK、凝固機能について実験前後に検査を行う。光学顕微鏡では、ヘマトキシリンエオジン染色により肝細胞、肝類洞の状況、温熱および機械的力による組織破壊、出血の有無を観察する。電子顕微鏡標本は、細胞膜・核破壊の有無のみでなく、細胞内のミトコンドリアの破壊、細胞内の異常な顆粒の有無も観察する。これまで、ラットの肝に対する実験結果では、超音波造影剤を用いたのち臨床で使用されている強度の超音波を照射すると、光学顕微鏡および電子顕微鏡で、肝の類洞に血小板の凝集が観察されること、さらに肝細胞内に多数の空胞が観察されるなど、条件によっては異常が発生することがあり、ある程度以上肝細胞の破壊がおこれば、肝由来酵素である ALP、AST、ALT、LDH などが上昇すると考えられる。

#### 【平成 28 年度】

ラットに造影剤を投与して、超音波照射による心筋組織への影響を検討する。実験では、心電図と同期を取りながら超音波照射を行う。①いずれの処置も行わないコントロール群、②超音波のみを照射した群、③超音波造影剤のみを注射した群、④超音波造影剤の注射後超音波を照射した群とする。実験後 24 時間経過後に心筋組織を摘出し、組織標本および電顕標本を作成する。温熱および機械的力による組織破壊、出血の有無を観察する。電子顕微鏡標本は、細胞膜・核破壊の有無のみでなく、細胞内のミトコンドリアの破壊、細胞内の異常な顆粒の有無も観察する。超音波照射と同時に心電図を取得することによって不整脈発生についても検討する。

#### 【平成 29 年度】

平成 25～28 年度に実施して得られた研究成果、すなわち、超音波照射による組織の温度上昇、DNA 損傷の定量的な評価、電子顕微鏡による観察、心電図との関係、造影剤の有無との関連をとりまとめて報告書を作成する。そして、日本超音波医学会機器及び安全に関する委員会へ報告する。同委員会では、従来の基準値で対応可能であるかどうか、対応できない場合には、新しい基準値の提言を行うため、連携機関とともに審議を行い、必要

な場合には勧告等を行う予定である。本研究テーマでは、委員会からの要請により、必要に応じて追加実験等や調査を行い、サポートを実施する。

## 2. 2. 2 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング

本研究テーマでは超音波を用いて生体内部の熱的な特性の分布を非侵襲にイメージングすることを目的としている。生体内部における単位体積当たりの熱容量は組織によって異なる値を示し、例えばがん組織は特異な値を示すことが知られている。したがって、超音波を用いて組織の持つ単位体積当たりの熱容量の分布を非侵襲的に映像化することができれば、臨床診断において従来では得ることが難しかった熱的な機能情報を提供できる可能性がある。本研究では、以下のようにしてイメージングを行う。まず、生体内部を生体への影響のない低レベルの超音波で加温する。そのときの組織の温度上昇の時間的変化を測定する。測定された温度上昇曲線を生体熱輸送方程式へ与えることにより、熱的特性の分布を計算によって求める。この映像化システムには、次の3つの要素技術が必要となる。第1の技術は、超音波による生体内部の微小温度の加温技術である。第2の技術は、生体内部の温度上昇を超音波によって非侵襲に計測する技術である。この温度上昇測定は音速の温度依存性を利用するため、加温前の生体内部の音速分布が必要となる。生体内部の音速分布を予め推定することが第3の要素技術となる。超音波の生体への安全性に関する国際的なガイドラインによれば、温度上昇が4℃以下であれば問題ないとされている。そのため、温度上昇計測においては4℃以下の温度上昇を精度良く測定することが重要となる。本研究では、磁気共鳴イメージング(MRI)から音速(絶対値)分布を推定することを検討する。MRIで映像化される画像は、生体組織の水分量を反映した画像であり、音速も水分量によって異なることが知られているため、両者が相関する可能性は高い。また、MRIで撮像される領域と本手法によって映像化しようとする領域を対応づける必要があるため、その点についても検討を行う。これらの要素技術を用いたイメージングシステムを試作し、生体組織模擬ファントムならびに動物実験によって、その有効性を検討する。

各年度の研究計画は以下の通りである。

### 【平成25年度】

本研究は、生体組織の熱的な特性の分布をイメージングすることを目的としている。特に、単位体積当たりの熱容量は組織によって異なる値を示し、例えばがん細胞は特異な値を示すことが知られている。すなわち、生体内部を生体への影響のない微小温度加温し

たときの組織の温度上昇の時間的変化を生体熱輸送方程式へ与えることにより、熱的特性の分布を映像化することができる。この映像化システムには、次の3つの要素技術が必要となる。第1の技術は、超音波による生体内内部の微小温度の加温技術である。第2の技術は、生体内内部の温度上昇を非侵襲に計測する技術である。本研究では、この2つの技術については超音波を用いる。また、超音波によって温度上昇を測定するためには、音速の温度依存性を利用するため、生体内内部の音速分布が必要となる。本研究では、MRIで撮像される画像から音速分布を推定する。これが第3の要素技術となる。平成25年度では、まず第1の技術と第2の技術を開発する。超音波加温については、既に温熱治療（Hyperthermia）において利用されている集束高強度超音波（High Intensity Focused Ultrasound: HIFU）と呼ばれている技術を拡張する。数値計算によって超音波振動子の形状を最適化する。温度測定については、音速の温度依存性を用いて温度上昇を測定するための信号処理手法を開発する。

#### 【平成26年度】

超音波加温技術：平成25年度に設計した加温用超音波振動子を試作して、加温領域の拡張と均一化を目指す。HIFU用超音波振動子は振動面形状の曲率を大きくすることにより、焦点領域を狭めて、腫瘍等を加温凝固治療するために用いられる。本研究では、広い領域を微小温度上昇させるため、曲率を大きくして広い領域を均一に加温する振動子が必要となる。温度測定技術：加温による温度上昇を超音波エコーから推定する信号処理手法を適用した測定システムを試作する。試作した振動子を用いて、音速や熱的特性の均一な生体組織模擬ファントムの超音波加温を行い、そのときのファントム内の温度上昇を試作システムで測定する。測定精度ならびに空間分解能等の特性を実験的に検討する。第3の要素技術であるMRIによる音速推定手法の開発を行う。既存の研究装置であるMRI（日立製 Echelon Vega, 1.5T）で生体組織模擬ファントムを撮像することによって、音速との関係を実験的に調査する。

#### 【平成27年度】

第3の要素技術である、MRIによる音速推定については、平成26年度に導かれたMRI画像のグレースケールと音速値との実験式を用いている。本研究で対象とする消化器領域の各臓器の音速値とMRI画像を対応させる。MRIで撮像されたヒトの腹部の画像から音速分布を作成して、それと同等な音速分布を有するファントムを作成する。

また、超音波イメージングで表示される画像とMRIで撮像された画像との位置関係を対応させる必要があるため、その手法について検討する。生体内内部の特徴的な臓器や器官を

用いる方法，ヒトと超音波プローブの3次元的な位置関係から推定する手法，音響放射力インパルスを用いた組織変位を用いる方法等について実験的検討を繰り返し行い，その2つの画像のマッチングを行うアルゴリズムを開発する．第1技術および第2技術と融合して，生体内部の熱的特性イメージングシステムを試作して，ファントム実験を行ない，その基礎的な特性を測定する．

#### 【平成28年度】

平成27年度に開発したイメージングシステムを用いて，ファントム実験ならびに動物実験を繰り返し行いながら，本研究テーマで開発するイメージングシステムの有効性を検討する．特に，空間分解能，信号対雑音比，測定精度，ダイナミックレンジ等の物理的な特性を明らかにするとともに，画像の再現性や臨床における操作性等を検討することにより，本システムの臨床診断への適用可能性を明らかにする．

#### 【平成29年度】

平成28年度に引き続いて，本研究によって開発した3つの要素技術と新しい熱的な特性の超音波イメージングシステムの有効性を動物実験等によって検討する．開発したシステムが臨床的評価が可能なシステムかどうかの検証・判定を行う．臨床的評価が可能と判定された場合には，平成30年度以降に実施する臨床における具体的な研究の進め方について検討する．

### 2. 2. 3 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発

超音波イメージングは生体内部の情報を安全かつ簡便に取得できる技術であることから，将来の在宅医療等における基盤医療技術のひとつとして位置づけられる．最近では各社から携帯型の超音波診断装置が販売されているが，操作性や価格の点で各家庭で利用できるまでには至っていない．特に，超音波イメージングの特徴である血流分布のイメージングにおいては，信号処理が複雑となるため画像形成の計算コストが大きく，十分な画質の確保を前提とした装置の小型化ならびに低価格化を難しいものになっている．一方，申請者らは，これまでにコウモリの様々な動態行動計測を通じて，コウモリが既存のセンシング技術とは異なる，生物独自のユニークな計測アルゴリズムを有していることを多数見出している．例えば，コウモリの周波数や音圧に対する補償行動はそのひとつとして挙げられる．コウモリはエコーの微小な周波数変化を検知するため，ある限られた周波数帯域に対する聴取感度が非常に高い，いわゆる”狭帯域フィルタ”を構成している．補償行動とは，飛行中のコウモリが，ドップラー効果により変化するエコーが常にこの帯域

に収束するように，送信側の周波数をコントロールする行動を言う．送信信号を一定にし，受信系を広帯域にすることでターゲットの情報を得る従来の超音波イメージングとは，逆の発想をコウモリは有していることがわかる．本研究では，上述のようなコウモリの補償行動のアルゴリズムのように，受波信号に対する信号処理の負荷を低減して，送波信号の制御と連携した生物補償アルゴリズムを採用することにより，十分な画質を確保した装置の小型化と低価格化を実現することを目的とする．また，本研究では，同時にまだ解明されていないコウモリの補償行動を実験によって明らかにし，それを超音波イメージングへ応用することによって信号対雑音比の向上や速度測定精度の向上を目指す．開発したアルゴリズムは，オープンプラットフォームの研究用超音波イメージングシステムに搭載して，血流模擬ファントムを用いた実験ならびに動物実験によってその有効性を検討する．

各年度の研究計画は以下の通りである．

#### 【平成25年度】

本研究では，フローレンス大学で開発されたオープンプラットフォームの研究用超音波イメージングシステムにコウモリの補償行動を基本とした血流計測アルゴリズムを搭載する．本システムは送波信号も任意に設定できることを特徴としている．生体内部からの超音波エコーは生体組織の周波数依存減衰によって深部に進むに従って減衰を大きく受け，中心周波数が低周波側へシフトする．したがって，新しいアルゴリズムでは，血流を測定しようとする領域の位置によって，送波する超音波の中心周波数や帯域幅を最適化させる必要がある．血流模擬ファントムを用いて，本手法の信号対雑音費の改善，測定精度を検討する．

一方，コウモリの補償行動計測については，モーションキャプチャ装置を導入した，新しい計測システムの構築を行う．これまでに確認されているコウモリの周波数と音圧に見られる補償行動のほか，時間や空間情報取得に対する補償行動の有無の可能性を探る．具体的には，コウモリの飛行動態をモーションキャプチャ装置で計測し，同時に送信パルスの時間長やビーム幅の変化を，音響計測装置にて計測する．またコウモリに届くエコーも，テレメトリ音響計測装置に計測を行い，コウモリがエコー情報に応じて時間長やビーム幅，またスキャン方向をどのようにコントロールするのか実験的に検討をすすめる．

#### 【平成26年度】



平成 25 年度に構築した実験システムと血流模擬ファントムを用いて、コウモリの音圧および周波数の補償行動を模擬した血流測定アルゴリズムを検討し、信号対雑音比の改善すると同時に、測定精度の改善を図る。

前年に引き続き、飛行実験を進める。また構築した動態音響計測システムに連動する、新規の音響プレイバックシステムを構築する（エコーロケーション中のコウモリの送信パルス計測し、任意の信号処理を加えた疑似エコーをリアルタイムに再生する装置）。行動実験で得た補償行動に関する仮説を具体的かつ定量的に検証する手段として、リアルタイムに疑似エコーをプレイバック装置からコウモリに提示し、その際のコウモリの反応（飛行動態および送信パルスの音響特性）を分析する。プレイバック実験を飛行中のコウモリに対して実施することを試みる。またエネルギー消費や信号解析の負荷にも影響するパルスの送信頻度やタイミングについても実験により分析を行い、補償行動が受信感度を一定にする点のみならず、センシングに要するエネルギーの点からも優位であるという可能性にも着目し、検討を進めていく。

#### 【平成 27 年度】

平成 26 年度の研究成果を踏まえて、コウモリの補償行動アルゴリズムを用いた血流測定アルゴリズムを血流分布イメージングへと拡張し、その有効性を実験的に検討するために、2次元の血流分布を映像化する実験システムを構築する。

コウモリの行動計測については、前年度に引き続き、各種条件下における飛行実験を実施し、補償行動に関する知見獲得及びその検証を進めていく。また、コウモリの優れたエコー情報分析に関して、上記の行動実験のほか、コウモリの聴覚末梢における音響情報処理機構を生理学的アプローチにより検討する。具体的には、エコーロケーション中のコウモリからの蝸牛マイクロホン電位や加算電位の計測を行い、音響情報から生体情報への変換初期過程に見られるコウモリ特有の信号処理機構の解明を図る。さらに、飛行中のコウモリよりこれらの生理データの取得を図るため、テレメトリ技術の改良も合わせて進めていく。

#### 【平成 28 年度】

平成 27 年度に構築した超音波血流分布イメージングシステムを用いて動物実験を行い、信号対雑音比の向上、周波数測定精度の向上、空間分解能の向上について、新しいイメージングアルゴリズムの有効性を検討する。特に、平成 25 年度から 27 年度に実施したエコーロケーション中のコウモリの実験結果から得られた信号処理機構を新しいイメージングアルゴリズムに導入する。

飛行中のコウモリからの聴覚生理データの取得に向けて、引き続き装置技術の開発および実験を行う。モーションキャプチャ装置とこれらの生理実験を連動することで、音響、動態、生理学的側面からの、コウモリの超音波センシング機構を明らかにしていく。コウモリの聴覚抹消で見出される音響信号処理の様式を解析的に実現する手段を検討し、これまでの行動実験で得られた補償行動に関する様々な知見を、信号処理アルゴリズムとして実機に応用する。

#### 【平成29年度】

平成25～28年度に実施したコウモリの行動実験で得られた知見を新しいイメージングアルゴリズムに導入した血流分布イメージングシステムを構築して、従来のイメージングシステムと比較検討する。比較項目としては、信号対雑音比、周波数測定精度、空間分解能を挙げられる。またコウモリの行動学的、神経生理学的実験結果の総合的な検討を進めることで、生物の超音波利用技術や信号処理アルゴリズムに関する有用性をまとめていく。今後の工学応用に期待される新しいシーズを見出し、引き続き、様々な環境下での音響行動観測実験を進めていく。

#### 2. 2. 4 生体組織のかたさ測定精度の向上

本研究テーマは、超音波応用技術を利用した生体組織の「かたさ」測定について、

(1) **硬組織の堅さ**と(2) **軟組織の硬さ**に分けて実施する。以下、それぞれについて述べる。

(1) 現在、整形外科においては、骨粗鬆症診断のための「**超音波骨計測法**」ならびに骨折手術後の治癒を促進する「**超音波骨折治療法**」が注目されている。それぞれにおける、骨のかたさ(弾性)測定の意義は次のように考えられる。①骨粗鬆症の早期発見のためには、安全で簡便な集団検診用の診断法の確立が求められる。その点で、超音波骨計測法(Quantitative Ultrasound: QUS)は、被曝がなく、X線法より可搬性に優れ、比較的安価であるため、スクリーニングに適している。そこで、精度の高い超音波による骨のかたさ測定技術の開発を行う。②骨折治療に使用されているMHz域の超音波照射は臨床レベルでの効果が認められているが、軟骨組織から仮骨形成、そして骨再生へと至るメカニズムにおける超音波の役割についてはまだ解明されていない。本研究では、このような骨再生メカニズムの基礎的検討として、高周波域における骨の電気機械変換特性(圧電特性)を評価する。これらの検討から応力センシングデバイスとしての骨の性能と、超音波照射に基づく骨中の電氣的・機械的刺激のメカニズムを明らかにする。

(2) 最近, 超音波診断の分野では *shear wave*(ずり波, せん断波)を用いた生体組織の硬さ測定法が実用化され, びまん性肝疾患診断等における有用性が検討されている. この手法は, 横波である *shear wave* の伝搬速度が組織のずり弾性率と関係していることを利用するもので, ずり弾性率は組織を触った感触に近い硬さの情報を有していると考えられている. したがって, 肝繊維化の診断や腫瘍の良悪性の診断に有用な情報を提供すると期待されている. そこで, 本研究では生体組織中での *shear wave* 伝搬を解析し, 伝搬速度分布を精度良く測定する技術を開発する.

各年度の研究計画は以下の通りである.

【平成25年度】

(1) **硬組織の硬さ測定**: 海綿骨は異方性が高く, 骨梁配向と音波伝搬方向の向きによっては, 縦波音波の二波分離が見られる. この二波分離の伝搬特性の変化によって骨梁構造の推測が可能となる. このコンセプトに基づき同志社大学と共同研究先企業の研究成果が臨床用橈骨計測装置として市販されている. この装置の高精度化を念頭に骨梁配向方向と音波の伝搬方向(音軸)のずれや, 骨梁配向による2波伝搬メカニズムの詳細な検討を行う.

(2) **軟組織の硬さ測定**: 生体組織中で *shear wave* を発生させ, その伝搬の様子を観測する超音波診断装置(Supersonic Imagine社 Aixplorer)を用いた実験システムを構築する. ファントムを用いた実験結果と数値計算による結果を対比して, 臨床で観察されているアーチファクト等について検討を行う.

【平成26年度】

(1) **硬組織**: 平成25年度の研究を基に, 新たに骨中の圧電効果の確認と定量的評価を行う. ウシの皮質骨部から薄片状試料を研磨・作成し, 比較のために試料の微細構造, ハイドロキシアパタイトの配向性, 超音波伝搬速度などの基礎物性を計測する. その際に, 試料を切り出した皮質骨の部位と各種物性の関連を明確に把握する. 特に医療用超音波トランスデューサや, 非接触で高周波の短パルス超音波を励起可能なパルスレーザを用いて, 骨梁構造を推定する手法について実験的に検討する. レーザを用いるメリットは, 将来的に海綿骨に近い関節部位等へ内視鏡的に照射することが可能である点と, 照射領域の大きさを制御できることなどである.

(2) **軟組織**: 平成25年度に構築した音響放射力インパルス発生システムと *shear wave* 検出する超音波送受信システムを用いて, 生体組織模擬ファントムの *shear wave* 解析を行う. 効率よく音響放射力インパルスを発生させるためのパルスシーケンスについ

て検討する。さらに、*shear wave* 検出効率を向上させるために、超音波ビームフォーミングの方法を検討する。

【平成 27 年度】

(1) **硬組織**：平成 26 年度に実施した実験結果と解析結果から得られた伝搬速度や音響インピーダンス等の基礎物性量を用いて、超音波照射時の生体中の音波伝搬と骨内への音波伝搬に関するコンピュータシミュレーションを実行する。骨中超音波伝搬の FDTD プログラムを改良するとともに、骨折部位を含むデジタル人体モデル（皮膚や骨組織の 3 次元モデル）を開発する。

(2) **軟組織**：平成 26 年度に実施したファントム実験の結果と、組織の不均一性を考慮したシミュレーション解析により、生体組織中の *shear wave* の複雑な伝搬特性を解析する。さらに、*shear wave* の伝搬で生じる局所的な組織変位分布の経時的变化から、*shear wave* の伝搬速度を求め、軟組織の硬さ分布を推定するためのアルゴリズムを開発する。

【平成 28 年度】

(1) **硬組織**：これまでの研究成果をもとに、骨折部位に応じて最適な超音波照射システムの構築を検討する。特に FDTD に圧電シミュレーションを組み込んで、超音波伝搬により生じる骨の応力誘起電位の分布を推定し、その結果と超音波音場を考慮した照射システムの検討を行う。

(2) **軟組織**：平成 27 年度に開発したアルゴリズムを実装した *shear wave* 硬さ分布測定システムを構築する。ファントム実験や動物の肝臓等の組織を用いた実験によってこのシステムの硬さ測定精度、分解能、信号対雑音比等の特性を明らかにする。従来の装置に比べて 10% 以上の測定精度の向上を目指す。

【平成 29 年度】

平成 28 年度までの研究成果が臨床で応用可能かどうかを検証・判定する。検証にあたっては、医学系研究者、特に日本超音波医学会認定専門医のサポートを得る予定である。

また、企業などと協力して、これまでの研究成果を用いた新規システムの実用化の可能性を検討する。その際には実用化で重要となる市場調査や、本技術の将来性・発展度を含めた総合的な検討を行い、それらをベースに平成 30 年度以降の新たな研究開発方針を決定する。

### 3. 研究成果

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

**平成25年度～平成29年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」  
研究成果報告書概要**

1 学校法人名 同志社                      2 大学名 同志社大学

3 研究組織名 超音波医科学研究センター

4 プロジェクト所在地 京都府京田辺市多々羅都谷1-3

5 研究プロジェクト名 超音波を基軸とした新たな医療技術開発の拠点形成  
ーヒトにやさしい医療を目指してー

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
秋山 いわき	生命医科学研究科	教授

8 プロジェクト参加研究者数 21 名

9 該当審査区分 理工・情報        生物・医歯        人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
秋山 いわき	生命医科学研究科・教授	超音波による加温技術および温度上昇測定技術の開発	研究の取りまとめ、テーマ2: 生体組織の熱的特性のイメージングの開発
渡辺 好章	生命医科学研究科・教授	造影剤投与時の超音波による組織損傷の計測	テーマ1: 超音波の生体安全性の確立
吉川 研一	生命医科学研究科・教授	超音波によるゲノム DNA 損傷の計測	テーマ1: 超音波の生体安全性の確立
小山 大介	理工学部・准教授	光 FBG ファイバセンサによる超音波と温度の分離計測	テーマ1: 超音波の生体安全性の確立
飛龍 志津子	生命医科学部・准教授	コウモリの補償行動を用いた超音波イメージングアルゴリズムの開発	テーマ3: 高画質超音波血流イメージング技術の確立
力丸 裕	生命医科学研究科・教授	コウモリの補償行動を用いた超音波イメージングアルゴリズムの開発	テーマ3: 高画質超音波血流イメージング技術の確立
小林 耕太	生命医科学研究科・助教	コウモリの補償行動を用いた超音波イメージングアルゴリズムの開発	テーマ3: 高画質超音波血流イメージング技術の確立

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

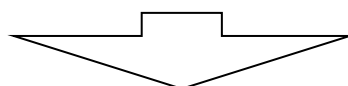
松川 真美	理工学研究科・教授	骨組織のかたさ測定技術の開発	テーマ4: 骨質計測技術の確立
(共同研究機関等)			
平井 都始子	奈良県立医科大学・准教授	超音波による生体組織の熱的特性の評価	テーマ2: 生体組織の熱的特性のイメージングの開発
新田 尚隆	産業技術総合研究所・主任研究員	MRIによる音速分布の推定	テーマ2: 生体組織の熱的特性のイメージングの開発
Piero Tortoli	フローレンス大学・教授	ドプラーイメージングシステムの開発	テーマ3: 生物アルゴリズムを搭載した超音波イメージングの開発
椎名 毅	京都大学・教授	軟組織のかたさ測定技術の向上	テーマ4: 軟組織のかたさ測定
長谷 芳樹	神戸市立工業高等専門学校・准教授	超音波による骨組織伝搬のシミュレーション	テーマ4: 骨質計測技術の確立

## &lt;研究者の変更状況(研究代表者を含む)&gt;

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期: 平成25年 4月 1日)



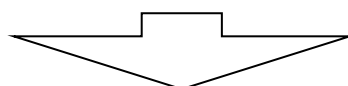
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	生命医科学部・助教	山本 詩子	テーマ2: MRI を用いた実験の計画および実施

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
コウモリの補償行動を用いた超音波イメージングアルゴリズムの開発	生命医科学部・准教授	飛龍 志津子	テーマ3: 高画質超音波血流イメージング技術の確立

(変更の時期: 平成25年 10月 28日)



法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

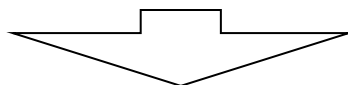
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
京都大学医学部・教授	京都大学医学部・教授	藤井 康友	テーマ3: 高画質超音波血流イメージング技術の確立

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 26 年 9 月 13 日)



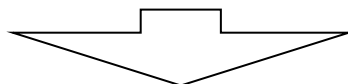
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
生命医科学部・准教授	生命医科学部・准教授	飛龍 志津子	テーマ3: 高画質超音波血流イメージング技術の確立

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 26 年 10 月 1 日)



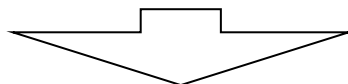
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
磐田市立総合病院・副院長	磐田市立総合病院・副院長	山崎 薫	テーマ4: 超音波による骨評価を整形外科の立場から検討

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 27 年 2 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
千葉大学フロンティア医工学センター・助教	千葉大学フロンティア医工学センター・助教	吉田 憲司	テーマ1: 超音波による生体作用の検討

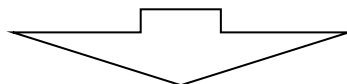


法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



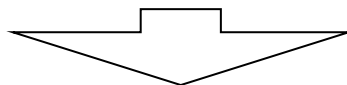
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
明石工業高等専門学校 電気情報工学科:准教授	明石工業高等専門学校 電気情報工学科:准教授	細川 篤	テーマ4:骨中の音波伝搬シミュレーション技術開発

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
コウモリの補償行動を用いた超音波イメージングアルゴリズムの開発	生命医科学研究科:教授	カ丸 裕	テーマ3:高画質超音波血流イメージング技術の確立

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
同志社大学 高等研究教育機構・特定任用助手	同志社大学 研究開発推進機構・助手	藤岡 慧明	テーマ3:高画質超音波血流イメージング技術の確立
生命医科学部・助教	京都大学大学院情報学研究科・特定助教	山本 詩子	テーマ2:MRI を用いた実験の計画および実施

## 11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

## (1)研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

研究目的・意義:超音波診断・治療法は被曝がなく、かつ生体作用が小さいことから、安全性の高い医療技術として位置づけられ幅広い分野で利用されている。本研究は超音波を安全に使用するための出力範囲を明らかにするとともに、診断のための精度の高い定量検査手法や携帯型のイメージング技術を新たに確立し、プロジェクト終了後も継続的に安全基準を示していく体制を整えることを目的とする。すなわち、超音波を基軸とした新しい診断・治療技術開発の基盤を整備し、同志社大学におけるヒトにやさしい医療技術開発の拠点形成を行う。

計画の概要:本研究プロジェクトでは、超音波を基軸としたヒトにやさしい医療技術を目指して、次の4つのテーマに分かれて研究を実施している。1. 医療用超音波技術の安全性の確立:2. 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング:3. 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発:4. 生体組織のかたさ測定精度の向上

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

## (2) 研究組織

- 1) 研究代表者: 秋山いわき 4つの研究グループを統括し、進捗状況の確認、公開シンポジウムの主催、自己評価委員会の取りまとめ、外部評価委員会との連携
- 2) 各研究者の役割分担
- テーマ1: 医療用超音波技術の安全性の確立  
 テーマ責任者: 渡辺好章(テーマの取りまとめ)  
 学内研究員: 吉川研一(DNA 二重鎖切断)、池川雅哉(タンパク質代謝)、小山大介(超音波照射赤血球損傷)、野瀬啓二(DNA 二重鎖切断)  
 学外研究員: 吉田憲司(千葉大、遺伝子変化)、谷口信行(自治医大、ウサギ心臓照射実験)
- テーマ2: 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング  
 テーマ責任者: 秋山いわき(テーマのとりまとめ)  
 学外研究員: 山本詩子(京都大、MRI 撮像)、平井都始子(奈良県立医大、臨床からの知見)、新田尚隆(産業技術総合研究所、温度上昇シミュレーション)
- テーマ3: 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発  
 テーマ責任者: 飛龍志津子(テーマのとりまとめ)  
 学内研究員: 小林耕太(生物補償行動実験)、藤岡慧明(生物補償行動実験)、力丸裕(生物補償行動実験)  
 学外研究員: 藤井康友(京都大、臨床からの知見)、Piero Tortoli(University of Florence, Italy、装置の提供)
- テーマ4: 生体組織のかたさ測定精度の向上  
 テーマ責任者: 松川真美(テーマのとりまとめ)  
 学外研究員: 椎名毅(京都大、エラストグラフィ)、山崎薫(磐田市立総合病院、臨床からの知見)、長谷芳樹(神戸市立工業高専、シミュレーション)、細川篤(明石工業高専、2波伝搬現象)
- 3) プロジェクトに参加する研究者の人数: 21
- 4) 大学院生、PD 及び RA の人数・活用状況: 大学院生総数: 68名、PD: 2名
- 5) 研究チーム間の連携状況: 超音波医科学研究センターを設置し、各テーマの研究情報を共有。毎年1回シンポジウムを開催
- 6) 研究支援体制 超音波医科学研究センターとして支援。医情報学科 MRI オペレータによる技術支援
- 7) 共同研究機関等との連携状況: 京都大学大学院医学研究科と共同研究契約締結。同志社大学大学院学生の京都大学への派遣、イタリア・フローレンス大学情報工学科 Piero Tortoli 教授による超音波イメージング装置の開発と提供、奈良県立医科大学平井都始子准教授による医情報学科特別講義 A における講演

## (3) 研究施設・設備等

- 同志社大学医心館 使用総面積 1,270m<sup>2</sup> 使用者数10名  
 同志社大学有徳館西 使用総面積 7,863m<sup>2</sup> 使用者数2名  
 同志社大学訪知館 使用総面積 100m<sup>2</sup> 使用者数4名
- 研究設備
- 平成 25 年度: 研究用超音波イメージングシステム 900 時間、超音波診断装置 900 時間  
 平成 26 年度: 生体試料解析 AFM システム 4000 時間、パルスレーザー一式 900 時間  
 平成 27 年度: 高磁場環境超音波イメージングシステム 500 時間

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

#### テーマ1 医療用超音波技術の安全性の確立

- 1) ブラッグ回折光ファイバセンサー(FBG: Fiber Bragg Grating)を用いた温度と超音波音圧の同時分離計測について、超音波周波数 1-10MHz、音圧 6MPa まで、6℃までの温度上昇を測定する手法を考案し、その有効性を実験的に示した。\*6
- 2) ウサギ心臓を用いた MI1.8 以上の条件下における超音波照射実験において、造影剤の持続静注下で不整脈が誘発されることを報告してきた。新しい超音波照射システムでは、B モード画像を観察しながらこれまでより精密に照射対象をしぼってできるようになった。これまでの実験では、MI 値 1.8 の造影剤単回静注では不整脈が誘発されることはなかったが、本実験では、MI 値 1.8 以下でも造影剤単回静注で不整脈が誘発された。照射部位は刺激伝導系を考慮し 3 箇所に分けたが、部位により不整脈波形が変化することを明らかにした。また、外的刺激に対して被刺激性の高い T 波の頂点前後の受攻期をターゲットに照射を行い、タイミングによって不整脈誘発に差がないことを報告してきたが、新システムの使用により照射部位と照射タイミングに関して、更に詳細な検討が可能になると考えられた。\*8
- 3) 超音波照射による DNA 二重鎖切断に切断の閾値が存在し、ガンマ線や光誘起活性種などの他の DNA 損傷源にはない特徴をもつことを明らかにしてきた。ミキシングの機械刺激によっても、DNA が二重鎖切断を受けることが明らかとなり、回転速度を調整することで、二重鎖切断を低減することができることを見出した。超音波による DNA 二重鎖切断メカニズムを明確に特徴付けるもので、今後の医学・医療分野における超音波装置開発および安全指標作成に極めて重要な知見となるものである。\*4
- 4) 世代のサイクルが短く、多産という特徴を有するメダカを検討対象として設定し、課題として遺伝子およびタンパクの評価プロトコルの確立をあげた。超音波の遺伝的影響を網羅的解析するための DNA マイクロアレイを実施し、遺伝子解析に対する相補的なデータをタンパク質もしくは代謝レベルで確認することを目指した。今年度は、タンパク質解析法の最適化および信頼性の確認を行った上で、AHCY B-like という分子に対する超音波照射の影響を確認した。代謝レベルでの影響を検討する手法としてイメージング質量分析を候補技術として選定し、メダカを対象にした評価プロトコルの確立、および一例として胆汁酸の組織内分布の可視化を実施した。遺伝子、タンパクレベルで評価対象分子を選定し、イメージング質量分析において関連分子の組織内分布を可視化することで代謝レベルでの作用を評価できることが期待される。\*2
- 5) 細胞培養環境下における超音波振動が細胞分裂に与える影響および超音波による細胞培養環境制御を応用したパターンニング技術について検討した。特に HeLa 細胞の培養制御技術について、細胞増殖がディッシュ上に励振される振動分布のみならず、培養液中の音場分布にも依存することがわかり、その培養メカニズムを明らかにすることができた。\*1

#### テーマ2 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング

- 1) 超音波で加温し、超音波で音速変化を測定する実験システムを構築し、臨床で適用するための条件であった、測定時間 1 秒以下、温度上昇 1.5 度以下、測定誤差 10% 以下で測定することができた。\*1
- 2) MRI と超音波を同時撮像するマルチモダリティ・イメージング・システムを構築した。このシステムを用いて、下腿部の筋肉と脂肪の音速を in vivo 測定を行い、測定値の変動が 10% 以下で測定した。また、MRI で計測された音速分布の情報をを用いて超音波の画質補正を行った。画質改善の効果を確認した。しかし、腹部における音速測定や画質改善を行うことができなかった。この原因は MRI の撮像時間の長さ起因するもので、呼吸や拍

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

動による生体内部の組織運動による位置ずれを解決する必要がある。この解決はMRI本体の改善が必要であるため、プロジェクト期間に実現することができなかった。\*2

### テーマ3 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発

- 1) コウモリの超音波を模擬し、FM 信号を用いた補償アルゴリズムの有用性の検討を、水中実験を通じて実施した。その結果、FM 信号によって計測されるドプラ周波数の期待値が上昇することが確認できた。一方で、任意波形を用いたドプラ周波数の計測システム構築に時間を要したこともあり、より詳細な検討や分析に十分着手でいなかったことは反省点として挙げられる。コウモリの生物ソナー行動をヒントに、目標であった超音波診断装置への応用展開としては、一定の成果があったと考えている。\*4
- 2) ノイズ環境下でコウモリがどのような適応行動を示すのか、群飛行による音響計測と、音響プレイバックによる実験を実施した。前者は、信号の混信を回避するために個々のコウモリが自分の超音波の周波数をわずかにシフトさせることを見出すことができた。またプレイバック実験では、音圧を調査することで、基本周波数と第2高調波成分の音圧比をノイズ状況に応じて、調整していることもわかった。\*1

### テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の向上

- 1) 日本で1台しか稼働していないHR pQCT 装置を用いて、比較的広い範囲の橈骨画像の取得に成功したことは非常に大きい意味がある。今後は、このデータを用いて、複雑な形状の橈骨皮質骨の音波伝搬現象をシミュレーションで解析し、臨床計測に生かしていく予定である。また、海綿骨についてはこれまで行っていなかった散乱現象に着目し、その概要を把握した。これまで我々のグループが先導的に研究を進めてきた2波現象と比して、計測で得られる情報量は少ないことがわかったが、現在日本国内で8000台以上稼働している踵骨装置にそのまま組み込み可能な技術であり、今後はより適切な散乱パラメータの検討も有用と考える。また、海綿骨に圧電性が確認されたのは、世界でも初めてであり、骨の物性解明に向けて大きな一歩となった。\*1,4
- 2) 超音波 Shear Wave Elastography における符号化 push pulse 法の理論的な解析とともに、実際の超音波診断用のプローブを用いて shear wave の計測と画像化が可能なシステムとして構築した。また、それを用いたファントム実験により、パルス圧縮による低音圧でも高 SN が画像再構成や、同時照射による高速化が可能なことを検証することで、今後、診断用装置として実用化が可能なことを実証することができた。\*10

#### <優れた成果が上がった点>

超音波は放射線による診断技術に比べて比較的安全と考えられていたが、最近では生体への影響が懸念されるイメージング・診断技術が臨床で用いられるようになってきた。本プロジェクトでは、動物実験や DNA を用いた実験によって生体への影響が明らかとなり、その安全性を確保できる範囲内で従来の診断精度を向上させる技術を開発した。以下にその詳細をテーマ別に記載する。

### テーマ1 医療用超音波技術の安全性の確立

- 1) 超音波照射による DNA 二重鎖切断は音圧依存性があり閾値が存在し、1段階の切断反応であることを示した。一方、 $\gamma$ 線では切断の閾値が存在しない。また、光励起によって生成する活性酵素による切断では、閾値は存在しないが、1本鎖切断が2回起こることによって二重鎖切断が引き起こされることを見出した。このことから、超音波診断法は閾値以下の音圧で使用していれば安全であることを示している。一方、放射線や光励起では閾値がないので、低いエネルギーでも安全ではなく照射時間を含めたリスクを見積もる必要

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

がある。\*2

- 2) ウサギ心臓を用いた超音波照射実験によって、超音波造影剤(マイクロバブル)投与後においては、安全基準であるMI1.9以下でもパルス持続時間が1ms以上の場合には期外収縮を発生することを明らかにした。\*2

### テーマ2 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング

- 1) 1秒以下の超音波照射によって加温した牛肝臓等の生体組織の温度上昇 1℃の範囲内で、超音波パルスエコー法によって生体組織の熱物性特性を精度約10%以下で測定した。\*1
- 2) 1.5TのMRIのRFコイル内に設置できる超音波プローブを開発し、MRIと同時撮像可能な超音波イメージングシステムを構築した。このシステムによって生体内部の音速を誤差率10%以下でin vivoで測定できることを示した。\*1

### テーマ3 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発

- 1) 信号の混信を回避するために個々のコウモリが自分の超音波の周波数をわずかにシフトさせることを見出すことができた。

### テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の向上

- 1) MHz帯での超音波による骨組織の圧電特性を見出した。\*4
- 2) 肝臓等の軟部組織の検査を目的として開発された符号化プッシュパルスを用いたせん断波による弾性イメージングシステムを構築した。その有効性をファントム実験によって示した。\*10

## <課題となった点>

### 全体総括

超音波の生体への影響については熱的作用と非熱的作用が中心であるが、それ以外の遺伝的な作用がある可能性を示した。今後は再現性や発生メカニズムを解明する必要がある。また、熱的作用を積極的に診断に用いる手法を開発したが、臨床への応用のためには温度上昇のモニタリングが重要である。今後は開発した手法の臨床への応用が重要であると考える。

以下、テーマ別に詳細に述べる。

テーマ1 造影剤投与後の心臓超音波照射については、期外収縮誘発のメカニズム解明が今後重要なテーマである。メダカ胚超音波照射実験による結果からタンパク質の変化が見られたため、今後再現性を確認することが重要である。

テーマ2 超音波加温による生体組織の熱特性測定技術の臨床応用への見通しをつけたが、温度上昇等の安全性を確保した上での適用方法が重要な課題である。

テーマ3 基礎的な実験によって提案手法の有効性を確認できたので、実際のドプラ血流計測への適用が重要である。

テーマ4 新しい手法の臨床への適用が重要である。

## <自己評価の実施結果と対応状況>

### 全体総括

最終年度において本事業による研究成果を総括し、自己評価を行った。表1は各年度における評価と最終年度における総合評価を各テーマ毎に実施した結果をまとめたものである。このような結果から示される達成度はA:期待通りの成果である。そのように判断した理由は以下の通りである。本研究プロジェクトの目的は、超音波を基軸とした新しい診断・治療技術開発の基盤を整備し、同志社大学におけるヒトにやさしい医療技術開発の拠点形成を行う点である。本研究の成果は、安全な超音波の出力範囲を明確に示し、その安全性の範囲内で

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

従来の診断精度向上を期待できる技術を開発したことにより、医療技術開発の知見やノウハウを蓄積できたことである。これは当初目標とした点と一致する。

表1 各年度における自己評価

年度	テーマ1	テーマ2	テーマ3	テーマ4
2013	b), a), b)	b), b)	b)	a), b)
2014	b), a), b)	b), b)	b)	a), a)
2015	b), a), b), a)	b), c)	b)	a), a)
2016	b), a), b)	b), b)	b)	a), a)
2017	A+, A, A, A-	A, A-	A	A, A+

#### 評価

2013～2016 年度 a) 当初計画以上に進展している, b) 概ね順調に進展している, c) やや遅れている, d) 遅れている

2017 年度は達成度評価 A+期待以上の成果があった, A 期待どおりの成果があった, A-期待どおりの成果があったが一部に遅れが認められた, B 十分ではなかったが一応の成果があった, C 十分な成果があったとは言い難い。

表2 各年度における研究費の予算配分リスト(千円)

年度	全体	テーマ1	テーマ2	テーマ3	テーマ4
2013	30,000	8,800	8,000	10,200	3,000
2014	30,000	8,800	7,000	10,200	4,000
2015	30,000	9,800	7,400	6,800	6,000
2016	40,000	12,000	9,600	12,000	6,400
2017	40,000	20,000	10,000	3,000	7,000

2014 年度はテーマ4の進捗が順調であったため、増額した。2015 年度はテーマ4の進捗が順調であったため増額した。テーマ3の進捗がやや遅れたため減額した。2016 年度はテーマ3でPDを1名雇用したため増額した。テーマ1の進捗が順調であったため増額した。テーマ2の進捗が遅れたがMRI関連の費用が必要であったため増額した。2017 年度はテーマ1でPDを1名雇用したため、増額した。テーマ2の進捗が回復したため、またMRI関連費用が必要であったため増額した。テーマ4の進捗が順調であったため増額した。テーマ3の進捗がやや遅れたため減額した。

#### <外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

外部評価委員会は5名で構成され、体制の詳細は「15」に記した。

#### 全体総括

各評価者の全体への評価は表3に示した。また、コメントを以下に示す。

評価者 A 本グループは、同志社大学の生命医科学研究科の多数の研究者を中心に組織し、その中の多様な分野の研究者が良く連携し、当初の研究目標に向かって、5年間大変独創的な成果を挙げてきたことが分かります。素晴らしい研究チームが立ち上がったと思います。今後のさらなる進展に期待したいと思います。

評価者 B 独自の視点の研究も多く、超音波医療技術に拠点として順調に成果を積み上げ

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

た。臨床的な視点での成果の整理があると、よりわかりやすい。

評価者 C それぞれのテーマで充実した研究成果が上がり、将来的なあるいは直近の医療応用へのヒントが数多く提供された。大学院生ら若手人材の育成も進んだ。生体安全性を含む超音波医工学研究の拠点として、今後も活発な研究活動と人材育成が継続されることを期待する。

評価者 D 全ての研究は臨床への発展的応用を考慮し遂行されている

評価者 E 世界をリードする優れた研究ばかりだと思います。

表3 達成度評価

評価者	A	B	C	D	E
1) 目標や目的が達成されたかどうか					
テーマ1	A	A	A	A	A
テーマ2	A	A	B	B	A
テーマ3	A	B	B	B	A
テーマ4	A	A	A	A	A
2) 研究の成果の「質」・「独創性」・「先進性」・「新規性」・「メリット」					
テーマ1	A	A	A	A	A
テーマ2	A	A	A	A	A
テーマ3	A	A	A	A	A
テーマ4	A	A	A	A	A
3) 将来を十分に見据えた「インパクト」					
テーマ1	A	B	A	A	A
テーマ2	A	A	A	A	A
テーマ3	A	A	B	B	A
テーマ4	A	A	A	A	A
4) 将来的な展開への「波及効果」					
テーマ1	A	A	A	A	A
テーマ2	A	B	A	A	A
テーマ3	A	A	B	B	A
テーマ4	A	A	A	A	A
5) 総合評価					
テーマ1	A	A	A	A	A
テーマ2	A	A	A	A	A
テーマ3	A	A	B	B	A
テーマ4	A	A	A	A	A
全体	A	A	A	A	A

達成度の評価 A-B-C-D(Aが高評価、Dが低評価)

各年度における評価項目は、1)学外参加者との連携、2)若手人材育成、3)費用対効果、4)公開シンポジウム、5)研究の進捗、各テーマの進捗、6)総合評価 である。各項目は4:順調に進んでいる、3:進んでいる、2:遅れている、1:かなり遅れている、の4段階で評価し、意見を記載いただいた。表3に、各年度の評価結果の平均点を示す。

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

表4 2013～2016 年度の外部評価結果

年度	1)	2)	3)	4)	5)全体	5)各テーマ				6)
						1	2	3	4	
2013	4.0	3.6	3.0	-	3.6	3.6	3.6	3.4	3.8	3.6
2014	4.0	4.0	3.0	3.75	3.8	3.6	3.6	3.4	3.8	3.8
2015	3.8	4.0	3.6	3.8	3.8	4.0	3.2	3.4	3.8	3.8
2016	3.8	4.0	3.6	-	3.8	3.8	3.4	3.2	3.8	3.6

2013 および 2016 年度は4)公開シンポジウムについての評価を実施しなかった。  
各テーマに対する研究に関する指摘事項は、翌年度に検討して修正した。各年度における対応状況を以下に示す。

#### 2017 年度

- (1)日本超音波医学会第91回学術集会(2018年6月8-10日神戸国際会議場)にて本プロジェクトの成果を報告するシンポジウムを開催することとなった。
- (2)研究業績の一覧を作成し、本報告書に記載した。
- (3)テーマ1の安全性に関する研究成果については日本超音波医学会機器及び安全に関する委員会へ報告する。また、世界超音波医学生物学連合(World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology)安全委員会(Safety Committee)についても報告を検討する。
- (4)2017年度の間報報告として、2017年8月23日の京田辺校地で開催することとした。奈良県立医科大学平井都始子教授による招待講演、富山大学大学院教授長谷川英之教授による招待講演、そして大学院学生によるポスター発表を実施することとした。
- (5)最終成果報告会を2018年3月4日(日)同志社大学今出川校地良心館にて一般公開とすることとした。

#### 2016 年度

- (1)関わった若手研究者とその研究テーマ(成果)を表にまとめて一覧にすることも、本事業をアピールする上では検討頂きたい。また、こうした研究を通じて、どのような人材を育成するか(課題に果敢に挑戦する気概を育むなど)も明らかにしてはどうか。

報告書にリストを記した。どのような人材を育成するかについては引き続き検討することとした。

- (2)医療への貢献を全員が共通認識をもってそのためになにができるかを常に考えることが重要

本プロジェクトで開発する技術はヒトに優しい医療を目指している。QOLを考慮すること、超音波の非侵襲性、安全性について8月に開催する公開シンポジウムで再確認し、各テーマで明確化することとした。

- (3)学術雑誌への論文を報告書で掲載する件  
著作権の関係もあるが、できる限り掲載することとした。

- (4)さらに多く集まれる場所で公開されると良い

2018年3月に今出川キャンパスで最終成果報告会を開催することとした。また、日本超音波医学会で研究成果を報告する機会を求めていくこととした。

- (5)収支計算書についてまとめたものが必要

収支計算書をテーマ毎にまとめたものを報告書第4章に掲載した。

- (6)研究の臨床的意義を理解するには、臨床現場の関係者ともっと積極的にコミュニケーション



法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

ンを図る必要があると思います。

臨床医とのコミュニケーションを図る点を各テーマで再確認し、8月の公開シンポジウムでは奈良県立医大平井都始子教授に臨床における超音波診断について講演をお願いした。

## 2015 年度

### (1)各テーマについてのミッションの明確化

研究計画を再確認し、各テーマで明確化することとした。特に、テーマ1は多方面から安全性の検討を行っているため、DNA への影響、細胞への影響(温度上昇を含む)、胚(メダカ卵)への影響と分類した

### (2)若手人材育成の明確化

基本的には超音波医科学分野の研究者、技術者の育成を目標としているが、次年度に助教を1名雇用して超音波医科学研究を担う人材として育成することとした。引き続き、大学院博士前期課程、学生の発表にも重点を置き、民間企業等で活躍する技術者の育成についても尽力していく。

### (3)費用の提示方法の明確化

各テーマの費目別の決算書を年度別報告書に追加した。

### (4)学術論文数の目標

研究費として5年間 170,000,000 円の設備費として 75,000,000 円、合計 245,000,000 円である。10,000,000 円で論文数1本を目安とすると、24.5本となる。この数値を目標とする。

### (5)細胞レベルでの超音波照射による影響の評価

自治医科大学谷口教授に参画いただき、ウサギを用いた動物実験を行い、検討を開始した。メダカ胚を用いたタンパク質への影響についても検討を開始した。

## 2014 年度

B 委員から自己評価についての具体性が欠けるとのご指摘をいただいたので、2014 年度の自己評価については各テーマ毎に実施し、その結果を 2015 年度予算配分に反映させた。

E 委員から「整形外科医の意見を参考にする必要がある」とのご指摘をいただいたので、テーマ4の研究者として、磐田市立総合病院整形外科山崎薫医師のご参加をいただいた。

## <研究期間終了後の展望>

### テーマ1

- 1) ウサギ心臓に対する超音波照射による実験と通して、不整脈発生の解明を科学研究費基盤研究(B)の補助によって実施する。
- 2) 遺伝子欠損 p53 メダカを用いてマトリックス支援レーザー脱離イオン化法による質量分析イメージングによるプロテオーム解析を科学研究費基盤研究(C)の補助によって実施する。

### テーマ2

- 1) 超音波加温による生体組織の熱物性特性測定とイメージングによって各領域における腫瘍の良悪性鑑別診断への適用を検討する。
- 2) MR 高磁場環境下同時撮像超音波イメージングによって肝・胆・膵や甲状腺、乳腺、心臓の組織性状診断を中心に臨床診断への応用を検討する。

テーマ3 血流速度測定精度向上のための送信超音波パルスの最適化とイメージング装置への搭載。生体への適用

テーマ4 骨中超音波2波伝搬現象の解明と、二波分離手法の高速化。軟骨の圧電性の測定。動脈壁の弾性評価手法の臨床への適用可能性の検討

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

<研究成果の副次的効果>

**全体総括**

本事業の研究成果から、公益社団法人日本超音波医学会において Shear Wave Elastography 利用時における「音響放射力インパルスの安全性について」という勧告を学会公式ホームページ\*に公開した。

**テーマ1** 超音波の安全性評価についての研究成果を公益社団法人日本超音波医学会機器及び安全に関する委員会において定期的に報告した。その結果、

**テーマ2** リコー株式会社中央研究所と2015年に共同研究を行い、特許出願を行った。

**テーマ3** テーマ責任者の飛龍志津子教授が第14回日本学術振興会賞(2018.2.7)を受賞した。

**テーマ4** 椎名毅教授が「組織性状・機能情報の新規イメージング技術の先駆的研究と超音波エラストグラフィの開発」で平成29年度中谷賞大賞(2018.2.16)を受賞した。

\* [https://www.jsom.or.jp/committee/uesc/pdf/ARFI\\_Safety.pdf](https://www.jsom.or.jp/committee/uesc/pdf/ARFI_Safety.pdf)

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1)超音波の生体作用 (2)生体組織の熱的特性 (3)生物の補償行動  
 (4)せん断波エラストグラフィ(5)骨の圧電特性 (6)キャビテーション  
 (7)骨中二波伝搬現象 (8)音響放射力

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付すこと。

<雑誌論文>

**テーマ1**

[1] \*5 K. Tani, K. Fujiwara, D. Koyama, "Adhesive cell patterning technique using ultrasound vibrations," *Ultrasound in Medicine and Biology*, (submitted)

[2] \*4 R. Kubota, Y. Yamashita, T. Kenmotsu, Y. Yoshikawa, K. Yoshida, Y. Watanabe, T. Imanaka, K. Yoshikawa, "Double-Strand Breaks in Genome-Sized DNA Caused by Ultrasound," *ChemPhysChem*, Vol.18, pp.959-964, 2017.

[3] M. Noda, Y. Ma, Y. Yoshikawa, T. Imanaka, T. Mori, M. Furuta, T. Tsuruyama, K. Yoshikawa, "A single-molecule assessment of the protective effect of DMSO against DNA double-strand breaks induced by photo- and  $\gamma$ -ray-irradiation, and freezing", *Scientific Reports*, 7, 8557, pp1-8, 2017.

[4] T. Mori, Y. Yoshikawa, K. Yoshikawa, "放射線が引き起こすゲノム DNA 二本鎖切断の可視化と定量化: DNA 凝縮と放射線耐性", *放射線生物研究 (Radiation Biology Research Communications)*, 52, pp.239-253, 2017.

[5] K. Tani, M. Imura, D. Koyama, Y. Watanabe, Quantitative evaluation of hemolysis on bovine red blood cells caused by acoustic cavitation under pulsed ultrasound, *Acoust. Sci. & Tech.*, Vol. 38 (2017) No. 3, pp.161-164

[6] \*1 Keisuke Imade, Takashi Kageyama, Daisuke Koyama, Yoshiaki Watanabe, Kentaro Nakamura, Iwaki Akiyama, "Measurement of sound pressure and temperature in tissue-mimicking material using an optical fiber Bragg grating sensor", *Journal of Medical Ultrasonics*, Vol.43, Issue 4, pp 473-479, 2016

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

[7] Noriya Takakayama, Yasunao Ishiguro, Nobuyuki Taniguchi, Kazuki Akai, Hideki Sasanuma, Yoshikazu Yasuda, Naotaka Nitta, Iwaki Akiyama, “The effect of ultrasound with acoustic radiation force on rabbit lung tissue: a preliminary study”. J Med Ultrasonics vol43, pp.481–485, 2016

[8] \*2 Yasunao Ishiguro, Naotaka Nitta, Nobuyuki Taniguchi, Kazuki Akai, Noriya Takakayama, Hideki Sasanuma, Yukiyo Ogata, Yoshikazu Yasuda, Iwaki Akiyama, Ultrasound exposure (mechanical index 1.8) with acoustic radiation force impulse evokes extrasystolic waves in rabbit heart under concomitant administration of an ultrasound contrast agent. J Med Ultrasonics vol43, pp3–7, 2016.

[9] N.Nitta, Y. Ishiguro, H. Sasanuma, N. Taniguchi, I. Akiyama, Experimental System for In-Situ Measurement of Temperature Rise in Animal Tissue under Exposure to Acoustic Radiation Force Impulse, J Med Ultrasonics, vol.42, pp39–46, 2015

[10] Y. Ishiguro, H. Sasanuma, N. Nitta, N. Taniguchi, Y. Ogata, Y. Yasuda, I. Akiyama, The arrhythmogenic effect of ultrasonic exposure with acoustic radiation force (ARF) impulse on the rabbit heart with ultrasound contrast agent; perfluorobutane J Med Ultrasonics, vol.42, pp47–50, 2015

[11] K. Y. Ma, N. Ogawa, Y. Yoshikawa, T. Mori, T. Imanaka, Y. Watanabe, K. Yoshikawa, “Protective effect of ascorbic acid against double-strand breaks in giant DNA: Marked differences among the damage induced by photo-irradiation, gamma-rays and ultrasound”, Chemical Physics Letters, 638, pp. 205–209, 2015.

[12] K. Yoshida, N. Ogawa, Y. Kagawa, H. Tabata, Y. Watanabe, T. Kenmotsu, Y. Yoshikawa, K. Yoshikawa, “Effect of low-frequency ultrasound on double-strand breaks in giant DNA molecules, Applied Physics Letters, 103, 063705/pp. 1–3, (2013).

## テーマ2

[1] \*1 Yukako Tsujimoto, Mai Morimoto, Naotaka Nitta, Iwaki Akiyama, Ultrasonic measurement of sound velocity fluctuations in biological tissue due to ultrasonic heating and estimation of thermo-physical properties, Journal of Medical Ultrasonics, (submitted)

## テーマ3

[1] \*2 E. Takahashi, K. Hyomoto, H. Riquimaroux, Y. Watanabe, T. Ohta and S.Hiryu, “Adaptive changes in echolocation sounds by Pipistrellus abramus in response to artificial jamming sounds”, Journal of Experimental Biology, Vol. 217, pp.2885–2891, 2014.

## テーマ4

[1] \*1 S. Mori, T. Makino, D.Koyama, S.Takayanagi, T.Yanagitani, M.Matsukawa, Ultrasonically induced electrical potentials in demineralized bovine cortical bone, AIP Advances, Vol.8, p.045007, 2018

[2] K. Hirata, T. Kubota, D. Koyama, S. Takayanagi, M. Matsukawa, Fabrication of oriented hydroxyapatite film by RF magnetron sputtering, AIP Advances, Vol. 7, art.no. 085219, 2017.

[3] K. Takano, Y. Nagatani, M. Matsukawa, Simulation study of axial ultrasound transmission in heterogeneous cortical bone model, Jpn. J. Appl. Phys., Vol. 56, No. 7S1, art.no. 07JF29, 2017.

[4] \*1 S. Matsukawa, T. Makino, S. Mori, D. Koyama, S. Takayanagi, K. Mizuno, T. Yanagitani, M. Matsukawa, Effect of anisotropy on stress-induced electrical potentials in bovine bone using ultrasound irradiation, Appl. Phys. Lett., Vol. 110, No. 14, art. no.143701, 2017.

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

- [5] A. Hosokawa, Observations of experimental and numerical waveforms of piezoelectric signals generated in bovine cancellous bone by ultrasound waves, Jpn. J. Appl. Phys., Accepted.
- [6] A. Hosokawa, Structural dependence of piezoelectric signal in cancellous bone at an ultrasound frequency, Proc. Mtgs. Acoust. Vol. 32, 32, 020001, 2017.
- [7] A. Hosokawa, Investigation of piezoelectric anisotropy of bovine cortical bone at an ultrasound frequency by coupling an experiment and a simulation, J. Acoust. Soc. Am., Vol. 142, No. 2, pp. EL184–EL189, 2017.
- [8] T. Hata, Y. Nagatani, K. Takano, M. Matsukawa, Simulation study of axial ultrasonic wave propagation in heterogeneous bovine cortical bone, J. Acoust. Soc. Am., Vol. 140, No. 5, pp. 3710–3717 (2016)
- [9] T. Hachiken, S. Nakanishi, M. Matsukawa, Effect of medullary cavity in cancellous bone on two-wave phenomenon, Jpn. J. Appl. Phys., Vol. 55, No. 7S1, pp. 07KF16–1–5 (2016)
- [10] \*2J. Jang, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, T. Shiina, “Study on the application of shear-wave elastography to thin-layered median and tubular structure: Finite-element analysis and experiment verification,” Jap. J. of Applied Physics, Vol. 55, pp. 07KF08–1–8, 2016
- [11] T. Kitazaki, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, “Shear wavelength estimation based on inverse filtering and multiple-point shear wave generation,” Jap. J. of Applied Physics, Vol. 55, pp. 07KF10–1–6, 2016 2016
- [12] H. Taki, Y. Nagatani, M. Matsukawa, K. Mizuno, T. Sato, “Fast characterization of two ultrasound longitudinal waves in cancellous bone using an adaptive beamforming technique”, J. Acoust. Soc. Am., Vol.137, No. 4, pp. 1683–1692 (2015)
- [13] I. Mano, K. Horii, M. Matsukawa, T. Otani, “Two-wave propagation in in vitro swine distal ulna”, Jpn. J. Appl. Phys., Vol. 54, No. 7S1, pp. 07HF02 (2015)
- [14] I. Mano, K. Horii, H. Hagino, T. Miki, M. Matsukawa, T. Otani, “Estimation of in vivo cortical bone thickness using ultrasonic waves”, J. Med. Ultrasonics, Vol. 42, No. 3, pp.315–322 (2015)
- [15] S. Kawasaki, R. Ueda, A. Hasegawa, A. Fujita, T. Mihata, M. Matsukawa, M. Neo, “Ultrasonic wave properties of human bone marrow in the femur and tibia”, J. Acoust. Soc. Am., Vol. 138, No. 1, pp. EL83–EL87 (2015)
- [16] A. M. Groopman, J. I. Katz, M. R. Holland, F. Fujita, M. Matsukawa, K. Mizuno, K. A. Wear, J. G. Mille, “Conventional, Bayesian, and Modified Prony’s methods for characterizing fast and slow waves in equine cancellous bone”, J. Acoust. Soc. Am., Vol. 138, No. 2, pp. 594–604 (2015)
- [17] C. Liu, T. Tang, F. Xu, D. Ta, M. Matsukawa, B. Hu, W. Wang, “Signal of interest selection standard for ultrasonic backscatter in cancellous bone evaluation”, Ultrasound in Med. & Biol., Vol.41, No.10, pp. 2714–2721 (2015)
- [18] Y. Imoto, R. Tsubota, M. Kawabe, M. Saito, K. Marumo, M. Matsukawa, “Effects of abnormal collagen crosslinks on hypersonic longitudinal wave velocity in bovine cortical bone”, Glycative Stress Research, Vol.2, No.3, pp.101–103 (2015)
- [19] H. Tsuneda, S. Matsukawa, S. Takayanagi, K. Mizuno, T. Yanagitani, M. Matsukawa, Effects of microstructure and water on the electrical potentials in bone induced by ultrasound irradiation, Appl. Phys. Lett., Vol. 106, p. 073704 (2015).
- [20] A. Hosokawa, “Numerical simulation of piezoelectric effect of bone under ultrasound irradiation,” Jpn. J. Appl. Phys., vol.54, pp. 07HF06–1–07HF06–7, 2015.

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

- [21] A. Hosokawa, “Numerical analysis of ultrasound backscattered waves in cancellous bone using a finite-difference time-domain method: Isolation of the backscattered waves from various ranges of bone depths,” IEEE Trans. Ferroelectr. Freq. Control, vol.62, no.2, pp. 1201–1210, 2015.
- [22] T.Shiina, “Ultrasound elastography: Development of novel technologies and standardization,” Jpn. J. Appl. Physics. vol. 53, pp. 07KA02–1~7,2014.
- [23] T. Umemoto, E. Ueno, T. Matsumura, M.Yamakawa, H. Bando, T. Mitake and T. Shiina, “Ex Vivo and In Vivo Assessment of The Non-Linearity of Elasticity Properties of Breast Tissues for Quantitative Strain Elastography,” Ultrasound in Medicine and Biology vol. 40, no.8, pp. 1755–1768, 2014.
- [24] 椎名 毅, “超音波エラストグラフィの研究開発の現状・動向,” Medical Imaging Technology, vol. 32, no. 2, pp. 63–68, 2014.
- [25] Y. Nagatani, K. Mizuno, M. Matsukawa, “Two-wave behavior under various conditions of transition area from cancellous bone to cortical bone”, Ultrasonics, Vol. 54, No. 5, pp.1245–1250 (2014).
- [26] M. Matsukawa, R. Tsubota, M. Kawabe, K. Fukui, “Application of a micro-Brillouin scattering technique to characterize bone in the GHz range”, Ultrasonics, Vol. 54, No. 5, pp.1155–1161 (2014).
- [27] I. Mano, K. Horii, F. Fujita, Y. Nagatani, M. Matsukawa, T. Otani, “Influence of the circumferential wave on the fast and slow wave propagation in small distal radius bone, Jpn”. J. Appl. Phys., Vol. 53, No. 7S, pp. 07KF07–1–3 (2014).
- [28] K. Wear, Y. Nagatani, K. Mizuno, M. Matsukawa, “Fast and slow wave detection in bovine cancellous bone in vitro using bandlimited deconvolution and Prony’s method”, J. Acoust. Soc. Am., Vol.136(4), pp. 2015–2024 (2014).
- [29] F.Fujita, K.Mizuno, M.Matsukawa, “An experimental study on the ultrasonic wave propagation in cancellous bone: Waveform changes during propagation”, Journal of the acoustical society of America, Vol.134, pp.4775–4781, 2013.

## &lt;図書&gt;

該当無し

## &lt;学会発表&gt;

## テーマ1

- [1] (Invited) Kenichi Yoshikawa, How to Bridge the Gap between Life and Matter, Italy meets Asia: Scientific Venue in Kyoto 2017 (Nov. 11, 2017), Kyoto, Japan.
- [2] (Invited) Kenichi Yoshikawa, Playing with Crowding: Creation of Cell-Mimicking Structure & Function, First International Symposium on Chemistry for Multimolecular Crowding Biosystems (CMCB2017) (Dec. 12–13, 2017), Kobe, Japan.
- [3] (Invited) Kenichi Yoshikawa, Emergence of Cell-Like Structure & Function under Crowding Condition, International Conference: The Origin of Life (May 29–30, 2017), Tokyo, Japan.
- [4] E. Matsumoto, K. Kawanabe, K. Yoshida, I. Akiyama, M. Hirose, M. Ikegawa, Y. Watanabe, “Proteomic analysis of developmental effect on medaka embryo exposed by ultrasound”, Proc. 2017 International Congress on Ultrasonics, 2017
- [5] (Invited) I. Akiyama, W. Takano, K. Rifu, N. Takayama, H. Sasanuma and N. Taniguchi, “Effect on Rabbit Heart Exposure to Ultrasound with Long Pulse Duration” International Congress on Ultrasonics (ICU), December 18 –20, Honolulu Hawaii, USA, 2017
- [6] W. Takano, M. Furuya, C. Okamoto, H. Ichikawa, I. Akiyama, “The promotion of muscle synthesis of skeletal muscle cell exposed to ultrasound”, International Congress on Ultrasonics (ICU), December 18 –20, Honolulu Hawaii, USA, 2017
- [7] H. Sasanuma, N. Takayama, K. Rifu, W. Takano, Y. Ishiguro, N. Taniguchi, A. Kawarai Lefor and I. Akiyama, “The Effect of Ultrasound with Acoustic Radiation Force Impulse on the Lung: A Preliminary Study in

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

- Rabbits”, International Congress on Ultrasonics (ICU), December 18 –20, Honolulu Hawaii, USA, 2017
- [8] M. Noda, Y. Yoshikawa, T. Imanaka, T. Mori, M. Furuta, T. Kenmotsu, T. Tsuruyama, K. Yoshikawa, “Protective effect of DMSO on DNA double-strand break among different lesions: gamma-ray, photo-induced active oxygen and freezing”, The American Society for Cell Biology, San Francisco, USA, 2016.
- [9] K. Tani, M. Imura, D. Koyama, Y. Watanabe, Quantitative evaluation of hemolysis induced by pulsed ultrasound exposure, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.11)
- [10] K. Imade, D. Koyama, I. Akiyama, Simultaneous measurement of sound pressure and temperature of tissue mimicking material by an optical fiber Brag grating sensor, Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting (2015.5)
- [11] K. Akai, Y. Ishiguro, N. Nitta, H. Sasanuma, N. Taniguchi, I. Akiyama, “On the thermal effect in biological tissues exposed to ultrasound of longer pulse duration after administration of contrast agents”, IEEE International Ultrasonics Symposium, 2015
- [12] (Invited) Iwaki Akiyama, “Safety of Medical Ultrasound”, Asian Symposium on Advanced Ultrasound Technology, Taipei, Taiwan, 2015
- [13] R. Kubota, N. Ogawa, Y. Kagawa, Y. Yoshikawa, Y. Watanabe, T. Kenmotsu, T. Mori, T. Imanaka, K. Yoshikawa, “Double-strand breaks caused by ultrasound and gamma-ray in a genome size DNA evaluated through single-molecule observation: Marked decrease of lesion on its compact state”, International Workshop on Polyelectrolytes in Chemistry, Biology and Technology at NTU, Singapore, January, 2015.
- [14] (Invited) Iwaki Akiyama, “Biological effects of tissue exposed to ultrasound with acoustic radiation force”, The 11th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, 2014.
- [15] Y. Ma, Y. Yoshikawa, K. Yoshikawa, T. Mori, T. Imanaka, “Protective Effect of Ascorbic Acid on Double-strand Breaks of Giant DNA induced by photo- and gamma-irradiation.”, 8th IUPAP International Conference on Biological Physics, Beijing, China, June, 2014.
- [16] Notaka Nitta, Yasunao Ishiguro, Hideki Sasanuma, Nobuyuki Taniguchi, Iwaki Akiyama, Proceedings of IEEE International Ultrasonics Symposium, pp. 1175–1178, 2014
- [17] T. Kageyama, D. Koyama, I. Akiyama, “Multipoint measurement of sound pressure and temperature in biological tissues by using optical fiber sensors”, 166th Meeting of the Acoustical Society of America, (2013.12)
- 国内学会
- [18] (依頼講演)利府数馬, 笹沼英紀, 高山法也, 高野わかかな, 石黒保直, 小形幸代, 秋山いわき, 谷口信行, 造影剤投与後の音響放射力インパルスを伴う超音波照射による期外収縮の誘発, 日本超音波医学会第91回学術集会, (2018.6)
- [19] (依頼講演)高山法也, 笹沼英紀, 利府数馬, 高野わかかな, 石黒保直, 秋山いわき, 谷口信行, 音響放射力インパルスが肺に及ぼす影響—ウサギを用いた動物実験—, 日本超音波医学会第91回学術集会, (2018.6)
- [20] (依頼講演)池川雅哉, 松本恵李那, 吉田憲司, 秋山いわき, 廣瀬まゆみ, 渡辺好章, 超音波照射によるメダカ胚のプロテオーム解析, 日本超音波医学会第91回学術集会, 2018.6
- [21] 谷健太郎, 藤原滉二, 小山大介, 超音波振動を用いた接着細胞のパターニング技術電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [22] 藤原滉二, 谷健太郎, 小山大介, 超音波振動を用いた細胞パターニング, 日本音響学会 2018 年春季研究発表会 (2018.3)
- [23] 阪口裕暉, 松本恵李那, 辻雄大, 池川雅哉, 秋山いわき, 中邨智之, 廣瀬まゆみ, 渡辺好章, “生体影響解析システムとしてのメダカのおミクス解析”, 第 23 回 Hindgut Club Japan シンポジウム, 2017.
- [24] 山下 悠介, 吉田 憲司, 渡辺 好章, 秋山 いわき, 剣持 貴弘, 吉川 研一, 吉川 祐子, “MHz 帯超音波照射に伴う巨大 DNA 分子の二重鎖切断の音圧依存性,” 日本音響学会・春季研究発表会論文集, 1–9–21, pp.31, 2017.
- [25] 松本恵李那, 吉田憲司, 秋山いわき, 廣瀬まゆみ, 池川雅哉, 渡辺好章, “超音波照射されたメダカ胚のプロテオーム解析”, 平成 29 年度第 2 回アコースティックイメージング研究会, 2017
- [26] 高山法也, 笹沼英紀, 利府数馬, 高野わかかな, 新田尚隆, 石黒保直, 秋山いわき, 谷口信行, 音響放射力インパルスが肺に及ぼす影響—ウサギを用いた動物実験, 日本超音波医学会第90回学術集会, (2017.5)
- [27] 谷健太郎, 小山大介, 渡辺好章, 超音波振動を用いたHeLa細胞の培養制御, 日本組織培養学会第90回大会 (2017.7)
- [28] 谷健太郎, 小山大介, 培養ディッシュの超音波振動を用いた細胞培養の制御, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (2017.12)

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

- [29] (依頼講演)石黒保直, 新田尚隆, 赤井一輝, 高野わかな, 高山法也, 小杉幸代, 笹沼英紀, 安田是和, 谷口信行, 秋山いわき, 音響放射カインパルス (ARFI) を伴う超音波と期外収縮, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 2016.5
- [30] (依頼講演)新田尚隆, 石黒保直, 赤井一輝, 笹沼英紀, 谷口信行, 高野わかな, 秋山いわき, 音響放射力を伴う超音波による生体組織の温度上昇, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 2016.5
- [31] 山田健人, 阪口裕暉, 松本恵李那, 吉田憲司, 殿山泰弘, 廣瀬まゆみ, 秋山いわき, 渡辺好章, “音響キャビテーションに伴うメダカ胚への影響,” 日本音響学会・春季研究発表会講演論文集, 1-Q-28, pp. 55, 2016
- [32] Y. Ma, Y. Yoshikawa, K. Sadakane, T. Kenmotsu, K. Yoshikawa, “Phase transition of genomic DNA molecules in solutions with different concentration of propanol”, 第 54 回日本生物物理学会大会, つくば, 2016.
- [33] 松尾晃佑, 秋山いわき, “FBG センサによる MHz 超音波音圧計測”, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 2016
- [34] 野田雅美, 吉川祐子, 森利明, 古田雅一, 鶴山竜昭, 吉川研一, “Protective effect of DMSO against DNA double-strand break among different lesions:  $\gamma$ ray, photo-induced active oxygen and freezing”, 第 39 回日本分子生物学会, 横浜, 2016.
- [35] 谷健太郎, 居村真人, 小山大介, 渡辺好章, パルス超音波照射による溶血に造影剤が与える影響, 日本超音波医学会第 89 回学術集会 (2016.5)
- [36] 今出圭亮, 松尾晃佑, 小山大介, 秋山いわき, ファイバブラッググレーティング (FBG) センサを用いた超音波音圧と温度の同時計測, 第 56 回光波センシング技術研究会講演会, 2015
- [37] Yue Ma, N. Ogawa, Y. Yoshikawa, T. Mori, T. Imanaka, K. Yoshikawa, “Protect Effects of Ascorbic Acid against Double-strand Breaks in Giant DNA Molecules: Comparison among the Damages”, 日本生物物理学会第 53 回年会, 2015.
- [38] R. Kubota, Y. Yamashita, Y. Kagawa, Y. Yoshikawa, Y. Watanabe, T. Kenmotsu, T. Imanaka, K. Yoshikawa, “Pulsing stimuli of ultrasound causes larger damage on DNA than its CW mode: Single DNA observation on double-strand breaks”, 日本生物物理学会第 53 回年会, 2015.
- [39] Yue Ma, “Protective Effect of Ascorbic Acid against Double-strand Breaks in Giant DNA”, 第 148 回ビタミン C 研究委員会, 2015.
- [40] (招待講演) K. Yoshikawa, “Double-Strand Break in Genomic DNA: Is ultrasound safe enough?” 超音波研究会, 2015 (京都).
- [41] Y. Ma, Y. Yoshikawa, T. Mori, T. Imanaka, K. Yoshikawa, “Protective Effect of Ascorbic Acid on Double-strand Breaks of Giant DNA induced by photo- and gamma-irradiation”, Biophysical Society 52th Annual Meeting, September, 2014 (札幌).
- [42] R. Kubota, N. Ogawa, Y. Kagawa, Y. Yoshikawa, Y. Watanabe, T. Kenmotsu, T. Mori, T. Imanaka, K. Yoshikawa, “Comparison of the damages by gamma-ray and ultrasound to cause double-strand breaks of DNA with the attention of the effect on its higher-order structure”, Biophysical Society 52th Annual Meeting, September, 2014 (札幌)
- [43] 野田雅美, 吉川祐子, 今中忠行, 吉川研一, “DNA 二本鎖切断の DMSO による保護作用: 直接観察による定量的計測”, 第 37 回分子生物学会, November, 2014 (神戸)
- [44] 今出圭亮, 陰山誉, 小山大介, 秋山いわき, “光ファイバセンサを用いた超音波・温度の同時多点計測”, 日本音響学会 2014 年春季研究発表会, 1333-1334, 2014
- [45] 上田優都, 山田健人, 吉田憲司, 殿山泰弘, 清水信義, 渡辺好章, “超音波照射がメダカに与える影響の検討,” 2014 年第 61 回応用物理学会春季学術講演会, 18p-F5-14, 2014.
- [46] 山田健人, 上田優都, 吉田憲司, 殿山泰弘, 清水信義, 渡辺好章, “低周波超音波により引き起こされたメダカ胚における卵黄球の収縮と出血,” 第 52 回日本生物物理学会年会, p. S103, 2014.
- [47] 陰山誉, 小山大介, 秋山いわき, 光ファイバセンサを用いた超音波と温度変化の分離測定, 電子情報通信学会超音波研究会, 東北大学, 2013
- [48] 石黒保直, 新田尚隆, 笹沼英紀, 安田是和, 秋山いわき, 谷口信行. 超音波造影剤投与下のウサギ心臓における音響放射カインパルス (ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse) の心電図波形に与える影響についての検討; 日本超音波医学会 基礎技術研究会資料, p51-54, 2013.

## テーマ 2

- [1] \*2 Ken Inagaki, Shinpei Arai, Iwaki Akiyama, “Development of simultaneous ultrasonic imaging system under high magnetic fields of MRI”, 40th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Honolulu, HI, 2018

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

- [2] (Invited) Iwaki Akiyama, “Simultaneous Ultrasonic Imaging under Magnetic Resonance Imaging”, 13th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, 2018.5
- [3] Iwaki Akiyama, Yukako Tsujimoto, Measurement of thermal properties of the biological tissues by ultrasonic heating, Artimino Conference 2017 on Medical Ultrasound Technology, June 11–14, 2017
- [4] M. Morimoto, Y. Tsujimoto, I. Akiyama, Proposal of Ultrasonic Imaging of thermophysical property distribution in vivo by ultrasonic heating, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.12)
- [5] M. Sugiyama, H. Kanayama, I. Akiyama, Measurement of volumetric heat capacity of biological tissues heated by ultrasound exposure, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.12)
- [6] Akihisa Morita, Mai Morimoto, Yoshiaki Watanabe, Iwaki Akiyama: Measurement of temperature rise of tissue heating by ultrasonic pulse-echo method, 11th Congress of Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Kuala Lumpur, Malaysia (2014.10)
- [7] Utako Yamamoto and Tomoyuki Hiroyasu, “Fiber tractography based on curvature and torsion for fibers crossing area,” Proceedings of Neuroscience 2013, San Diego, USA, 2013.

#### 国内学会

- [8] (依頼講演)秋山いわき, MRと超音波のマルチモダリティイメージング, 日本超音波医学会第91回学術集会, (2018.6)
- [9] 辻本祐加子, 森本 舞, 新田尚隆, 秋山いわき, 超音波加温による生体組織の熱物性の超音波測定, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, (2017.5)
- [10] 金山寛明, 杉山真璃子, 新田尚隆, 秋山いわき, 超音波加温による生体組織の体積熱容量の測定, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, (2017.5)
- [11] 稲垣拳, 小南成史, 秋山いわき, 生体内部の音速分布を考慮した超音波イメージング –超音波とMRの同時撮像による音速分布の推定とその補正–, 日本音響学会 2017 年春季研究発表会 (2017.3)
- [12] 新井慎平, 森泉裕貴, 小南成史, 稲垣拳, 二矢川和也, 秋山いわき, MR 高磁場環境下で行う超音波イメージングの開発, 第 56 回生体医工学会大会(2017.5)
- [13] 小南成史, 稲垣拳, 秋山いわき, MR で撮像された画像情報を用いた超音波イメージングの歪み補正, 日本超音波医学会第 43 回関西地方会学術集会 (2016.10)
- [14] 森泉裕貴, 新井慎平, 二矢川和也, 秋山いわき, MRI で撮像された画像情報を用いる超音波イメージング –高磁場対応超音波プローブの試作–, 日本超音波医学会第 43 回関西地方会学術集会 (2016.10)
- [15] 三原伸公, 秋山いわき, 渡辺好章, MRI の画像情報を用いた生体組織の音速推定について –T1・T2 値と音速の関係–, 日本超音波医学会 第 42 回関西地方会学術集会 (2015.9)
- [16] 森本舞, 森田晟央, 渡辺好章, 秋山いわき, 超音波パルスエコー方式による生体内部の温度上昇分布のイメージング, 日本超音波医学会第 88 会学術集会 (2015.5)
- [17] 杉山真璃子, 清水冠太郎, 渡辺好章, 秋山いわき, 超音波加温による生体組織の体積熱容量の測定法, 日本超音波医学会第 88 会学術集会 (2015.5)
- [18] 三原伸公, 高杉一等, 渡辺好章, 秋山いわき, 音速分布を考慮した超音波イメージング –MRI の T1・T2 値による音速の推定–, 2015 年電子情報通信学会総合大会 (2015.3)
- [19] 五島僚太郎, 大谷真穂, 渡辺好章, 山谷裕哉, 丸上永晃, 平井都始子, 秋山いわき, 音速分布を考慮した超音波イメージング –MRIによる音速推定の試み– 日本超音波医学会第 87 回学術集会 (2014.5)
- [20] 五島僚太郎, 小南成史, 渡辺好章, 山谷裕哉, 丸上永晃, 平井都始子, 秋山いわき, 超音波 B モード像における音速分布の補正, 日本超音波医学会第 41 回関西地方会学術集会 (2014.11)

#### テーマ3

- [1] Kazuma Hase, Takara Miyamoto, Yukimi Kadoya, Kohta I. Kobayasi, Shizuko Hiryu, “Spectral jamming avoidance by FM bats during group flight, revealed by on-board sound recordings from each individual”, 日本比較生理生化学会/国際シンポジウム”Environmental Sensing and Animal Behavior”, 2016/6/10 @東京大学先端科学技術研究センター(RCAST)
- [2] Shizuko Hiryu, “Laboratory and field studies on acoustic navigation of echolocating bats – Tracking of flight paths and ultrasounds.” The 6th International Seminar on Biodiversity and Evolution: Wildlife Science by New Biologging studies, 京都大学北部キャンパス理学研究科セミナーハウス, 2017/05/30
- [3] Yuta Tamai, Takashi Noguchi, Shizuko Hiryu, and Kohta I. Kobayasi, “A new behavioral paradigm for investigating auditory perception of untrained animals: Application of novel object recognition procedure to hearing research”, Society for Neuroscience, Washington, DC, USA, 2017/11/11–2017/11/15
- [4] Jun Nishimura, Yu Teshima, Shizuko Hiryu, Iwaki Akiyama, A compensation method of



法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

frequency-dependent attenuation for pulsed Doppler systems by adapting the transmitting waveform, *The Journal of the Acoustical Society of America* 138, 1746 (2015)\*1

[5] Kazuma Hase, Takara Miyamoto, Yoshiaki Watanabe, Hiroshi Riquimaroux, Tetsuo Ohta and Shizuko Hiryu, Changes in spectro-temporal features of echolocation pulses emitted by flying FM bats (*Miniopterus fuliginosus*) in reaction to FM jamming sounds, Neuroscience 2015 Chicago, USA 2015/10/17-21

[6] Daiki Goto, Shizuko Hiryu, Kohta I. Kobayasi and Hiroshi Riquimaroux, How flying CF-FM echolocating bats adapt to acoustically jammed, 170th Meeting of the Acoustical Society of America @ Jacksonville, Florida, USA 2015/10/31-11/8

国内学会

[7] 長谷 一磨, 角屋 志美, 間井谷 洋祐, 小林 耕太, 飛龍 志津子, “集団飛行するコウモリの音響混信状況での信号抽出メカニズムに関する検討”, 日本音響学会 2018 年春季研究発表会, 日本工業大学宮代キャンパス, 2018/3/13-15

[8] 角屋志美, 竹内由紀, 長谷一磨, 小林耕太, 飛龍志津子, “群れで飛行するコウモリはうるさい状況にどのように立ち向かうか—テレメトリ計測による混信回避の検討—”, 行動 2017, 東京大学駒場キャンパス, 2017/8/31-2017/9/1

[9] 氏野友裕, 中井元貴, 藤岡慧明, 福井大, 依田憲, 飛龍志津子, “野生コウモリを追跡! GPS ロガーとマイクロホンアレイから見た音響採餌行動戦略”, 行動 2017, 東京大学駒場キャンパス, 2017/8/31-2017/9/1

[10] Takara Miyamoto, Kazuma Hase, Yasufumi Yamada, Kentaro Ito, Kohta I. Kobayasi, Shizuko Hiryu), “Path control of group flying bats for collision avoidance”, 個体群生態学会大会, 九州大学西新プラザ, 2017/10/13-2017/10/15

[11] 氏野友裕, 藤岡慧明, 福井大, 飛龍志津子, “コウモリの大規模・小規模空間における採餌行動時のソナー戦略の分析~GPS イベントロガーとマイクロホンアレイを用いた動態音響計測~”, 第 64 回日本生態学会大会, 2017/3/14-18@早稲田大学

[12] \*1 佐藤寛, 手嶋優風, Jun Nishimura, 渡辺好章, 飛龍志津子, 秋山いわき, “パルスドプラ血流計測における生体組織の周波数依存減衰の影響とその補正”, 日本超音波医学会第 89 回学術集会 2016/05/27-28

[13] 氏野友裕, 吉村洸基, 藤岡慧明, 飛龍志津子, “CF-FM コウモリの異なるクラッタ環境におけるパルス音響特性の比較・検討”, 海洋音響学会 2016 年度研究発表会 2016/05/19-20@東京大学生産技術研究所

[14] 藤岡慧明, “Echolocating bats use future-target information for optimal foraging”, 海洋音響学会 2016 年 談話会・シンポジウム, 2016/6/22 @東大生研プレゼンテーションルーム

[15] Yuta Tamai, Shizuko Hiryu, Kohta I.Kobayasi, “Dose cochlear stimulation with pulsed infrared laser create the intelligible perception of speech sounds? : The multidiscipline approach convincing animal electrophysiology and human psychology”, 日本神経科学大会, 2016/7/20-22@パシフィコ横浜

[16] 佐藤涼, 玉井湧太, 野口峻, 飛龍志津子, 小林耕太, “Double flash illusion in Mongolian Gerbil :The ethological approach using novel object recognition procedure”, 日本神経科学大会, 2016/7/20-22@パシフィコ横浜

[17] Yuta Tamai, Yuka Shinpo, Kensuke Horinouchi, Makoto Arimura, Sizuko Hiryu, Kohta I. Kobayasi, “Development of novel hearing aid using noninvasive cochlear stimulation”, 比較生理学会若手の会夏の合宿, 2016/9/1-2 @八王子大学大学セミナーハウス

[18] Yuuta Harada, Hiroyuki Miyawaki, Sizuko Hiryu, Kota Kobayasi, “Attention enhances peripheral sensitivity for listening weak communication sounds in Mongolian gerbil”, 動物心理学会第 76 回学会, 2016/11/23-26@北海道大学

[19] Kotaro Onoue, Yuta Tamai, Suguru Matusi, Shizuko Hiryu, Kohta I Kobayasi, “Does action potentials generated by pulsed infrared laser irradiation to the cochlea, create sound perception in the brain”, 動物心理学会第 76 回学会, 2016/11/23-26@北海道大学

[20] 佐藤寛, 手嶋優風, Jun Nishimura, 渡辺好章, 飛龍志津子, 秋山いわき, “受波信号によって送波信号を最適化する超音波パルスドプラ法—生体組織の周波数依存減衰の影響と測定精度の向上、日本音響学会 2016 年春季研究発表会, 2016

[21] 手嶋優風, 柏村祐樹, 飛龍志津子, 秋山いわき, “受波信号によって送波信号を最適化する超音波ドプラ血流計測法の提案,” 日本音響学会 2015 年春季研究発表会, 2015, pp. 136-137.

[22] 長谷一磨, 宮本聖, 渡辺好章, 力丸裕, 太田哲男, 飛龍志津子, “jamming 音呈示下での飛行中コウモリにおけるエコーロケーション音声の時間周波数構造の変化”, 第 38 回日本神経科学大会 2015/7/30@神戸国際会議場

[23] 長谷一磨, 高橋依里, 宮本聖, 渡辺好章, 力丸裕, 太田哲男, 飛龍志津子, “ソナー信号混状況にお

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

ける FM コウモリの超音波パルス特性変化”, 超音波研究会, 金沢大学, 2014.

[24] 角谷美和, 渡邊翔太郎, 藤岡慧明, 合原一究, 渡辺好章, 力丸裕, 太田哲男, 飛龍志津子 “採餌飛行時におけるコウモリの複数ターゲットに対するソナー戦略の分析”, 日本動物行動学会 第 32 回大会, 広島大学, 2013.

[25] 角谷美和, 渡邊翔太郎, 藤岡慧明, 合原一究, 渡辺好章, 力丸裕, 太田哲男, 飛龍志津子, “複数ターゲットに対する野性コウモリの超音波センシング戦略についてーパルス放射方向および飛行軌跡に関する実験的・数理的検討ー”, 第30回センシングフォーラム, 信州大学, 2013.

[26] 渡邊翔太郎, 角谷美和, 藤岡慧明, 合原一究, 渡辺好章, 力丸裕, 太田哲男, 飛龍志津子, “獲物探索飛行中における野性コウモリのソナー行動戦略-マイクロホンアレキシシステムを用いた 3 次元飛行軌跡とパルス放射方向の分析-”, 超音波研究会, 同志社大学, 2013.

#### テーマ4

[1] \*1S. Mori, M. Kuraoka, T. Makino, Y. Sakata, M. Matsukawa, Induced electric potential in bone by low intensity ultrasound irradiation, 2017 International Congress on Ultrasonics, Hawaii, USA (2017.12)

[2] [Invited] M. Matsukawa, I. Mano, Y. Yoneda, K. Horii, S. Umemura, E. Ozaki, In vivo radius bone evaluation in their teens by two longitudinal wave propagation, 174th Meeting of the Acoustical Society of America, New Orleans, USA (2017.12)

[3] [Invited] H. Taki, Y. Nagatani, M. Matsukawa, S. Izumi, Two ultrasound longitudinal in cancellous bone acquired using a fast decomposition method with a phase rotation parameter for bone quality assessment, 174th Meeting of the Acoustical Society of America, New Orleans, USA (2017.12)

[4] Y. Sakata, S. Mori, M. Kawase, M. Matsukawa, Application of laser ultrasound technique to evaluate wave velocity in bovine meniscus, 174th Meeting of the Acoustical Society of America, New Orleans, USA (2017.12)

[5] (Invited) T.Shiina, “WFUMB Guidelines for Clinical Use of UltrasoundElastography – Basic Principles and Terminology” WFUMB 2017, Taipei, 2017.10.15

[6] (Invited) M.Yamakawa, S. Fujii, T.Shiina, “Evaluation of Shear Wave Dispersion Caused by Liver Fibrous Structure Using Hepatic Fibrosis Progression Model,” WFUMB 2017, Taipei, 2017.10.16.

[7] M. Matsukawa, I. Mano, K. Horii, Y. Yoneda, S. Umemura, E. Ozaki, In vivo radius bone evaluation of teenagers by modified two wave ultrasound apparatus, 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium, Washington DC, USA (2017.9)

[8] S. Nakanishi, Y. Kinoshita, M. Matsukawa, Effect of medullary cavity on the two wave phenomenon in the distal part of long bone, 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium, Washington DC, USA (2017.9)

[9] M. Kawase, M. Matsukawa, H. Hayashi, Y. Shibagaki, M. Kawabe, Measurement of longitudinal wave velocity in articular cartilage by micro Brillouin scattering, 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium, Washington DC, USA (2017.9)

[10] T. Kubota, K. Hirata, K. Mori, S. Tokuda, D. Koyama, M. Matsukawa, Fabrication of oriented hydroxyapatite film by RF magnetron sputtering, IBDW/ESUCB (2017.6)

[11] T. Makino, K. Takano, T. Kubota, S. Matsukawa, S. Takayanagi, T. Yanagitani, M. Matsukawa, Ultrasonically induced electrical potentials in bovine cortical bone, IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)

[12] Y. Nagatani, I. Mano, M. Matsukawa, K. Takano, K. Chiba, A real-size FDTD simulation of ultrasound propagation inside human radius, IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)

[13] K. Takano, Y. Nagatani, M. Matsukawa, Simulation study on axial ultrasound propagation in cortical bone model-effects of shape and heterogeneity-, IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)

[14] A. Hosokawa, Structural dependence of piezoelectric signal in cancellous bone at an ultrasound frequency, 2017 International Congress on Ultrasonics, Hawaii, USA (2017.12)

[15] A. Hosokawa, Estimation of piezoelectric sensitivity at an ultrasound frequency in bovine cancellous bone, IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)

[16] 2\*T. Matsumoto, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, and T. Shiina, “Experimental validation of simultaneous excitation of orthogonal coded push pulses for fast shear wave elastography,” Proc. of 2017 IEEE Int. Ultrason. Symp., 2017. DOI: 10.1109/ULTSYM.2017.8092921

[17] S. Fujii, M. Yamakawa, K. Kondo, T. Namita, M. Kudo, T. Shiina, “Evaluation of shear wave dispersion caused by fibrous structure and tissue viscosity using hepatic fibrosis progression and histological models,” Proc. of 2017 IEEE Int. Ultrason. Symp., 2017, DOI: 10.1109/ULTSYM.2017.8092713

[18] Y. Takayama, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, T. Shiina, “Quantitative elasticity imaging by shear

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

- wave speed evaluation using inverse filtering,” Proc. Sympo. Ultrason. Electron. 38, paper 3J1-1, 2017 年 10 月.
- [19] [Invited] K. Wear, A. Groopman, J. Katz, M. Holland, Y. Nagatani, K. Mizuno, M. Matsukawa, J. Miller, Signal processing methods for through-Transmission measurements of fast and slow waves in bovine and equine cancellous bone, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.11)
- [20] [Invited] M. Matsukawa, S. Nakanishi, I. Mano, K. Horii, Y. Yoneda, S. Umemura, E. Ozaki, In vivo radius bone evaluation of woman in their late teens by two wave apparatus, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.11)
- [21] S. Mori, S. Matsukawa, M. Kawase, S. Takayanagi, M. Matsukawa, Induced electric potential in cortical bone and cartilage by ultrasound irradiation, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.11)
- [22] K. Takano, Y. Nagatani, M. Matsukawa, Simulation study of ultrasound propagation in anisotropic and heterogeneous cortical bone model, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.11))
- [23] S. Matsukawa, S.Mori, I. Mano, T. Yanagitani, K. Mizuno, S. Takayanagi, M. Matsukawa, Anisotropic behavior of induced electric potentials in bone by ultrasound irradiation, 2016 IEEE International Ultrasonics Symposium (2016.9)
- [24] T.Shiina, “Elasticity imaging of inhomogeneous media using inverse filtering with multiple shear wave generation,” Proc. of 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan, Honolulu, 2016
- [25] M. Matsukawa, S. Matsukawa, H. Tsuneda, “Piezoelectric response of bone in the MHz range”, Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting, USA (2015.5)
- [26] A. Groopman, K. Wear, Y. Nagatani, K. Mizuno, M. Matsukawa, H. Taki, J. Katz, M. Holland, J. Miller, “Sample thickness dependence of Bayesian and modified least squares Prony’s analysis methods on systematically shortened bovine cancellous bone”, Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting, USA (2015.5)
- [27] Y. Nishimura, S. Kawasaki, M. Matsukawa, “Ultrasonic wave velocities in radial direction of bovine cortical bone”, Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting, USA (2015.5)
- [28] A. Hosokawa, “Numerical simulation of piezoelectric effect under ultrasound irradiation: Consideration of the conductivity,” Proc. Symp. Ultrasonic Electronics, no.1P5-1, Tsukuba, Japan, 2015.
- [29] A. Hosokawa, “Numerical analysis of fast and slow waves backscattered from various depths in cancellous bone,” Proc. IEEE Int. Ultrasonics Symp., no.P1C6-5, pp.1-4, Taipei, Taiwan, 2015.
- [30] A. Hosokawa, “Numerical simulations of electric fields in bone induced by an ultrasound wave using a piezoelectric finite-difference time-domain method,” Proc. 6th European Symp. Ultrasonic Characterization of Bone, no.Th1.4, pp. 1-4, Corfu, Greek, 2015.
- [31] A. Hosokawa, “Numerical investigation of fast and slow longitudinal waves backscattered from various depths inside cancellous bone,” Proc. 169th Meeting of Acoust. Soc. Am., no. 2pBA12, p.2288, Pittsburgh, USA, 2015.
- [32] T. Hata, Y. Nagatani, M. Matsukawa, “FDTD simulations of ultrasonic wave propagation in the cortical bonewith heterogeneity”, Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting, USA (2015.5)
- [33] R. Ueda, S. Kawasaki, A. Hasegawa, A. Fujita, T. Mihata, M. Neo, M. Matsukawa, “Ultrasonic wave properties of human bone marrow in elderly people”, European Symposium on Ultrasonic Characterization of Bone, Greece (2015.6)
- [34] T. Hachiken, I. Mano, Y. Matsuura, Y. Okamura, M. Matsukawa, “Effect of circumferential wave on two wave phenomenon in human distal radius model”, European Symposium on Ultrasonic Characterization of Bone, Greece (2015.6)
- [35] S. Matsukawa, H. Tsuneda, I. Mano, K. Mizuno, T. Yanagitan, S. Takayanagi, M. Matsukawa, “Ultrasound radiation from bone transducer in the MHz range”, IEEE International Ultrasonics Symposium 2015, Taipei (2015.10)
- [36] Y. Imoto, S. Takayanagi, M. Saito, K. Marumo, M. Matsukawa, Hypersonic wave velocity in drying collagen film with AGE crosslinks, IEEE International Ultrasonics Symposium 2015, Taipei (2015.10)
- [37] Jun-keun Jang, Kengo Kondo, Takeshi Namita, Makoto Yamakawa, Tsuyoshi Shiina, A comparison study on shear wave velocity estimation of thin layered media using shear wave imaging, WC2015, Toronto, 2015,

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

- [38] M. Gomyo, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, "Mapping viscoelastic properties by Multi-Line(ML) acoustic radiation force," Proc. of SPIE Medical Imaging 2015, vol. 9419, pp.94191A-1~8, 2015.
- [39] T. Kitazaki, T. Shiina, K. Kondo, M. Yamakawa, "Shear wave elasticity imaging using inverse filtering and multiple-point shear wave generation," Proc. 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium, pp. 1121-1123, 2014.
- [40] T. Shiina, "Real-time Tissue Elastography: theory and usefulness for breast cancer diagnosis," 12th International Workshop on Breast Imaging (IWDM2014), Gifu 2014.
- [41] T. Kitazaki, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, "Estimation of tissue viscoelasticity using inverse filter and multipoint shear wave generation." Proc. of the 13th International Tissue Elasticity Conference, Snowbird, 2014.
- [42] Y. Matsuura, I. Mano, Y. Nagatani, M. Matsukawa, "Ultrasonic wave propagation in a child radius model", 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (2014.8).
- [43] T. Hachiken, Y. Matsuura, F. Fujita, I. Mano, T. Hata, Y. Nagatani, M. Matsukawa, "Ultrasonic wave propagation in the distal end adult human radius model", 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium (2014.9).
- [44] H. Taki, Y. Nagatani, M. Matsukawa, K. Mizuno, T. Sato, "Fast characterization of the fast and slow ultrasound waves in cancellous bone using frequency domain interferometry", 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium (2014.9).
- [45] H. Tsuneda, I. Mano, E. Hernanz, K. Mizuno, T. Yanagitani, S. Takayanagi, M. Matsukawa, "Polarity of piezoelectric properties in bone induced by ultrasound irradiation", 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium (2014.9).
- [46] Y. Imoto, M. Matsukawa, R. Tsubota, "Evaluation of anisotropy in cortical bone by micro-Brillouin scattering", 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium (2014.9).
- [47] M. Matsukawa, Y. Imoto, R. Tsubota, M. Kawabe, "Application of micro Brillouin scattering to evaluate hypersonic wave velocity in bone", Material Science and Engineering 2014 (2014.9).
- [48] E. Hernanz, M. Matsukawa, H. Tsuneda, M. Okino, T. Yanagitani, K. Mizuno, "Ultrasonically induced electrical potentials in bone", Material Science and Engineering 2014 (2014.9).
- [49] [Invited] M. Matsukawa, "Induced electric potentials in bone by ultrasonic irradiation", Ultrasonics 2014 -Ultrasonic-based applications: from analysis to synthesis- (2014.9).
- [50] K. Wear, Y. Nagatani, K. Mizuno, M. Matsukawa, "Fast and slow wave detection in cancellous bone in vitro using bandlimited deconvolution and Prony's method", Joint conf. World Fed. Ultrasound. Med. Biol. and Amer. Inst. Ultrasound. Med. (2015.3).
- [51] I. Mano, M. Matsukawa, T. Otani, Y. Yoneda, K. Horii, K. Etoh, M. Sugimoto, H. Yokota, Y. Murakami, Y. Kotoura, Clinical usefulness of the fast and slow wave system to discriminate fractures at the proximal femur, European Symposium on Ultrasonic Characterization of Bone, 2013.
- [52] F. Fujita, K. Mizuno, I. Mano, M. Matsukawa, Observation of fast wave in the initial state of wave propagation in cancellous bone, European Symposium on Ultrasonic Characterization of Bone, 2013.
- [53] F. Fujita, K. Mizuno, I. Mano, M. Matsukawa, Two wave phenomenon in a child radius model, 2013 Joint UFFC, EFTF and PFM symposium, 2013.
- [54] I. Mano, K. Horii, M. Matsukawa, T. Otani, Assessment of bone quality by quantitative ultrasound measurement, The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2013.
- [55] M. Gomyo, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, "Mapping Viscoelastic Properties using acoustic radiation force," Proc. of 12th International Tissue Elasticity Conference, p.105, 2013.
- 国内学会
- [56] L. V. Bustamante, K. Takano, M. Matsukawa, Experimental evaluation for the shear axial transmission wave in in vivo bone, 第 65 回応用物理学会春季学術講演会 (2018.3)
- [57] 壁下育弥, 細川篤, 海綿骨を用いた超音波センサの電極に関する検討, 2018 年電子情報通信学会総合大会 (2018.3)
- [58] 高野幸樹, 佐伯誠哉, 長谷芳樹, 松川真美, 時間反転波を用いた皮質骨中の超音波伝搬制御, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [59] 中西翔子, 村島和, 澤田紘一, 松川真美, 超音波散乱測定による海綿骨の異方性評価, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [60] 川瀬麻実, 安井寛和, 村島和, 葛原由紀, 池川雅哉, 松川真美, ラット糖尿病モデルの骨中音速評価電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

- [61] 牧野大輝, 森駿貴, 中西翔子, 小山大介, 高柳真司, 松川真美, MHz 域における皮質骨の逆圧電効果の実験的検討, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [62] 瀧宏文, 長谷芳樹, 松川真美, 出江紳一, 適応型ビームフォーミングを用いた高速分析法による海綿骨中の超音波 2 波伝搬現象解析, 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [63] 高野幸樹, 佐伯誠哉, 長谷芳樹, 松川真美, 皮質骨中を伝搬する超音波の集束 -FDTD によるシミュレーション, 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [64] 牧野大輝, 高野幸樹, 中西翔子, 小山大介, 高柳真司, 柳谷隆彦, 松川真美, 横波超音波照射下における皮質骨中誘発電位の検討 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [65] [招待講演] 松川真美, MHz 域における骨の圧電性 -超音波による骨の物性研究, 公益社団法人日本セラミックス協会第 30 回秋季シンポジウム (2017.9)
- [66] 村島和, 中西翔子, 松川真美, 糖化した海面骨が超音波二波伝搬現象に与える影響, 日本音響学会 2017 年秋季研究発表会 (2017.9)
- [67] 中西翔子, ラングトン クリスチャン, 松川真美, 固液共存媒質中の超音波の位相干渉 -簡単なモデルにおける音線法および理論解析と実験データの比較-, 日本音響学会 2017 年秋季研究発表会 (2017.9)
- [68] 牧野大輝, 高野幸樹, 中西翔子, 松川沙弥果, 高柳真司, 柳谷隆彦, 松川真美, 横波超音波照射下における皮質骨の誘発電位の検討, 第 37 回日本骨形態計測学会 (2017.6)
- [69] 村島和, 中西翔子, 上田涼平, 松川真美, 海綿骨の糖化による超音波音速の変化, 第 37 回日本骨形態計測学会 (2017.6)
- [70] [招待講演] 松川真美, 眞野功, 超音波による骨の計測と診断, 第 37 回日本骨形態計測学会 (2017.6)
- [71] [招待講演] 松川真美, 超音波法による骨計測, 日本超音波医学会第 90 回学術集会 (2017.5)
- [72] 細川篤, 超音波によって海綿骨で発生する圧電信号の実験的・数値的観測, 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [73] 椎名 毅, “Shear wave で軟組織の何をどう測るのか?”, 超音波医学, 44(Suppl.) p. S175, 2017 年 4 月.
- [74] 松本 拓也, 近藤 健悟, 浪田 健, 山川 誠, 椎名 毅, “Shear wave Elastography における直交符号化 push pulse の同時照射の実験的検討,” 超音波医学, 44(Suppl.) p. S454, 2017 年 4 月.
- [75] 藤井 志桜里, 近藤 健悟, 浪田 健, 山川 誠, 椎名 毅, “慢性肝炎の組織構造変化が粘弾性評価に及ぼす影響,” 超音波医学, 44(Suppl.), p. S454, 2017 年 4 月.
- [76] [招待講演] 松川真美, 超音波で骨を診る -基礎と臨床から-, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2017.1)
- [77] 牧野大輝, 松川沙弥果, 小山大介, 高柳真司, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 松川真美, ブタ大腿骨皮質骨中における超音波誘発電位の評価, 日本音響学会 2017 年春季研究発表会 (2017.3)
- [78] 高野幸樹, 長谷芳樹, 松川真美, Axial Transmission 法における超音波伝搬の皮質骨厚さ依存性, 日本音響学会 2017 年春季研究発表会 (2017.3)
- [79] 松川沙弥果, 牧野大輝, 小山大介, 高柳真司, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 松川真美, 縦波・横波の超音波伝搬時における骨中誘発電位の検討, 圧電材料・デバイスシンポジウム 2017 (2017.2)
- [80] 森駿貴, 松川沙弥果, 寺木瞳, 高野幸樹, 坂田祥崇, 高柳真司, 松川真美, コラーゲンの MHz 域の圧電性に関する実験的検討, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2017.1)
- [81] 高野幸樹, 長谷芳樹, 森駿貴, 上田涼平, 松川真美, Axial Transmission 法を考慮した皮質骨中の超音波伝搬シミュレーション, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2017.1)
- [82] 上田涼平, 村島和, 高野幸樹, 松川真美, 皮質骨中の悪玉架橋の生成による超音波音速の変化, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2017.1)
- [83] 松川沙弥果, 松川真美, 超音波の照射角度と骨中誘発電位に関する検討, IEEE Instrumentation & Measurement Society, Tokyo/Japan Sections Joint Chapter (2016.12)
- [84] 上田涼平, 川瀬麻実, 松川真美, 骨コラーゲン中の悪玉架橋が超音波音速に与える影響, 第 37 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2016.11)
- [85] 森駿貴, 松川沙弥果, 川瀬麻実, 高柳真司, 松川真美, 脱灰した皮質骨中の超音波誘発電位の検討, 第 37 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2016.11)
- [86] 松川沙弥果, 森駿貴, 小山大介, 高柳真司, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 松川真美, 超音波照射による骨の圧電特性の評価, 第 37 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2016.11)
- [87] 高野幸樹, 長谷芳樹, 松川真美, 不均一な皮質骨モデルにおける骨軸方向の超音波伝搬シミュレーション, 第 37 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2016.11)

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

- [88] 川瀬麻実, 柴垣慶明, 富田昇太, 森駿貴, 川部昌彦, 松川真美, Brillouin 光散乱法による関節軟骨中の局所的音速評価, 第 37 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2016.11)
- [89] 川瀬麻実, 柴垣慶明, 富田昇太, 森駿貴, 松川真美, 顕微 Brillouin 散乱法を用いた関節軟骨中の音速測定, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2016.7)
- [90] 森駿貴, 超音波照射による軟骨中の誘発電位の計測, 第 36 回日本骨形態計測学会 (2016.6)
- [91] 中西翔子, 八軒卓磨, 井本有紀, 松川真美, 海綿骨の骨梁形状が超音波二波伝搬現象に与える影響, 第 36 回日本骨形態計測学会 (2016.6)
- [92] 森駿貴, 松川沙弥果, 坂田祥崇, 眞野功, 高柳真司, 松川真美, 超音波照射による軟骨中の誘発電位の検討, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2016.6)
- [93] 中西翔子, 八軒卓磨, 井本有紀, 松川真美, 海綿骨の骨密度が超音波二波伝搬現象に与える影響, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2016.5)
- [94] J. Jang, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, T. Shiina, “Ex Vivo Assessment of Porcine Aortic Stiffness based on Leaky Lamb-wave Dispersion Analysis of Shear Wave Propagation,” The 37th Symposium on Ultrasonic Electronics, Busan, 2016.
- [95] 五明美香子, 近藤健悟, 山川誠, 椎名 毅, “剪断波速度の周波数依存性によるブタ肝臓の粘弾性分布測定,” 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都, 2016.
- [96] 高山 裕成, 近藤 健悟, 浪田 健, 山川 誠, 椎名 毅, “組織ひずみとせん断波計測の併用による定量的エラストグラフィ法の研究,” 日本超音波医学会 平成 28 年度第 2 回 基礎技術研究会, 札幌, 2016.
- [97] 椎名毅, “音響放射力を用いた剪断波の高速イメージング,” 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都, 2016.
- [98] 松川沙弥果, 森駿貴, 轟野功, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 高柳真司, 松川真美, “MHz 域における皮質骨の逆圧電効果”, 日本音響学会 2016 年春季研究発表会 (2016.3)
- [99] 八軒卓磨, 中西翔子, 松川真美, “模擬ヒト榛骨モデルを伝搬する超音波の実験的検討”, 2016 年電子情報通信学会総合大会 (2016.3)
- [100] 中西翔子, 八軒卓磨, 井本有紀, 松川真美, “海綿骨の骨梁形状が超音波二波伝搬現象に与える影響”, 第 63 回応用物理学会春季学術講演会 (2016.3)
- [101] 井本有紀, 高柳真司, 太田哲男, 松川真美, “骨中のコラーゲン架橋が音速異方性に与える影響”, 第 63 回応用物理学会春季学術講演会 (2016.3)
- [102] 松川真美, 轟野功, “超音波による骨の定量診断技術の現状と課題”, 日本超音波医学会第 88 回学術集会 (2015.5)
- [103] 松川沙弥果, 常田裕子, 轟野功, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 高柳真司, 松川真美, “超音波照射による骨の誘発電位について 一骨の異方性の影響”, 第 35 回日本骨形態計測学会 (2015.6)
- [104] 上田涼平, 川崎聡士, 長谷川彰彦, 藤田晃史, 三幡輝久, 松川真美, 梶尾昌志, “海綿骨内の流体の物性が二波伝搬現象に与える影響”, 第 35 回日本骨形態計測学会(2015.6)
- [105] 畑俊帆, 西村情馬, 松川真美, 長谷芳樹, “不均一な皮質骨中での超音波伝搬挙動の検討”, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2015.7)
- [106] 井本有紀, 高柳真司, 齋藤充, 丸毛啓史, 松川真美, “顕微 Brillouin 散乱法を用いた皮質骨中の音速測定”, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2015.9)
- [107] 八軒卓磨, 長谷芳樹, 松川真美, “海綿骨中の髓腔が二波伝搬現象に与える影響”, 第 76 回応用物理学会秋季学術講演会 (2015.9)
- [108] 松川沙弥果, 轟野功, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 高柳真司, 松川真美, “超音波照射による骨中誘発電位における異方性について”, 日本音響学会 2015 年秋季研究発表会(2015.9)
- [109] 畑俊帆, 高野幸樹, 長谷芳樹, 松川真美, “皮質骨中の不均一性を考慮した超音波伝搬特性の検討”, 第 36 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2015.11)
- [110] 西村情馬, 松川真美, “ウシ皮質骨の径方向音速分布”, 第 36 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2015.11)
- [111] 井本有紀, 松川真美, 太田哲男, 齋藤充, 丸毛啓史, “顕微 Brillouin 散乱法による糖化コラーゲン膜の評価”, 日本超音波医学会第 5 回基礎技術研究会 (2015.12)
- [112] 松川沙弥果, 常田裕子, 眞野功, 高柳真司, 松川真美 “骨トランスデューサから放射される MHz 域の超音波測定”, 第 62 回応用物理学会春季学術講演会 (2015.3).
- [113] 椎名 毅, “最近の超音波診断装置におけるイノベーション,” 第 110 回日本医学物理学学会学術大会, 札幌, 2015.
- [114] 張 俊根, 近藤 健悟, 浪田 健, 山川 誠, 椎名 毅, “SWE を薄板状媒質に適用するための Hilbert-Huang Transform に基づく Time-of-flight 法,” 第 36 回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, つくば, 2015.

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

- [115] 小江 啓介, 近藤 健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “勇断波伝播の Time Reversal による組織弾性イメージングシステム,” 第 36 回 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, つくば, 2015.
- [116] 北崎 智明, 近藤 健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “多点励振と逆フィルタによる勇断波の波長推定,” 第 36 回 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, つくば, 2015.
- [117] 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “勇断波による組織粘弾性分布の可視化における課題と展望,” 日本超音波医学会 第 88 回学術集会, 東京, 2015.
- [118] 張 俊根, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “ガイド波理論に基づく Shear Wave を用いた動脈壁の弾性率推定に関する研究,” 日本超音波医学会 第 88 回学術集会, 東京, 2015.
- [119] 椎名 毅, “Shear wave を用いた組織粘弾性のイメージング,” 日本音響学会 2016 年春季研究発表会, 横浜, 2016.
- [120] 小江啓介, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “受動励振による組織粘弾性評価の実験的検討,” 日本超音波医学会基礎技術研究会, 札幌, 2014.
- [121] 五明美香子, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “粘弾性評価用ファントムの試作と剪断波を用いた定量的評価,” 超音波エレクトロニクスシンポジウム, 東京, 2014.
- [122] 張 俊根, 近藤 健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “ガイド波理論に基づく Shear Wave を用いた動脈壁の弾性率推定,” 日本超音波医学会第 41 回関西地方会学術集会, 京都, 2014.
- [123] 五明美香子, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “剪断波による組織粘性・弾性分布の画像化の検討,” 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.
- [124] [招待講演] 松川真美, “超音波による骨の定量診断”, 日本超音波医学会第 87 回学術集会 (2014.5).
- [125] [招待講演] 松川真美, 坪田遼, 井本有紀, “顕微 Brillouin 散乱法を用いた骨中の縦波音速測定”, 日本超音波医学会第 87 回学術集会 (2014.5).
- [126] 八軒卓磨, 藤田文理, 松浦佑香, 眞野功, 松川真美, “ヒト橈骨遠位モデルにおける超音波の伝搬”, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2014.5).
- [127] 常田裕子, Elena Hernanz Pérez, 眞野功, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 高柳真司, 松川真美 “超音波照射に伴う骨中の圧電現象”, 第 34 回日本骨形態計測学会(2014.6).
- [128] 常田裕子, 松川沙弥果, 眞野功, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 高柳真司, 松川真美, “超音波により励起される骨中電位の極性について”, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2014.9).
- [129] 川崎聡士, 城谷大樹, 畑俊帆, 長谷芳樹, 松川真美, “海綿骨の材料特性が高速波・低速波音速に及ぼす影響”, 第 35 回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 (2014.12).
- [130] 井本有紀, 常田裕子, 高柳真司, 松川真美, “骨中の水分が超高周波音速に与える影響”, 第 35 回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 (2014.12).
- [131] 長谷芳樹, 瀧宏文, ギョームハイアット, 松川真美, “海綿骨中の高速波生成におけるインコヒーレンスの影響のシミュレーションによる検討”, 第 35 回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 (2014.12).
- [132] 瀧宏文, 長谷芳樹, 松川真美, 佐藤亨, “周波数領域干渉計法を用いた骨伝導超音波の二波分離: シミュレーションデータへの適用”, 第 35 回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 (2014.12).
- [133] 八軒卓磨, 畑俊帆, 松浦佑香, 眞野功, 長谷芳樹, 松川真美, “ヒト橈骨遠位モデルにおいて周回波が高速波と低速波に及ぼす影響”, 第 35 回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 (2014.12).
- [134] 眞野功, 堀井薫, 松川真美, 大谷隆彦, “ブタ尺骨遠位端試料内の 2 波伝搬”, 第 35 回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 (2014.12).
- [135] 眞野功, 堀井薫, 松川真美, 大谷隆彦, “超音波骨密度計 LD-100 による生体橈骨遠位端の画像化” 平成 25 年度第 3 回アコースティックイメージング研究会, 2013.
- [136] 藤田文理, 八軒卓磨, 長谷芳樹, 眞野功, 水野勝紀, 松川真美, “模擬ヒト橈骨中を伝搬する縦波超音波の実験的検討” 第 34 回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, 2013.
- [137] 眞野功, 堀井薫, 藤田文理, 長谷芳樹, 松川真美, 大谷隆彦, “回り込み波の高速波・低速波への影響” 第 34 回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, 2013.
- [138] 椎名 毅, “超音波エラストグラフィ: 新技術の開発と標準化に向けて,” USE2013 抄録集, 11-1, 2013.
- [139] 張 俊根, 近藤 健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “3 次元血管モデルにおけるせん断波の方向依存性,” USE2013 抄録集, 3P5-25, 2013.
- [140] 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “不均一媒質中の shear wave 伝搬特性の解析,” 日本超音波医学

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

会第 86 回学術集会講演論文集, S176, 2013.

[141] 五明美香子, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “剪断波を用いた組織粘弾性の周波数依存性の評価,” 日本超音波医学会第 86 回学術集会講演論文集, S425, 2013.

#### <研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

<https://www1.doshisha.ac.jp/~murc/>

<これから実施する予定のもの>

日本超音波医学会第 91 回学術集会(神戸国際会議場)2018 年 6 月 8-10 日

特別プログラム基礎1「超音波照射による生体への影響と安全性」

特別プログラム領域横断3「新しい超音波イメージングの有用性と期待」

#### 14 その他の研究成果等

テーマ2

[1] (依頼講演)秋山いわき, 超音波照射による生体への影響について, バイオメクフォーラム2017, 大阪大学, (2017.7)

[2] 秋山いわき, 超音波照射による先端医療技術開発について, 同志社大学第5回新ビジネスフォーラム, 2018 年 1 月 29 日

[3] 特願 2015-140910 超音波診断装置及びその画像形成方法 発明者 秋山いわき (2015-7-15 出願)

[4] 秋山いわき: 医用超音波技術の最新動向、Innervision vol.31, No.3 pp2-4 (2016.3)

テーマ3

[5] 飛龍志津子, “生物ソナーに学ぶ超音波技術,” 第 75 回関西地区分科会(日立返仁会と日立製作所研究開発グループとの共催), 日立製作所, 2017/7/14

[6] 飛龍志津子, “生物ソナー・コウモリの超音波センシング技術,” パナソニック講演会, Panasonic Wonder LAB Osaka, 9/23/2017

[7] 第 14 回 日本学術振興会賞(2018, 2, 7), 飛龍志津子

テーマ4

[8] 松川真美, QUS による骨質評価, CLINICAL CALCIUM, Vol. 27, No. 8, pp. 1113-1120, 2017.

[9] 平成 29 年度 中谷賞大賞受賞 「組織性状・機能情報の新規イメージング技術の先駆的研究と超音波エラストグラフィの開発」 2018.2.16.



法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

## 15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

### <「選定時」に付された留意事項>

外部評価体制を整えた方が良い。

学外研究参加者との連携、若手人材育成にも配慮されたい。

### <「選定時」に付された留意事項への対応>

#### 外部評価体制

公益社団法人日本超音波医学会から推薦された以下の5名を外部評価委員として依頼した。

東北大学大学院工学研究科・金井浩教授、東京工業大学大学院工学研究科・蜂屋弘之教授、北海道大学大学院保健科学研究院・三神大世教授(循環器領域)、兵庫医科大学病院超音波センター・飯島尋子教授(消化器領域)、秋田県城東整形外科病院・皆川洋至医師(運動器領域)

外部評価委員会は毎年開催された公開シンポジウムに参加していただき、毎年作成した研究成果報告書に基づき、評価を行っていただいた。

#### 学外研究参加者との連携

同志社大学に超音波医科学研究センターを設置し、学外研究参加者は嘱託研究員としてセンターに所属して、研究を実施した。

同志社大学とイタリア・フローレンス大学情報工学科は「先端超音波オープンプラットフォームの開発」について共同研究契約を結んだ。2013 年度にフローレンス大学から研究者が同志社大学を来訪して研究打ち合わせを行った。2017 年度に責任者秋山がイタリア・フローレンス市でPiero Tortoli 教授と研究打ち合わせを行った。

同志社大学超音波医科学研究センターと京都大学大学院医科学研究科人間健康科学系専攻との学術交流並びに協力のための協定を結んだ。同志社大学大学院生を京都大学へ派遣した。

同志社大学生命医科学部特別講義 A に奈良県立医科大学平井都始子准教授を招聘して超音波医科学について講演を行った。

#### 若手人材育成

2016 と 2017 年度に PD1 名ずつ雇用した。

毎年開催する研究成果公開シンポジウムにおいて、学生による口頭発表(2013, 2014 年度)ならびにポスター発表(2015, 2016, 2017 年度)を行った。

学会発表を積極的に行い、以下のような 8 件の受賞があった。

- [1] 日本音響学会第15回学生優秀発表賞 山下悠介、MHz 帯超音波照射に伴う巨大 DNA 分子の二重鎖切断の音圧依存性、2017
- [2] 日本音響学会学生第15回優秀発表賞 稲垣拳、生体内部の音速分布を考慮した超音波イメージング -超音波と MR の同時撮像による音速分布の推定とその補正-、2017
- [3] 行動関連学会・研究会の合同大会、「行動 2017」最優秀賞 角屋志美
- [4] 行動関連学会・研究会の合同大会、「行動 2017」優秀賞 氏野友裕
- [5] 日本音響学会関西支部若手研究者交流研究会 グッドポスター賞 玉井湧太、2017
- [6] 第 40 回 日本神経科大会ジュニア研究者ポスター賞 今村基希、2017
- [7] 日本超音波医学会関西地方会第42回学術集会新人賞 三原伸公 MRI の画像情

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

報を用いた生体組織の音速推定について -T1・T2 値と音速の関係-, 2015

[8] 日本音響学会第12回学生優秀発表賞 松川 沙弥果, 2015

<「中間評価時」に付された留意事項>

該当なし。

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

該当なし。

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

## 16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備 考
		法 人 担	私 学 助 成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他( )	
平成25年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	29,362	10,958	18,404				
	研究費	30,000	16,235	13,765				
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	23,848	8,074	15,774				
	研究費	30,000	15,430	14,570				
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	20,000	6,667	13,333				
	研究費	30,000	15,269	14,731				
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	40,000	28,677	11,323				
平成29年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	40,000	23,621	16,379				
総 額	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	73,210	25,699	47,511	0	0	0	0
	研究費	170,000	99,232	70,768	0	0	0	0
総 計	243,210	124,931	118,279	0	0	0	0	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

17

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)(千円)

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
同志社大学医心館	平成19年	1,270m <sup>2</sup>	9	10			
同志社大学有徳館西館	平成5年	7,863m <sup>2</sup>	2	2			
同志社大学訪知館209・210号室	平成26年	93m <sup>2</sup>	2	2			

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

0 m<sup>2</sup>

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h			
				h			
				h			
				h			
				h			
(研究設備)							
研究用超音波イメージングシステム(輸送料・着地側費用含む)	平成25年度	ULA-OP	1	900	8,887	5,104	3,783
超音波診断装置	平成25年度	Aixplorer V6	1	900	20,475	13,300	7,175
生体試料解析AFMシステム(走査型プローブ顕微鏡)	平成26年度	SPM-9700	1	4000	12,000	8,000	4,000
アクティブQスイッチピコ秒パルスレーザー 一式	平成26年度	Helios1064-5-50-SP	1式	900	11,848	7,774	4,074
超音波イメージングシステム一式	平成27年度	RSYS0006MRFP	1式	500	20,000	13,333	6,667
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			
				h			

18 研究費の支出状況

(千円)

年 度	平成	25	年度	テーマ 1
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	4,179	薬品材料・文具雑費	4,179	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	4	印刷製本	4	別刷
旅 費 交 通 費	278	研究旅費	278	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料	50	英文校閲料	50	論文作成時の英文校閲
(その他)	10	ソフトウェア	10	ソフトウェア
計	4,521		4,521	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)	29		29	時給 880円, 年間時間数 28時間 実人数 1人
教 育 研 究 経 費 支 出	0		0	
計	29		29	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	4,250	教育研究用機器	4,250	パワーアンプ、光源
計	4,250		4,250	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

年 度	平成 25 年度		テーマ 2	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	2,233	薬品材料・文具雑費	2,233	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	305	研究旅費	305	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料 ( 修 繕 料 )	0 110	修繕料	0 110	研究使用機器の修繕
( その他 )	2,756	ソフトウェア	2,756	ソフトウェア
計	5,404		5,404	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	66		66	時給 880円, 年間時間数 63時間 実人数 1人
教 育 研 究 経 費 支 出	0		0	
計	66		66	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	2,530	教育研究用機器	2,530	ステージ、遠心機
計	2,530		2,530	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

年 度	平成 25 年度		テーマ 3	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	2,166	薬品材料・文具雑費	2,166	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	5	印刷	5	発表用ポスター印刷
旅 費 交 通 費	584	研究旅費	584	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料 ( 修 繕 料 )	0 784	修繕料	0 784	研究使用機器の修繕
( 会 費 )	2	会費	2	学会参加費
( その他 )	72	ソフトウェア	72	ソフトウェア
計	3,613		3,613	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	0		0	
教 育 研 究 経 費 支 出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	6,587	教育研究用機器	6,587	半導体レーザー・インターフェース
計	6,587		6,587	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

年 度	平成 25 年度		テーマ 4	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	71	薬品材料・文具雑費	71	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	3	交通費	3	学会参加等に係る国内交通費
報 酬 ・ 委 託 料 ( 会 費 )	0		0	
( 講 演 登 録 料 )	14	会費	14	シンポジウム参加費
( その他 )	5	講演登録料	5	講演登録
	107	ソフトウェア	107	ソフトウェア
計	200		200	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	0		0	
教 育 研 究 経 費 支 出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出 ( 1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 5 0 0 万 円 未 満 の も の )				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	2,800	教育研究用機器	2,800	超音波診断装置
計	2,800		2,800	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

年 度	平成 26 年度		テーマ 1	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	3,455	薬品材料・文具雑費	3,455	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	676	研究旅費	676	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料 ( 講 演 登 録 料 )	0		0	
( 会 費 )	10	講演登録料	10	講演登録
( その他 )	72	会費	72	学会参加費
	14	ソフトウェア	14	ソフトウェア
計	4,227		4,227	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	0		0	
教 育 研 究 経 費 支 出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出 ( 1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 5 0 0 万 円 未 満 の も の )				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	4,573	教育研究用機器	4,573	ハイスピードマイクロスコープ、ルミノメーター
計	4,573		4,573	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

年 度	平成 26 年度		テーマ 2	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	5,164	薬品材料・文具雑費	5,164	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	64	印刷製本	64	報告書印刷製本
旅 費 交 通 費	547	研究旅費	547	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料	154	検査料	154	唾液検査
( 修 繕 料 )	49	修繕料	49	研究使用機器の修繕
( 賃 借 料 )	4	賃借料	4	会議室賃借
( 会 費 )	71	会費	71	学会参加費
( その他 )	124	用品図書・ソフトウェア	124	用品図書・ソフトウェア
計	6,177		6,177	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	150		150	時給 890円, 年間時間数 140時間 実人数 1人
教育研究経費支出	0		0	
計	150		150	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	673	教育研究用機器	673	デスクトップPC
計	673		673	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

年 度	平成 26 年度		テーマ 3	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	1,568	薬品材料・文具雑費	1,568	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	0	印刷製本	0	報告書印刷製本
旅 費 交 通 費	1,969	研究旅費	1,969	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料	39	英文添削料	39	論文作成時の英文校閲
( 修 繕 料 )	137	修繕料	137	研究使用機器の修繕
( 会 費 )	110	会費	110	学会参加費
( その他 )	305	ソフトウェア	305	ソフトウェア
計	4,128		4,128	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	258		258	時給 890円, 年間時間数 259時間 実人数 1人
教育研究経費支出	0		0	
計	258		258	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	5,814	教育研究用機器	5,814	高速度カメラ・増幅器
計	5,814		5,814	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

年 度	平成 26 年度		テーマ 4	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	2,558	薬品材料・文具雑費	2,558	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	213	印刷・製本	213	報告書印刷製本・ポスター印刷
旅 費 交 通 費	779	研究旅費	779	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料 ( 修 繕 料 )	0		0	
( 申 請 登 録 料 )	33	申請登録料	33	VISA申請費用・講演申込料
( 会 費 )	159	会費	159	学会参加費
計	3,742		3,742	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	3		3	時給 890円, 年間時間数 3時間 実人数 1人
教 育 研 究 経 費 支 出	0		0	
計	3		3	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	255	教育研究用機器	255	交流電源
計	255		255	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

年 度	平成 27 年度		テーマ 1	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	6,244	薬品材料・文具雑費	6,244	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	1	郵便料	1	研究資料郵送
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	313	研究旅費	313	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料 ( 修 繕 料 )	0		0	
( 会 費 )	166	修繕料	166	研究使用機器の修繕
( その他 )	30	会費	30	学会参加費
	15	用品図書	15	用品図書
計	6,769		6,769	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	0		0	
教 育 研 究 経 費 支 出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	3,031	教育研究用機器	3,031	スピンドーター・ファンクションジェネレータ
計	3,031		3,031	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	



法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

年 度	平成 27 年度 テーマ 2		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	4,565	薬品材料・文具雑費	4,565
光 熱 水 費	0		0
通 信 運 搬 費	2	郵便料	2
印 刷 製 本 費	470	印刷・製本	470
旅 費 交 通 費	222	研究旅費	222
報 酬 ・ 委 託 料	103	委託料	103
( 賃 借 料 )	978	賃借料	978
( 会 費 )	35	会費	35
( その他 )	116	用品図書・ソフトウェア	116
計	6,491		6,491
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	249		249
教育研究経費支出	0		0
計	249		249
設 備 関 係 支 出 ( 1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 500 万 円 未 満 の も の )			
教育研究用機器備品	660	教育研究用機器	660
計	660		660
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	0		0
ポスト・ドクター	0		0
研究支援推進経費	0		0
計	0		0

年 度	平成 27 年度 テーマ 3		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	4,304	薬品材料・文具雑費	4,304
光 熱 水 費	0		0
通 信 運 搬 費	1	郵便料	1
印 刷 製 本 費	0		0
旅 費 交 通 費	1,830	研究旅費	1,830
報 酬 ・ 委 託 料	43	委託料	43
( 賃 借 料 )	62	賃借料	62
( 修 繕 料 )	268	修繕料	268
( 会 費 )	5	会費	5
計	6,513		6,513
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	0		0
教育研究経費支出	0		0
計	0		0
設 備 関 係 支 出 ( 1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 500 万 円 未 満 の も の )			
教育研究用機器備品	287	教育研究用機器	287
計	287		287
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	0		0
ポスト・ドクター	0		0
研究支援推進経費	0		0
計	0		0

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

年 度	平成 27 年度		テーマ 4	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	3,259	薬品材料・文具雑費	3,259	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	1	郵便料	1	研究資料送料
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	606	研究旅費	606	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料	140	英文添削料	140	論文作成時の英文校閲
( 賃 借 料 )		賃借料		レンタカー
( 保 守 料 )	13	保守料	13	研究使用機器の点検
( 会 費 )	110	会費	110	学会参加費
計	4,129		4,129	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	1,871	教育研究用機器	1,871	ターボ分子ポンプ、ノートPC
計	1,871		1,871	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

年 度	平成 28 年度		テーマ 1	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	5,285	薬品材料・文具雑費	5,285	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	0		0	
旅 費 交 通 費	603	研究旅費	603	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料	346	委託料	346	小型魚類飼育システム移設費
( 修 繕 料 )	292	修繕料	292	研究使用機器の修繕
( 会 費 )	85	会費	85	学会参加費
( その他 )	298	ソフトウェア	298	ソフトウェア
計	6,909		6,909	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	5,091	教育研究用機器	5,091	小型魚類飼育システム・顕微鏡用培養システム
計	5,091		5,091	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

年 度	平成 28 年度		テーマ 2	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	2,644	薬品材料・文具雑費	2,644	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	5	郵便料	5	研究機器送料
印 刷 製 本 費	426	印刷・製本	426	報告書印刷製本・チラシ印刷・ポスター印刷
旅 費 交 通 費	542	研究旅費	542	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料	2,000	委託料	2,000	MRI室実験用端子盤改造費
( 賃 借 料 )	2,225	賃借料	2,225	ソフトウェアレンタル料・会議室賃借料
( 修 繕 料 )	421	修繕料	421	研究使用機器の修繕
( 会 費 )	101	会費	101	学会参加費
( その他 )	261	用品図書・ソフトウェア	261	用品図書・ソフトウェア
計	8,625		8,625	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	975	教育研究用機器	975	薬用冷蔵ショーケース・光学実験台
計	975		975	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

年 度	平成 28 年度		テーマ 3	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	3,648	薬品材料・文具雑費	3,648	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	1	郵便料	1	研究資料送料
印 刷 製 本 費	15	印刷・製本	15	ポスター印刷
旅 費 交 通 費	350	研究旅費	350	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料	16	委託料	16	ワクチン接種
( 修 繕 料 )	68	修繕料	68	研究使用機器の修繕
( 会 費 )	0	会費	0	学会参加費
( その他 )	6	ソフトウェア	6	ソフトウェア
計	4,104		4,104	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	3,576	教育研究用機器	3,576	超音波パルスレーザ・カスタマイズPC
計	3,576		3,576	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	4,320		4,320	学内1人@36万円×12ヶ月
研究支援推進経費	0		0	
計	4,320		4,320	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

年 度	平成 28 年度		テーマ 4	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	2,985	薬品材料・文具雑費	2,985	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	1	郵便料	1	研究資料送料
印 刷 製 本 費	33	印刷・製本	33	技術研究報告別刷
旅 費 交 通 費	1,345	研究旅費	1,345	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料	33	英文添削料	33	論文作成時の英文校閲
( 修繕料 )	164	修繕料	164	研究使用機器の修繕
( 会費 )	225	会費	225	学会参加費
計	4,786		4,786	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	1,614	教育研究用機器	1,614	真空デシケーター・マイバイオ(冷凍庫)
計	1,614		1,614	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

年 度	平成 29 年度		テーマ 1	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	6,215	薬品材料・文具雑費	6,215	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	146	印刷・製本	146	公開シンポジウム報告書印刷製本
旅 費 交 通 費	1,185	研究旅費	1,185	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料	802	謝礼、委託料、英文校閲料	802	講演会ゲスト謝礼、装置移設費、論文作成時の英文校閲
( 修繕料 )	171	修繕料	171	研究使用機器の修繕
( 会費 )	225	会費	225	学会参加費
( その他 )	758	ソフトウェア	758	ソフトウェア
計	9,502		9,502	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	6,868	教育研究用機器	6,868	微量浸透圧計マイクロオズモマスター、オシロスコープ
計	6,868		6,868	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	3,630		3,630	学内1人@33万円×11ヶ月
研究支援推進経費	0		0	
計	3,630		3,630	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

年 度	平成 29 年度		テーマ 2	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	4,014	薬品材料・文具雑費	4,014	用品・薬品・文具
光熱水費	0		0	
通信運搬費	6	郵便料	6	研究資料送料
印刷製本費	305	印刷・製本	305	公開シンポジウム予稿集印刷製本・チラシ印刷
旅費交通費	631	研究旅費	631	学会参加等に係る国内・海外出張費
報酬・委託料	69	謝礼	69	講演会ゲスト謝礼
(賃借料)	1,976	賃借料	1,976	ソフトウェアレンタル料、会議室賃借料
(会費)	147	会費	147	学会参加費
(その他)	511	用品図書・ソフトウェア	511	用品図書・ソフトウェア
計	7,659		7,659	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	2,341	教育研究用機器	2,341	広帯域RFパワーアンプ、薬用保冷庫
計	2,341		2,341	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

年 度	平成 29 年度		テーマ 3	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	868	薬品材料・文具雑費	868	用品・薬品・文具
光熱水費	0		0	
通信運搬費	0		0	
印刷製本費	0		0	
旅費交通費	479	研究旅費	479	学会参加等に係る国内・海外出張費
報酬・委託料	16	講演登録料	16	学会講演登録料
(賃借料)	1,490	賃借料	1,490	会議室賃借料
(会費)	71	会費	71	学会参加費
(その他)	76	ソフトウェア	76	ソフトウェア
計	3,000		3,000	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	0		0	
計	0		0	
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1311037

年 度	平成 29 年度		テーマ 4	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	2,236	薬品材料・文具雑費	2,236	用品・薬品・文具
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	66	印刷・製本	66	公開シンポジウム資料印刷製本
旅 費 交 通 費	2,417	研究旅費	2,417	学会参加等に係る国内・海外出張費
報 酬 ・ 委 託 料 ( 修 繕 料 )	249	英文添削料、論文投稿料、加工費	249	論文作成時の英文校閲、論文投稿料、骨加工
( 会 費 )	120	修繕料	120	研究使用機器の修繕
( その他 )	355	会費	355	学会参加費
	800	ソフトウェア	800	ソフトウェア
計	6,243		6,243	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	0		0	
教 育 研 究 経 費 支 出	0		0	
計	0		0	
設 備 関 係 支 出 ( 1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 5 0 0 万 円 未 満 の も の )				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	757	教育研究用機器	757	油回転真空ポンプ、高剛性・精密型自動ステージ
計	757		757	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	0		0	
研究支援推進経費	0		0	
計	0		0	

## 3.2. テーマ1 医療用超音波技術の安全性の確立

### 3.2.1 光ファイバセンサによる生体組織の超音波音圧・温度上昇の同時計測

同志社大学理工学部・小山大介

同志社大学大学院生命医科学研究科・渡辺好章，秋山いわき

同志社大学大学院理工学研究科博士前期課程・今出圭亮，松尾晃佑，陰山譽

#### (1) 研究計画の概要

超音波照射による生体組織への影響は熱的作用と非熱的作用に分けられ，本研究は前者について動物実験によってその影響を調査することを目的としている．従来，動物実験において温度上昇は熱電対によって測定されていたが，熱電対測温接点での *viscous heating* による影響を無視できない．*Viscous heating* は媒質と熱電対の密度の差に依存して発生するため，密度の低い（水に近い）光ファイバでは *viscous heating* の影響は小さい．本研究で開発しようとしてファイバブラッググレーティング（FBG）センサは生体内部での温度上昇と超音波音圧を同一点で同時に測定することができるだけでなく，このように *viscous heating* の影響が小さいため精度良く測定できることになる．

#### (2) 研究成果

水中での実験で，*viscous heating* の影響を熱電対と比較して検討を行った．水中での超音波照射における温度上昇を測定した結果を図1に示す．熱電対による測定値では *viscous heating* により 1.2℃の温度上昇を認められるが，FBG センサーによる測定値では 0.1℃以下であり，*viscous heating* の影響は小さいことがわかる．生体組織模擬ファントムを作成して，超音波照射によるファントム内部の加温を行ったときの温度上昇と超音波音圧を同時計測した．超音波照射用の振動子は，凹面型集束 PZT 振動子で，共振周波数 2.0MHz，口径 20mm，焦点距離は 35mm である．ニードル型ハイドフォロン（Force Technology: MH-28）を 2次元走査して得られた音場を図2に示す．ファントムは 11.21% のグリセリン水溶液を寒天でゲル化したものである．使用した FBG センサの感度は，30.5mV/℃，13.0mV/MPa である．焦点位置で測定された音圧と温度の結果をそれぞれ図3および4に示す．これらの図より超音波照射よって正音圧 3.0MPa，負音圧 2.1MPa であり，超音波照射に同期した温度上昇 5.3℃を確認できる．熱電対で測定された温度と比較した結果を図5に示す．次に，超音波音圧測定時の FBG センサの周波数特性を測定した．共振周波数 2.0MHz, 3.0MHz, 5.0MHz, 6.0MHz, 8.0MHz の 5 個の振動子を用いた．メ

ンブレイン型ハイドフォロン(Onda: HGL-400)を用いて校正した結果を図6に示す. このFBGセンサが広帯域な特性を有することがわかる.

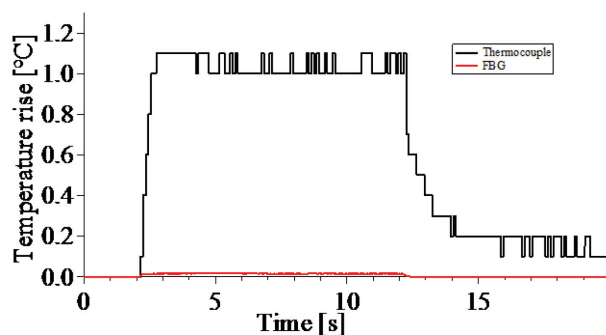


図1 水中での温度上昇測定結果  
熱電対との比較

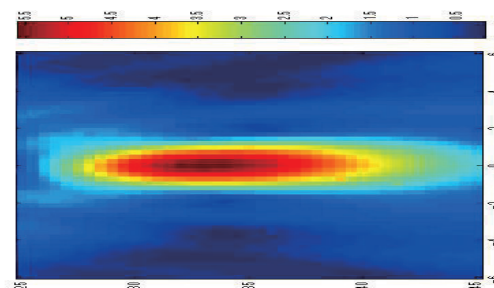


図2 振動子の音場 (単位 mm)

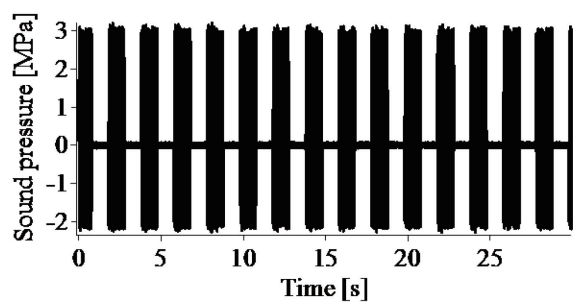


図3 超音波音圧測定結果

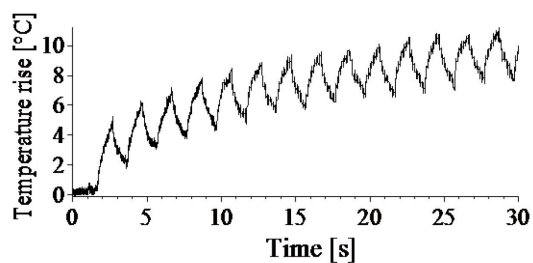


図4 温度測定結果

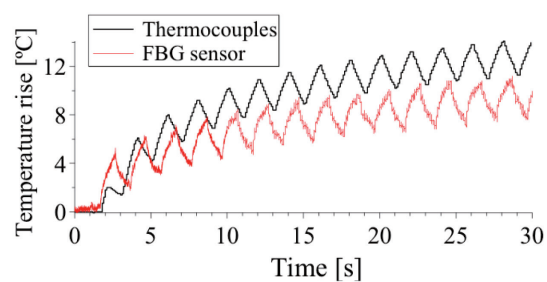


図5 温度測定結果の比較.

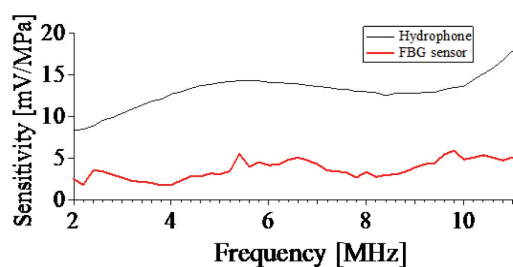


図6 周波数特性

### (3) 自己評価

#### A 期待通りの成果があった



FBG センサの周波数特性を測定した。生体組織模擬ファントムを用いて集束超音波照射による焦点での温度上昇と音圧波形を FBG センサで測定した。測定結果を熱電対による測定結果とハイドロフォンによる音圧波形と比較したところ一致した。

#### (4) 研究成果

##### 原著論文

- [10] Keisuke Imade, Takashi Kageyama, Daisuke Koyama, Yoshiaki Watanabe, Kentaro Nakamura & Iwaki Akiyama, "Measurement of sound pressure and temperature in tissue-mimicking material using an optical fiber Bragg grating sensor", Journal of Medical Ultrasonics, Vol.43, Issue 4, pp 473-479, 2016

##### 国際会議発表

- [11] K. Imade, D. Koyama, I. Akiyama, Simultaneous measurement of sound pressure and temperature of tissue mimicking material by an optical fiber Bragg grating sensor, Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting (2015.5)
- [12] T. Kageyama, D. Koyama, I. Akiyama, "Multipoint measurement of sound pressure and temperature in biological tissues by using optical fiber sensors", 166th Meeting of the Acoustical Society of America, (2013.12)

##### 国内発表

- [13] 松尾晃佑, 秋山いわき, "FBG センサによる MHz 超音波音圧計測", 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 2016
- [14] 今出圭亮, 松尾晃佑, 小山大介, 秋山いわき, ファイバブラッググレーティング (FBG) センサを用いた超音波音圧と温度の同時計測, 第 56 回光波センシング技術研究会講演会, 2015
- [15] 今出圭亮, 陰山誉, 小山大介, 秋山いわき, "光ファイバセンサを用いた超音波・温度の同時多点計測", 日本音響学会 2014 年春季研究発表会, 1333-1334, 2014
- [16] 陰山誉, 小山大介, 秋山いわき, 光ファイバセンサを用いた超音波と温度変化の分離測定, 電子情報通信学会超音波研究会, 2013

# Measurement of sound pressure and temperature in tissue-mimicking material using an optical fiber Bragg grating sensor

Keisuke Imade<sup>1</sup> · Takashi Kageyama<sup>1</sup> · Daisuke Koyama<sup>1</sup> · Yoshiaki Watanabe<sup>1</sup> · Kentaro Nakamura<sup>2</sup> · Iwaki Akiyama<sup>1</sup>

Received: 30 June 2015 / Accepted: 9 May 2016  
© The Japan Society of Ultrasonics in Medicine 2016

## Abstract

**Purpose** The experimental investigation of an optical fiber Bragg grating (FBG) sensor for biomedical application is described. The FBG sensor can be used to measure sound pressure and temperature rise simultaneously in biological tissues exposed to ultrasound. The theoretical maximum values that can be measured with the FBG sensor are 73.0 MPa and 30 °C.

**Methods** In this study, measurement of sound pressure up to 5 MPa was performed at an ultrasound frequency of 2 MHz. A maximum temperature change of 6 °C was measured in a tissue-mimicking material.

**Results** Values yielded by the FBG sensor agreed with those measured using a thermocouple and a hydrophone.

**Conclusion** Since this sensor is used to monitor the sound pressure and temperature simultaneously, it can also be used for industrial applications, such as ultrasonic cleaning of semiconductors under controlled temperatures.

**Keywords** FBG · Viscous heating

## Introduction

In recent years, acoustic radiation force impulse (ARFI) has attracted attention in the field of ultrasound diagnosis [1]. With ARFI, biological tissues are exposed to long-

duration ultrasound bursts, causing a micro-displacement in soft tissues from the acoustic radiation force and producing shear elastic waves [2, 3]. This technology is used to estimate the elasticity of tissues from the speed of the shear waves propagating through the body to differentiate between benign and malignant liver tumors [4]. Since ARFI has been widely studied [5–8], it is used for such things as in vivo observations of the viscoelastic features of cysts and chemical and thermal damage in tissues. In addition, in vitro observations of thrombus formation has been studied, as well [9, 10]. Ultrasonic diagnosis equipment is thought to have a high level of safety, with a little effect on the tissue. However, since ARFI uses bursts of large amplitude waves for durations of several hundred microseconds or more, there is concern about temperature increases and non-thermal effects due to cavitation in the exposed area of the body [11]. In evaluating the safety of ultrasonic diagnosis equipment, a number of values must be computed. They are spatial-peak temporal-average intensity ( $I_{SPTA}$ ), which is the temporal-average value of the spatial-peak value of the intensity of the sound beam; mechanical index (MI), which is an index for evaluating the effect of negative sound pressure that causes cavitation; and thermal index (TI), which is determined from the ratio of the total acoustic power to the acoustic power required to raise the tissue temperature by 1 °C. These parameters have upper limitations given by the following formulas [12–14]:

$$I_{SPTA.3} \leq 720 \text{ mW/cm}^2 \quad (1)$$

$$MI \leq 1.9 \quad (2)$$

$$TI \leq 6. \quad (3)$$

Simultaneous measurement of temperature increases, negative sound pressure, and cavitation at a focus point

✉ Kentaro Nakamura  
knakamur@sonic.pi.titech.ac.jp

<sup>1</sup> Medical Ultrasound Research Center, Doshisha University, Kyotanabe, Kyoto, Japan

<sup>2</sup> Precision and Intelligence Laboratory, Tokyo Institute of Technology, Yokohama, Japan

receiving the highest ultrasound intensity is very important [15].

Usually, this has been measured using hydrophones and thermocouples. However, when ultrasound pressure and temperature are measured in biological tissue or tissue-mimicking material (TMM) using a hydrophone or thermocouple, it is difficult to fix them at the focus point, because the focus point is usually in a restricted, narrow space. In this paper, we propose a system for simultaneous measurement of temperature changes and sound pressure using optical fiber sensors, which cause a little disturbance to ultrasonic fields. Using ultraviolet light transmitted along an optical fiber, bands with a different refractive index than the main fiber can be created at equal intervals in the fiber, which act as a diffraction grating, so that light of specific wavelengths is reflected. Such a grating is referred to as a fiber Bragg grating (FBG), and is often used in sensors, since the reflected Bragg wavelength is sensitive to both strain and temperature [16–19]. When an FBG sensor is exposed to ultrasound, the refractive index of the optical fiber changes due to the effects of sound pressure and temperature, leading to fluctuations in the Bragg wavelength. However, since the frequencies of fluctuations caused by sound pressure and temperature variations are very different, they can be easily separated by filtering. If this device was applied to ARFI, the fiber would presumably experience the shear wave and the corresponding tissue displacements. These displacements, corresponding to strain, cause changes in the optical signal being detected. According to the guidelines of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, adverse thermal effects on fetuses or embryos should be considered when the temperature in the body is raised by 4 °C or for a period of 5 min or longer [20]. When the negative sound pressure is calculated for a frequency of 2.0–10 MHz and an MI of 1.9, which is commonly used during ARFI imaging of biological tissue, it is found to be 2.7–6.0 MPa. The purpose of this study is to explore the simultaneous measurement of temperature changes up to 6 °C and negative ultrasound pressure of up to 6 MPa. The measurement range of sound pressure and temperature using an FBG sensor is theoretically up to 73.0 MPa and 30 °C, respectively.

The range of the values in this research may also be applicable to industrial applications, such as ultrasonic cleaning of semiconductors under controlled temperatures.

## Methods

An FBG has several advantages when used as a sensor, including resistance to electromagnetic noise. When broadband light enters an FBG sensor, only the Bragg

wavelength,  $\lambda_B$ , is reflected, and this is given by the following [21]:

$$\lambda_B = 2n\Lambda \quad (4)$$

where  $n$  is the refractive index in the core and  $\Lambda$  is the grating period. The Bragg wavelength is known to change linearly with strain produced by an external force. This change in the Bragg wavelength is due to changing the period of the grating as the fiber physically deforms.

When an FBG is exposed to ultrasound waves,  $\lambda_B$  changes due to changes in  $n$  and  $\Lambda$  resulting from the strain produced by thermal expansion of the FBG and the sound pressure, whereas temperature changes cause a gradual shift in  $\lambda_B$ , fluctuations due to sound pressure occur at ultrasound frequencies. Since the difference between these frequencies can be in the high MHz range, when the optical signals are converted into electrical signals, those associated with changes in temperature and sound pressure can be separated using high- and low-pass filters, and simultaneous measurement of ultrasound waves and temperature changes is possible. Hydrophones are generally used for ultrasound wave detection and thermocouples for measurement of temperature changes caused by ultrasound irradiation. However, it is difficult to measure sound pressure and temperature simultaneously in an exposed area. Moreover, when thermocouples are placed in the body and are exposed to ultrasound, viscous heating can occur due to differences in the acoustic impedance of the tissue and thermocouple [22]. These issues can, perhaps, be overcome, however, with use of the FBG sensor. The principle of ultrasound wave and temperature detection using an FBG is as follows. The wavelength of a narrow-band light source is adjusted, so that it is in a linear region of the wavelength response curve for the FBG. When the FBG is exposed to ultrasound waves, strain is introduced due to the sound pressure and the Bragg wavelength is changed, leading to a change in the reflected light intensity. Consequently, ultrasound waves can be detected as electrical signals from the percentage change in the light intensity. If the temperature is uniform, thermal components are theoretically detected as direct current components. Since temperature changes occur slowly, they give rise to a low-frequency electrical signal. In contrast, the signals due to ultrasound exposure occur at a high frequency, and can be easily separated from the low-frequency thermal components using high- and low-pass filters after the output signal is split.

## Experiments

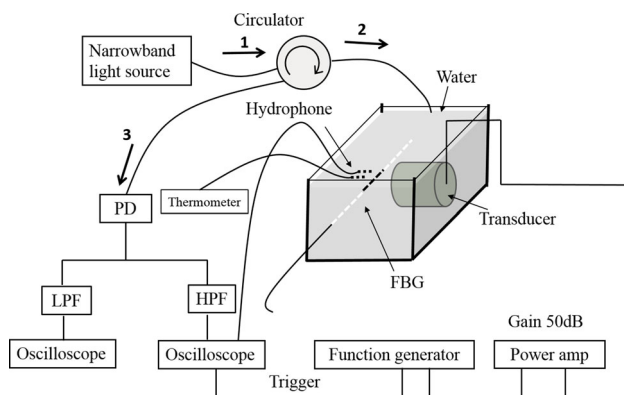
### A. Measurements of ultrasound waves and temperature rise in water with FBG sensor

This section describes ultrasound and temperature

measurements using an FBG sensor (SM(B)-1550-60-1.0-N-1-N-A-1.5-N-F/S, Shinkodensen Co., Ltd.) with a length of 1 mm (which is the size of the sensitive region), diameter of 0.25 mm, and reflectivity ratio of 60 %.

### 1. Experimental setup

The ultrasound wave pressure and temperature were measured. The experimental system is shown in Fig. 1. In this case, a narrowband light source (N7711A, Agilent Technologies) was used. The input conditions were a frequency of 2 MHz and a total of 10 cycles with a repetition cycle of 1 ms. Signals were amplified by 50 dB with a power amplifier (A075, Electronics & Innovation, Ltd.). Input voltages of 8–100  $V_{pp}$  were applied to a concave transducer (2.5Z25I, Japan Probe Co., Ltd.) with a focal length of 35 mm and  $-6$  dB beam widths of 3.5 mm, with a diameter of 20 mm. Incident light from the light source was passed through the FBG, then reflected light from the FBG was split using an optical fiber coupler (10202A-50-FC, Thorlabs Japan, Inc.), after which it was converted to electrical signals using two photo detectors (2053-FC-M, Japan Laser Corp.). The signal associated with ultrasound waves was passed through a high-pass filter, while the signal associated with temperature was detected without amplification after being passed through a low-pass filter. The water temperature was changed  $6$  °C in  $1$  °C steps starting at  $36$  °C, and ultrasound waves were detected at each temperature. The temperature was measured using an YR520-323 resistance thermometer from Chino Corp. Since the MI value is defined by negative sound pressure, the absolute value of the negative sound

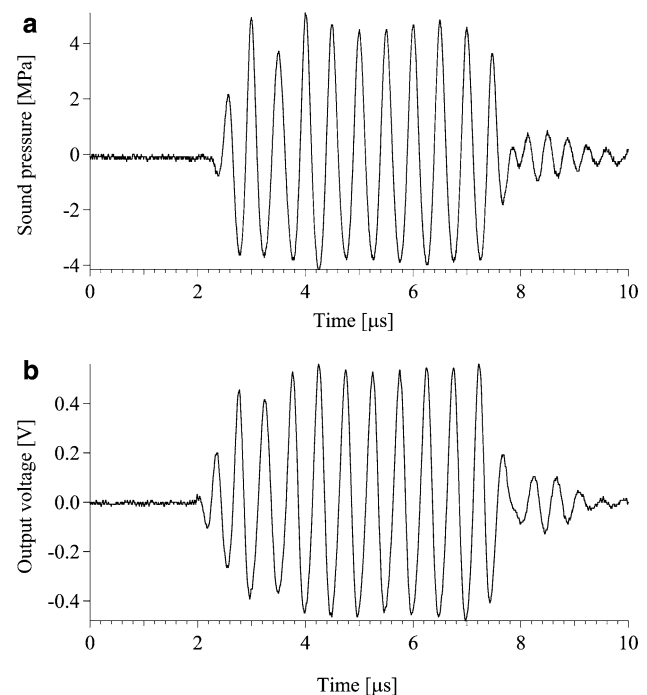


**Fig. 1** Experimental system for measurement of ultrasound and temperature change in water

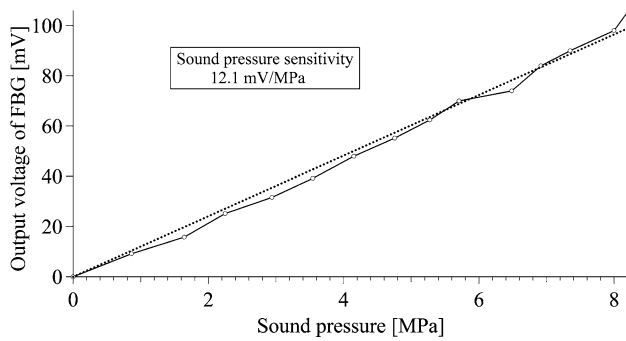
pressure was measured for each input voltage using a hydrophone (HGL-0200, ONDA) in the ultrasound focal site; it was measured at the center of the waveform to avoid transducer ring-up and ring-down. Since the temperature signal had a low frequency, 60,000 point signals were acquired over 1 min and the mean and standard deviation were obtained. The input wavelength of the narrowband light source was 0.57 nm less than the Bragg wavelength.

### 2. Experimental results

Figures 2a, b show the ultrasound waveforms measured using the hydrophone and the FBG sensor, and Fig. 3 shows plots of the FBG signal against the sound pressure measured with the hydrophone. Since the Bragg wavelength changes linearly with strain produced by an external force, the output voltage measured using FBG also changes linearly with sound pressure. The slope of the approximately linear line is the sound pressure sensitivity. Sound pressure can be obtained by dividing the output voltage of ultrasound waves received by the FBG sensor by the sensitivity. From the slope of the line, the sound pressure sensitivity was determined to be 12.1 mV/MPa. Error of mean square was 2.98 mV; this accuracy is expressed in sound



**Fig. 2** Ultrasound waves when the transducer was driven by burst waves of 10 cycles,  $74 V_{pp}$ , and 2 MHz. **a** Hydrophone and **b** FBG sensor



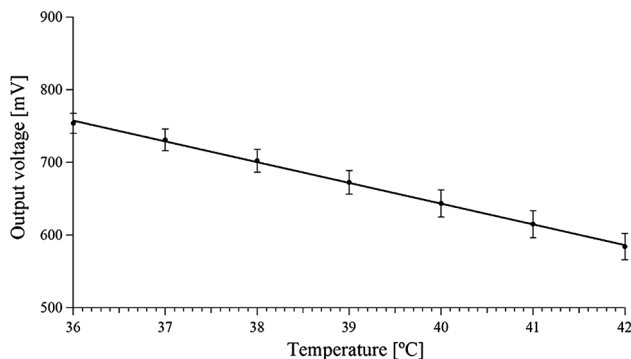
**Fig. 3** Relationship between sound pressure measured with a hydrophone and output voltage passed through a high-pass filter measured with an FBG sensor

pressure of 0.25 MPa. Figure 4 shows the dependence of the FBG signal on temperature. Theoretically, when temperature is constant, the output voltage is constant, but since noise was present; the mean value and standard deviation of the 60,000 points acquired over 1 min were obtained. Temperature rise can be obtained by dividing the output voltage change received by the FBG by the sensitivity. From the slope of the line, the temperature detection sensitivity was calculated to be  $-28.6 \text{ mV}/^\circ\text{C}$ .

## B. Measurements of ultrasound waves and temperature rise in tissue-mimicking material (TMM) with FBG sensor

### 1. Experimental setup

The experimental system is shown in Fig. 5. Everything was the same as in the prior trials except for measuring sound pressure and temperature rise with an FBG sensor in a TMM, with a cycle number of 2,000,000, a repetition cycle of



**Fig. 4** Relationship between temperature rise measured with a thermometer and output voltage passed through a low-pass filter measured with an FBG sensor (1 mm)

2 s, and an input voltage of 80 Vpp. In addition, a thermocouple was fixed at the focus of ultrasound with the FBG. Table 1 shows the constituents of the TMM.

### 2. Experimental results

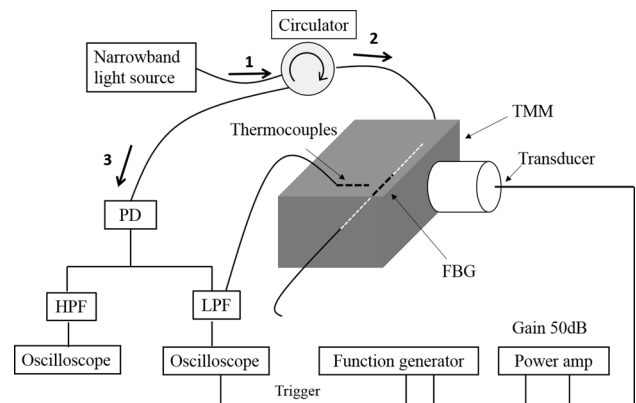
Figure 6 shows the waveform of the ultrasound pressure, and Fig. 7 shows the temperature change caused by ultrasound exposure in the TMM measured with the FBG sensor and the thermocouples. A greater temperature rise was measured with the thermocouples than the FBG sensor. The authors consider that it is because viscous heating affected the thermocouples. Viscous heating is considered in Discussion B.

Ultrasound pressure and  $>4 \text{ }^\circ\text{C}$  temperature rise were measured simultaneously in the TMM with the FBG sensor. Assuming that the sensitivity of the FBG sensor does not depend on the acoustic impedance of the medium, the FBG sensor allows for measurement of sound pressure in the TMM. In general, the sound pressure measured with an FBG sensor is not dependent on the acoustic impedance of the medium at frequencies below 0.1 MHz. Therefore, further studies are necessary for higher frequencies over 0.1 MHz.

## Discussion

### A. Resolution of FBG sensor for measuring sound pressure

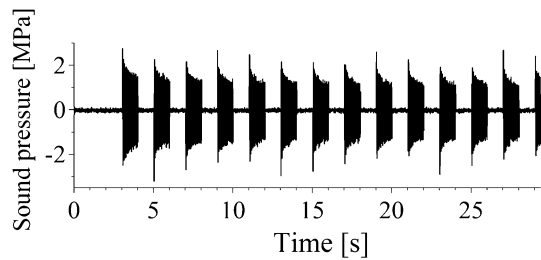
Figure 8 shows the sound pressure distribution along the lateral direction measured using an FBG sensor with a length of 1 mm and a hydrophone with a diameter of 0.6 mm at the focal distance. The half bandwidth is 1.39 mm for the hydrophone and



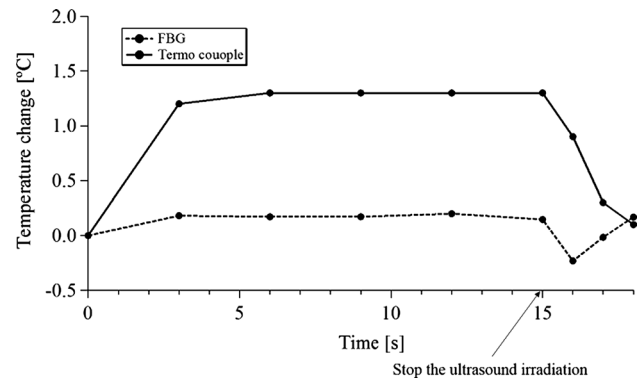
**Fig. 5** Experimental system for measurement of ultrasound and temperature change in a TMM

**Table 1** Contents of the TMM

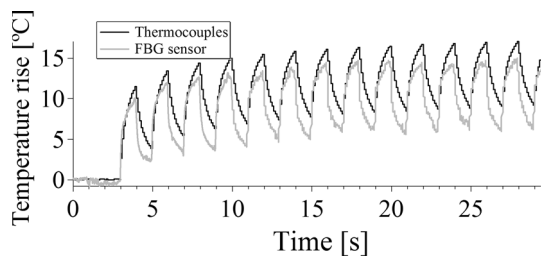
Constituent	Manufacture	Mass fraction (%)	Mass (g)
Degassed water	–	85.77	857.7
Glycerin	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.	11.21	112.1
Agar	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.	3.02	30.2



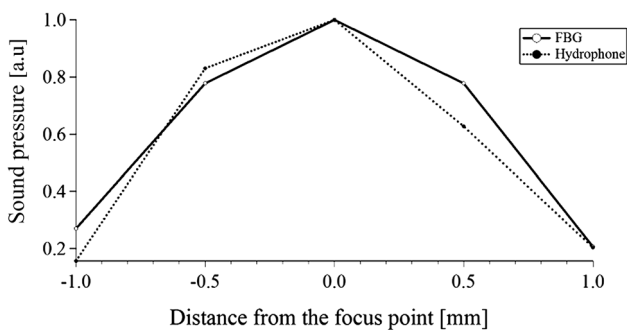
**Fig. 6** Ultrasound pressure measured with an FBG sensor, with an input voltage of 80 Vpp, frequency of 2 MHz, and burst of 2,000,000 cycles in a TMM



**Fig. 9** Comparison of temperature rise caused by exposure to ultrasound. Temperatures were measured with an FBG sensor and thermocouples at the focal point in water



**Fig. 7** Temperature rise caused by exposure to ultrasound measured with an FBG sensor and a thermocouple in a TMM



**Fig. 8** Sound pressure distribution along the lateral direction measured with an FBG sensor with a length of 1 mm and a hydrophone with a diameter of 0.6 mm at the focal distance

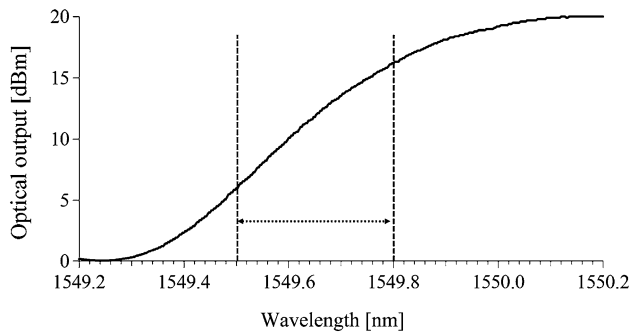
1.51 mm for the FBG sensor. Since the actual beam width was 0.79 mm because of the half bandwidth value and diameter of the hydrophone, the resolution of the FBG sensor, which is the value obtained by subtracting the actual beam width from the half bandwidth value of the FBG, is 0.72 mm.

**B. Comparison of FBG sensor and thermocouples**

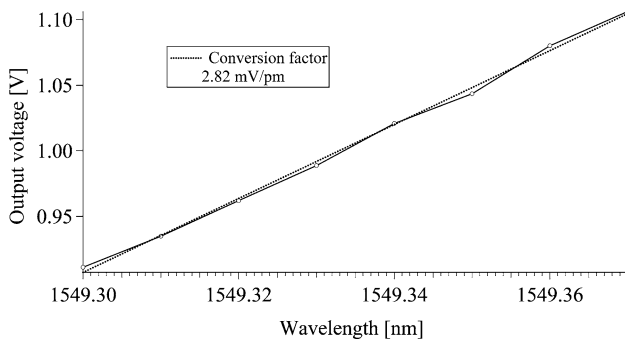
Figure 9 shows a comparison of temperature change measured with an FBG sensor and a thermocouple set at the focal point in water. Since there is a little attenuation in water [23], a rise in temperature caused by ultrasound exposure should not occur. As such, the temperature rises detected by the thermocouple are assumed to be errors. When thermocouples are exposed to ultrasound, they can induce an error called viscous heating. This error is caused by relative motion between the thermocouples and the surrounding medium when exposed to ultrasound. However, there is very little motion when using an FBG sensor as compared to using thermocouples, because the difference between the density of the FBG sensor and water (or biological tissue) is smaller than that of thermocouples [24]. Thus, an FBG sensor is able to measure temperature rises without the viscous heating effect caused by ultrasound.

**C. Range of measurable ultrasound waves and temperature change**

In this case, a broadband light source (ASE-1550-25, FiberLabs Inc.) was used. Incident light from the broadband light source passed through the Bragg grating, then reflected light from the grating was observed using an optical spectrum analyzer (MS9780A, Anritsu Corp.). Figure 10 shows the wavelength response of the reflected light. In the



**Fig. 10** Wavelength response of reflective light from the FBG



**Fig. 11** Wavelength response of output voltage

wavelength range bounded by the dotted lines, the response can be considered roughly linear, and this region has a width of about 0.3 nm. Since the measured static temperature property was 0.01 nm/°C, and the pressure property of the FBG was 4.07 pm/MPa, the measurement range of rises in temperature is a maximum of 30 °C, and sound pressure can be measured up to 73.0 MPa.

Figure 11 shows the wavelength property of conversion from reflected light signals into electric signals using PD. The conversion factor, which is the slope of this property, is 2.82 mV/pm. The sound pressure sensitivity of 11.5 mV/MPa can be determined by multiplying the conversion factor and the pressure property (4.07 pm/MPa) of the FBG. This calculation sensitivity is almost coincident with the sound pressure sensitivity measured in Experiment A.

## Conclusion

In this study, simultaneous and separate measurements of ultrasound waves and temperature were carried out using an FBG sensor, which is a type of optical fiber sensor. The results showed that when an FBG sensor is placed in water with a temperature of 36–42 °C, similar to human body temperature,

and exposed to ultrasound waves, separate measurements of the high-frequency ultrasound signals due to ultrasound pressure and low-frequency signals due to the water temperature could be performed simultaneously. Furthermore, simultaneous measurements of ultrasound waves and temperature in a TMM were successfully carried out using an FBG sensor.

**Acknowledgments** This study is supported by the MEXT-Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities, 2013–2018.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Ethical consideration** This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

## References

1. Nightingale K, Soo M, Nightingale R, et al. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol.* 2002;28:227–35.
2. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, et al. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34:546–58.
3. Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, et al. Ultrafast imaging of beam formed shear waves induced by the acoustic radiation force in soft tissue: application to transient elastography. In: *Proceedings of the 2002 IEEE Ultrasonics Symposium.* 2002;1899–902.
4. Fatemi M, Greenleaf JF. Probing the dynamics of tissue at low frequencies with the radiation force of ultrasound. *Phys Med Biol.* 2000;45:1449–64.
5. Nightingale KR, Bentley R, Trahey G. Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging. *Ultrasound Imaging.* 2002;24:129–38.
6. Sugimoto T, Ueha S, Itoh K. Tissue hardness measurement using the radiation force of focused ultrasound. In: *Proceedings of the 1990 IEEE Ultrasonics Symposium.* 1990; 1377–80.
7. Nightingale K, Kornguth P, Walker W, et al. A novel ultrasonic technique for differentiating cysts from solid lesions: preliminary results in the breast. *Ultrasound Med Biol.* 1995;21:745–51.
8. Walker W, Fernandez F, Negron L. A method of imaging viscoelastic parameters with acoustic radiation force. *Phys Med Biol.* 2000;45:1437–47.
9. Fahey B, Nightingale K, Stutz D, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of thermally- and chemically-induced lesions in soft tissues: preliminary ex vivo results. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30:321–8.
10. Viola F, Kramer M, Lawrence M, et al. Sonorheometry: a non-contact method for the dynamic assessment of thrombosis. *Ann Biomed Eng.* 2004;32:696–705.
11. Herman BA, Harris GR. Models and regulatory considerations for transient temperature rise during diagnostic ultrasound pulses. *Ultrasound Med Biol.* 2002;28:1217–24.
12. FDA Guidance for Industry and FDA Staff. Information for manufacturers seeking marketing clearance of diagnostic ultrasound systems and transducers. Rockville: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health; 2008.

13. AIUM Clinical Standards Committee. How to interpret the ultrasound output display standard for higher acoustic output diagnostic ultrasound devices: version 2. *J Ultrasound Med.* 2004;23:723–6.
14. Ter Haar G. *The Safe use of ultrasound in medical diagnosis.* London: Br Inst Radiol; 2000.
15. Dalecki D, Raeman CH, Child SG, et al. Remnants of Albunex nucleate acoustic cavitation. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23:1405–12.
16. Rao Yun-Jiag. In-fibre grating sensors. *Meas Sci Technol.* 1997;8:355.
17. Fishery NE, Surowiecy J, Webby DJ, et al. In-fibre Bragg gratings for ultrasonic medical applications. *Meas Sci Technol.* 1997;8:1050–4.
18. Takahashi N, Hirose A, Takahashi S. Underwater acoustic sensor with fiber bragg grating. *Opt Rev.* 2006;4:691–4.
19. Fujisue T, Nakamura K, Ueha S. Demodulation of Acoustic Signals in Fiber Bragg Grating Ultrasonic Sensors Using Arrayed Waveguide Gratings. *Jpn J Appl Phys.* 2006;45(5B):4577–9.
20. Barnett SB, Duck F, Ziskin M. Recommendations on the safe use of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33:173–4.
21. Zhou Z, Ou J. Techniques of temperature compensation for FBG strain sensors used in long-term structural monitoring. In: *Proceeding of Asian pacific fundamental problems of opto- and microelectronics, Russia.* 2004. p. 465–71.
22. Hynynen K, Martin CJ, Watmough DJ, et al. Errors in temperature measurement by thermocouple probes during ultrasound induced hyperthermia. *Br J Radiol.* 1983;56:969–70.
23. Martinez R, Leija L, Vera A. Ultrasonic attenuation in pure water: comparison between through-transmission and pulse-echo techniques. In: *Pan American health care exchanges, PAHCE 2010;* 2010. p. 81–4.
24. Morris H, Rivens I, Shaw A, et al. Investigation of the viscous heating artefact arising from the use of thermocouples in a focused ultrasound field. *Phys Med Biol.* 2008;53:4759–76.



### 3.2.2 造影剤投与後のウサギ心臓超音波照射による期外収縮の誘発

同志社大学大学院生命医科学研究科・秋山いわき

同志社大学大学院生命医科学研究科博士前期課程・高野わかな，赤井一輝

自治医科大学・谷口信行，笹沼英紀，高山法也，石黒保直，小形幸代

#### (1) 研究計画の概要

音響放射力インパルス (ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse) を伴う弾性超音波は肝臓の硬さや肝腫瘍，乳腺腫瘍の質的診断のために臨床現場で既に広く利用されている。診断用超音波と比較して持続時間が長い高強度のパルス波を使用するため，一定条件下の照射で組織破壊や有意な温度上昇を来すことが危惧されている。我々は，これまでのウサギを用いた動物実験で造影剤投与下の心臓照射で期外収縮が誘発されることを報告してきた。しかし，これまで使用してきた振動子では B モードで確認した場所に正確に ARFI 照射できない点に課題があった。今年度は新たに B モード画像を得ながら焦点深度を調整して照射できる動物実験用 ARFI システムを導入した。心臓の照射部位を刺激伝導系内の特定の場所に設定し，造影剤の有無によって不整脈が誘発されるかを再検証した。

#### (2) 研究成果

##### 【方法】

日本白色種ウサギ (3kg, オス) を全身麻酔下に仰臥位とし前胸部と腹部を除毛し，呼吸に伴う照射位置の変動を極力減らすため気管切開し呼吸調整した。

B モードで心臓を観察し，4chamber view で右房，右室，長軸像で左室を描出し，ARFI 照射部位は A.右室，B.右房，C.左室壁の3点とした(図2)。不整脈の頻度と形状を造影剤投与の有無で比較・観察した。造影剤はペルフルブタン(ソナゾイド®)を使用し，静脈注射

2分後に ARFI 照射を行った。照射条件はパルス幅：1 msec，照射回数：30 回，照射間隔は脈拍 3 回に 1 回，R 波から 200msec とした。3羽に対して照射を行った。



図1 ウサギへの ARFI 照射実験

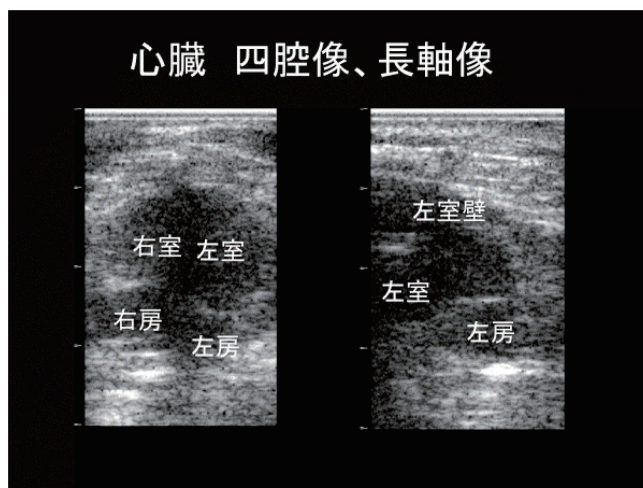


図2 Bモード画像と照射部位

- ① 右房，焦点深度 20mm (MI1.16)，造影剤なし
- ② 右室，焦点深度 30mm (MI0.84)，造影剤なし
- ③ 左室壁，焦点深度 10mm (MI 約 1.1)，造影剤なし
- ④ 右房，焦点深度 20mm (MI1.16)，造影剤あり
- ⑤ 右室，焦点深度 30mm (MI0.84)，造影剤あり
- ⑥ 左室壁，焦点深度 10mm (MI 約 1.1)，造影剤あり

### 【結果】

造影剤なしの照射では不整脈は認めなかった。造影剤ありの照射では不整脈を認めた(表1)。不整脈は単発の心室性あるいは上室性期外収縮で、致死的な不整脈は認めなかった。右心系の照射と左心系の照射では起源の異なる期外収縮が確認された。

No.	照射部位	焦点深度	MI値	造影剤	不整脈 (平均値)
①	右房	20mm	1.16	なし	0
②	右室	30mm	0.84	なし	0
③	左室壁 (長軸)	10mm	1.1	なし	0
④	右房	20mm	1.16	単回静注	5.33
⑤	右室	30mm	0.84	単回静注	2.66
⑥	左室壁 (長軸)	10mm	1.1	単回静注	3.66

表1 照射部位，造影剤の有無による不整脈の発生頻度

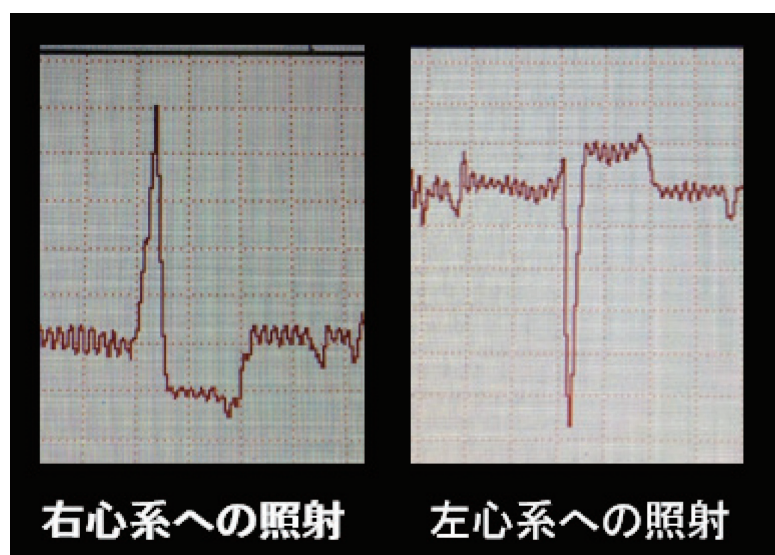


図3 照射部位による不整脈の形状

#### 【考察】

これまでの実験で MI1.8 以上の条件下において造影剤の持続静注下で肝臓の温度上昇や，心臓において不整脈が検出されることを報告してきた<sup>1)4)</sup>。しかし，これまでの実験では B-モードで確認した照射部位に ARFI が正確に照射されているか不確実である点に問題があった。今回導入した動物実験専用の新システムによりでは，Bモード画像を得ながら ARFI 照射を狙った場所に確実に照射できるようになった。また，新システム導入により，MI0.8~1.1 とこれまでより小さい MI 値でも造影剤投与下にお

いてのみ不整脈が誘発されることが明らかになった。さらに、Bモード画像を得ながら、ARFIの焦点深度を変更することができるようになったため刺激伝導系の特定の部位に照射することが可能となった。右心系と左心系への照射で不整脈波形が反転することから、ARFI照射が不整脈の誘発により確実に影響を及ぼしていると考えられた。

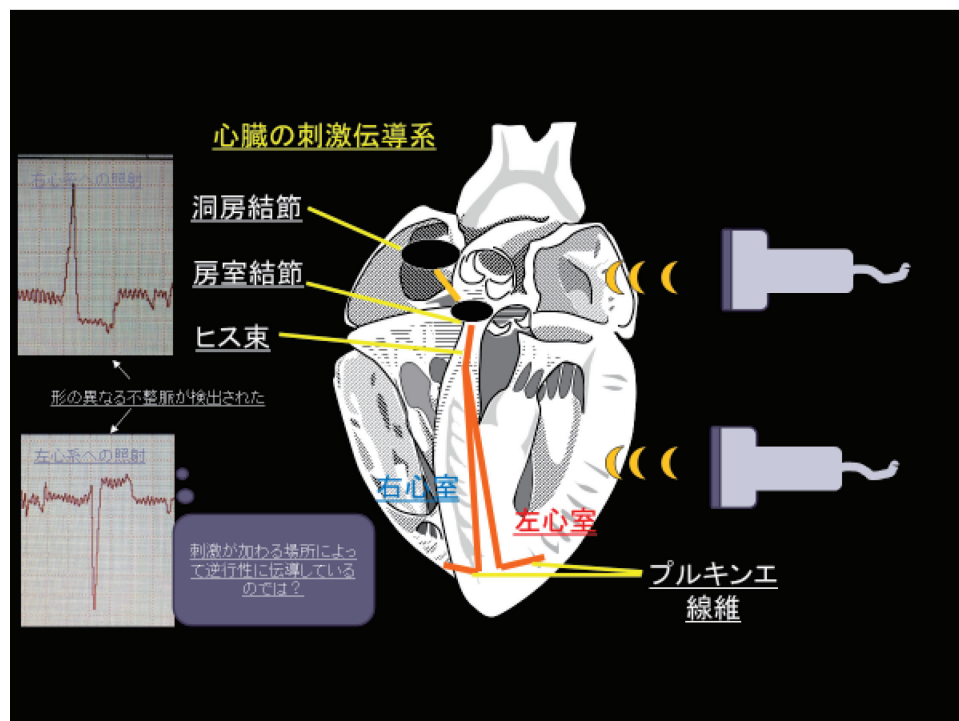


図4 刺激伝導系への照射イメージ

これまでの実験では、心臓が外からの刺激に対して最も影響を受けるとされる受攻期を、T波の頂点から30msec前までをVulnerable、それ以前をPre Vulnerable、T波の頂点以降をPost Vulnerableの3群に分け、それぞれにARFIの照射を行い、群間で不整脈の発生に差がないことを報告した<sup>1)4)</sup>。しかしながら、前述の通り旧システムでの実験のため、各群で不整脈の誘発に差が無いか追試する予必要がある。新システムを用いた今回の実験ではR波から200msecで固定照射しており、Post Vulnerable期に

照射が行われている。照射部位と照射タイミングの両方の側面から不整脈発生に関してさらに実験を進めていく予定である。

### (3) 自己評価

#### A 期待通りの成果があった

MI1.8以上の条件下において、造影剤の持続静注下で不整脈が誘発されることを報告してきた。新しいシステムでは、Bモード画像を観察しながらこれまでより精密に照射対象をしぼってできるようになった。これまでの実験では、MI値1.8の造影剤単回静注では不整脈が誘発されることはなかったが、本実験では、MI値1.8以下でも造影剤単回静注で不整脈が誘発された。照射部位は刺激伝導系を考慮し3箇所に分けたが、部位により不整脈波形が変化することを明らかにした。また、外的刺激に対して被刺激性の高いT波の頂点前後の受攻期をターゲットに照射を行い、タイミングによって不整脈誘発に差がないことを報告してきたが、新システムの使用により照射部位と照射タイミングに関して、更に詳細な検討が可能になると考えられた。

### (4) 成果発表など

論文発表：

- [1] Noriya Takakayama, Yasunao Ishiguro, Nobuyuki Taniguchi, Kazuki Akai, Hideki Sasanuma, Yoshikazu Yasuda, Naotaka Nitta, Iwaki Akiyama, “The effect of ultrasound with acoustic radiation force on rabbit lung tissue: a preliminary study”. J Med Ultrasonics vol43, pp.481-485, 2016
- [2] Y.Ishiguro, H.Sasanuma, N.Nitta, N.Taniguchi, Y.Ogata, Y.Yasuda, I.Akiyama, “The arrhythmogenic effect of ultrasonic exposure with acoustic radiation force (ARF) impulse on the rabbit heart with ultrasound contrast agent; perfluorobutane”, J Med Ultrasonics vol.42, pp47-50, 2015
- [3] Yasunao Ishiguro, Naotaka Nitta, Nobuyuki Taniguchi, Kazuki Akai, Noriya Takakayama, Hideki Sasanuma, Yukiyo Ogata, Yoshikazu Yasuda, Iwaki Akiyama,

“Ultrasound exposure (mechanical index 1.8) with acoustic radiation force impulse evokes extrasystolic waves in rabbit heart under concomitant administration of an ultrasound contrast agent”, J Med Ultrasonics, vol43, pp3-7,2016.

- [4] N.Nitta, Y.Ishiguro, H.Sasanuma, N.Taniguchi, I.Akiyama, “Experimental System for In-Situ Measurement of Temperature Rise in Animal Tissue under Exposure to Acoustic Radiation Force Impulse”, J Med Ultrasonics, vol.42, pp39-46, 2015

国際会議発表：

- [1] (Invited) I. Akiyama, W. Takano, K. Rifu, N. Takayama, H. Sasanuma and N. Taniguchi, “Effect on Rabbit Heart Exposure to Ultrasound with Long Pulse Duration” International Congress on Ultrasonics (ICU), December 18 -20, Honolulu Hawaii, USA, 2017
- [2] W. Takano, M. Furuya, C. Okamoto, H. Ichikawa, I. Akiyama, “The promotion of muscle synthesis of skeletal muscle cell exposed to ultrasound”, International Congress on Ultrasonics (ICU), December 18 -20, Honolulu Hawaii, USA, 2017
- [3] H. Sasanuma, N. Takayama, K. Rifu, W. Takano, Y. Ishiguro, N. Taniguchi, A. Kawarai Lefor and I. Akiyama, “The Effect of Ultrasound with Acoustic Radiation Force Impulse on the Lung: A Preliminary Study in Rabbits”, International Congress on Ultrasonics (ICU), December 18 -20, Honolulu Hawaii, USA, 2017
- [4] K. Akai, Y. Ishiguro, N. Nitta, H. Sasanuma, N. Taniguchi, I. Akiyama, “On the thermal effect in biological tissues exposed to ultrasound of longer pulse duration after administration of contrast agents”, IEEE International Ultrasonics Symposium, 2015
- [5] (Invited) Iwaki Akiyama, “Safety of Medical Ultrasound”, Asian Symposium on Advanced Ultrasound Technology, Taipei, Taiwan, 2015
- [6] (Invited) Iwaki Akiyama, “Biological effects of tissue exposed to ultrasound with acoustic radiation force”, The 11th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, 2014.
- [7] Notaka Nitta, Yasunao Ishiguro, Hideki Sasanuma, Nobuyuki Taniguchi, Iwaki Akiyama, Proceedings of IEEE International Ultrasonics Symposium, pp. 1175-1178, 2014

国内発表：

- [8] 利府数馬, 笹沼英紀, 高山法也, 高野わかな, 石黒保直, 小形幸代, 秋山いわき, 谷口信行, 造影剤投与後の音響放射力インパルスを伴う超音波照射による期外収縮の誘発, 日本超音波医学会第91回学術集会, (2018.6)

- [9] 高山法也, 笹沼英紀, 利府数馬, 高野わかな, 石黒保直, 秋山いわき, 谷口信行, 音響放射力インパルスが肺に及ぼす影響－ウサギを用いた動物実験－, 日本超音波医学会第91回学術集会, (2018.6)
- [10] 高山法也, 笹沼英紀, 利府数馬, 高野わかな, 新田尚隆, 石黒保直, 秋山いわき, 谷口信行, 音響放射力インパルスが肺に及ぼす影響－ウサギを用いた動物実験, 日本超音波医学会第90回学術集会, (2017.5)
- [11] (依頼講演) 石黒保直, 新田尚隆, 赤井一輝, 高野わかな, 高山法也, 小杉幸代, 笹沼英紀, 安田是和, 谷口信行, 秋山いわき, 音響放射力インパルス (ARFI) を伴う超音波と期外収縮, 日本超音波医学会第89回学術集会, 2016.5
- [12] (依頼講演) 新田尚隆, 石黒保直, 赤井一輝, 笹沼英紀, 谷口信行, 高野わかな, 秋山いわき, 音響放射力を伴う超音波による生体組織の温度上昇, 日本超音波医学会第89回学術集会, 2016.5
- [13] 石黒保直, 新田尚隆, 笹沼英紀, 安田是和, 秋山いわき, 谷口信行. 超音波造影剤投与下のウサギ心臓における音響放射力インパルス (ARFI:Acoustic Radiation Force Impulse)の心電図波形に与える影響についての検討; 日本超音波医学会 基礎技術研究会資料, p51-54, 2013.

展示：なし

その他：

- [14] 秋山いわき, 超音波照射による生体への影響について, バイオメクフォーラム 2017, 大阪大学, (2017.7)
- [15] 秋山いわき, 超音波照射による生体への影響と新しい医療技術開発について, 同志社大学リエゾンフェア2017, 2017年11月28日

#### (6) 参考文献・引用

- [1] Y. Ishiguro, H. Sasanuma, N. Nitta, N. Taniguchi, Y. Ogata, Y. Yasuda, I. Akiyama. The arrhythmogenic effect of ultrasonic exposure with acoustic radiation force (ARF) impulse on the rabbit heart with ultrasound contrast agent; perfluorobutane J Med Ultrasonics vol.42, pp47-50, 2015

- [2] H Kadowaki, T Hayase, K Funamoto, and N Taniguchi, Study of Estimation Method for Unsteady Inflow Velocity in Two-Dimensional Ultrasonic-Measurement-Integrated Blood Flow Simulation. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING 2015,
- [3] N. Nitta, Y. Ishiguro, H. Sasanuma, N. Taniguchi, I. Akiyama, Experimental System for In-Situ Measurement of Temperature Rise in Animal Tissue under Exposure to Acoustic Radiation Force Impulse. J Med Ultrasonics vol.42, pp39-46, 2015
- [4] Yasunao Ishiguro, Naotaka Nitta, Nobuyuki Taniguchi, Kazuki Akai, Noriya Takakayama, Hideki Sasanuma, Yukiyo Ogata, Yoshikazu Yasuda, Iwaki Akiyama, Ultrasound exposure (mechanical index 1.8) with acoustic radiation force impulse evokes extrasystolic waves in rabbit heart under concomitant administration of an ultrasound contrast agent. J Med Ultrasonics vol43, pp3-7,2016
- [5] T Kameda, F Kawai, N Taniguchi, Evaluation of whether the ultrasonographic onion skin sign is specific for the diagnosis of an appendiceal mucocele. J Med Ultrasonics vol41, pp439-443, 2014
- [6] 笹沼英紀, 佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉大, 安田是和 肝内結石症に合併する肝内胆管癌の Profile 調査 ; 胆道 vol 28, 5 号, pp741-746, 2014
- [7] 石黒保直, 新田尚隆, 笹沼英紀, 安田是和, 秋山いわき, 谷口信行 超音波造影剤投与下のウサギ心臓における音響放射力インパルス (ARFI:Acoustic Radiation Force Impulse)の心電図波形に与える影響についての検討. 超音波医学, vol41 pp464-65, 2014
- [8] N Taniguchi, N. Hayashida, et al . Ultrasonographic thyroid nodular findings in Japanese children. J Med Ultrasonics, vol40, pp 219-24, 2013
- [9] Kasper Jarlhelt Andersen, Anders Riegels Knudsen, Anne-Sofie Kannerup, Hideki Sasanuma, Jens Randel Nyengaard, Stephen Hamilton-Dutoit, Morten Ladekarl, Frank Viborg Mortensen. Sorafenib inhibits liver regeneration in rats. HPB vol15, pp944-950, 2013
- [10] 石黒保直, 新田尚隆, 笹沼英紀, 安田是和, 秋山いわき, 谷口信行. 超音波造影剤投与下のウサギ心臓における音響放射力インパルス (ARFI:Acoustic Radiation Force Impulse)の心電図波形に与える影響についての検討 ; 日本超音波医学会 基礎技術研究会資料, p51-54, 2013.
- [11] Yoshito Nihei, Hideki Sasanuma, Yoshikazu Yasuda. Experimental evaluation of portal venous pulsatile flow synchronized with heartbeat intervals: effects of vascular clamping on portal hemodynamics, J Med Ultrasonics, Vol 40, pp 9-18, 2013



- [12] Shimodaira K, Miyakura Y, Sadatomo A, Miyazaki C, Sasanuma H, Koinuma K, Horie H, Hozumi Y, Lefor AT, Yasuda Y. Penetration of a divided cystoperitoneal shunt catheter into the transverse colon inducing acute mastitis. *Journal of surgical case reports* vol5, 2013
- [13] Andersen KJ, Knudsen AR, Kannerup AS, Sasanuma H, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit S, Erlandsen EJ, Jø. The natural history of liver regeneration in rats: description of an animal model for liver regeneration studies.
- [14] Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, Okubo N, Asari Y, Nigawara T, Midorikawa S, Kotani K, Nakaji S, Otsuru A, Akamizu T, Kitaoka M, Suzuki S, Taniguchi N, Yamashita S, Takamura N Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: aomori, yamanashi and nagasaki. Investigation Committee for the Proportion of Thyroid Ultrasound Findings. *PLoS One*. vol8(12)2013.
- [15] Koibuchi H, Tsuda K, Taniguchi N, et al. The effectiveness of “Protex” for disinfection of the ultrasound probe. *J Med Ultrasonics* vol40, pp175-176, 2013.
- [16] Koibuchi H, Kotani K, Taniguchi N. Ultrasound probes as a possible vector of bacterial transmission. *Med Ultrason* vol15, pp41-44, 2013.
- [17] Nobuyuki Taniguchi, Naomi Hayashida, Hiroki Shimura, et al. Ultrasonographic thyroid nodular findings in Japanese children. *Journal of Medical Ultrasonics* vol40(3), pp219-224,2013

(7) 参考資料

なし

International Congress on Ultrasonics,  
18-20 December, 2017, Honolulu, HI, USA

# Effect on Rabbit Heart Exposure to Ultrasound with Long Pulse Duration

I.Akiyama and W.Takano,  
Doshisha University, Kyoto, Japan  
K.Rifu, N.Takayama, H.Sasanuma and N.Taniguchi  
Jichi Medical School, Tochigi, Japan

This study is supported by MEXT Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities, 2013-2017 and JSPS KAKENHI grant number 16H03198.

## Heart Exposed to Ultrasonic Pulse after Administration of Contrast Agents

Authors	Journal	Animal	Year	Arrythmia	Freq. [MHz]	Sound Pressure	Pulse D. [ms]	UCA
van der Wouw et al.	JASE	Human	2000	PVC*	1.66	MI1.5	NA (HDI3000)	AIP101
T. Ay et al.	Circulation	Rabbit	2001	PVC	1.8	MI1.6	NA	PESDA**
J. Zachary et al.	JUM	Rat	2002	PVC	3.1	-15.9 MPa	1.3	Optison
P.Li et al.	UMB	Rat	2002	PVC	1.7	+3 MPa	0.01	Optison

\*PVC (premature ventricular contraction)

\*\*PESDA(perfluorocarbon-enhanced sonicated dextrose albumin)

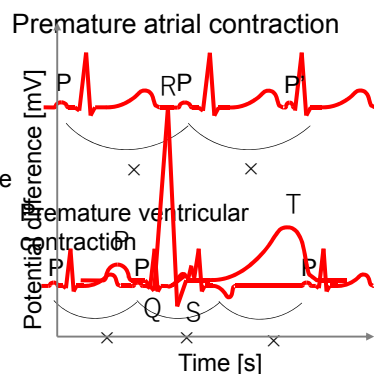
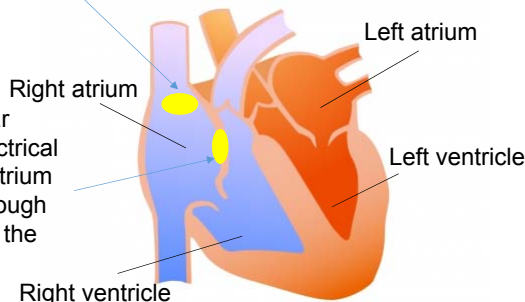
## Premature contraction

heart contraction early from the original cycle.

- **Premature atrial contraction**
- **Premature ventricular contraction**

Sinoatrial node:  
The heart's natural pacemaker is S-N, where electrical impulses are generated.

Atrioventricular node: The electrical signals from atrium must pass through AV-N to reach the ventricle.



3

## Heart Exposed to Ultrasonic Pulse with Contrast Agents

Authors	Journal	Animal	Year	Arrhythmia	Freq. [MHz]	Sound Pressure	Pulse D. [ms]	UCA
D.Dalecki et al.	JASA	Mice	2005	PC	1.2	+3 MPa	0.01	Optison
T.Tran et al.	UMB	Rat	2007	PVC	1	-300 kPa	60s	Sonovue
T.Tran et al.	UMB	Rat	2009	PVC	1	-300kPa	60s	Sonovue
Y.Ishiguro et al.	J.Med. Ultrason.	Rabbit	2015	Extra-systolic waves	2.5	MI4.0	10	Sonazoid
Y.Ishiguro et al.	J.Med. Ultrason.	Rabbit	2016	Extra-systolic waves	2.5	MI1.8	0.3	Sonazoid

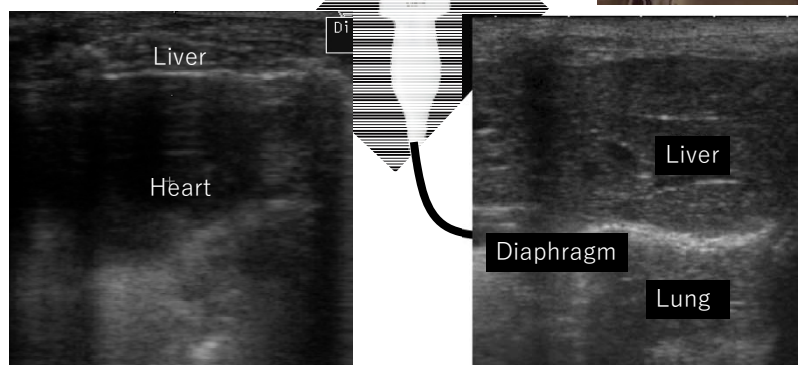
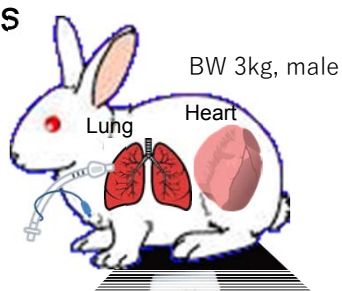
## Purpose

- To discuss arrhythmogenic effect of heart exposed to ultrasound with long pulse duration after intravenous injection of contrast agents by animal experiments.

## Materials & Methods

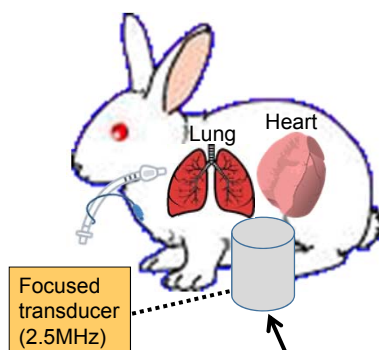
Japanese white rabbit

Under general anesthesia tracheotomy and tracheal intubation was carried out.

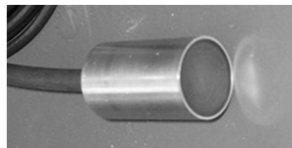


B-mode image by 7.5MHz in frequency before the exposure.

## Experimental setup



## Exposure to ultrasound



### Focused transducer

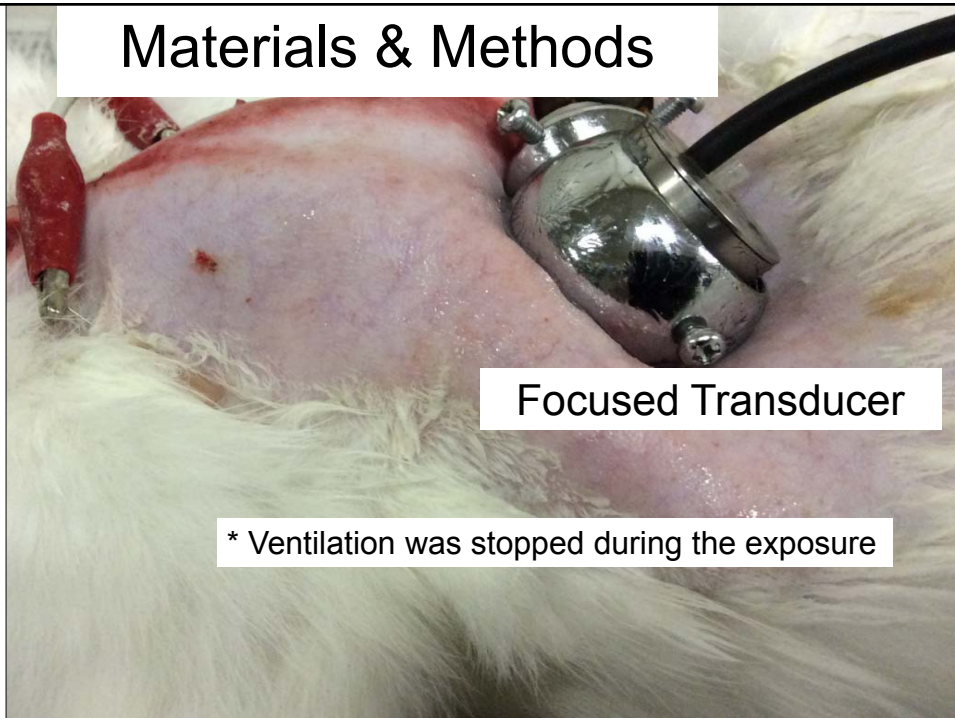
Diameter of transducer: 12.5 mm  
 Radius of curvature: 25mm  
 Resonance frequency: 2.5 MHz  
 (Japan Probe, 2.5Z12.5I SR25)

**Spatial peak of sound pressure is located at 20mm apart from the transducer.**

Power amp.  
(E&I, 1040L)

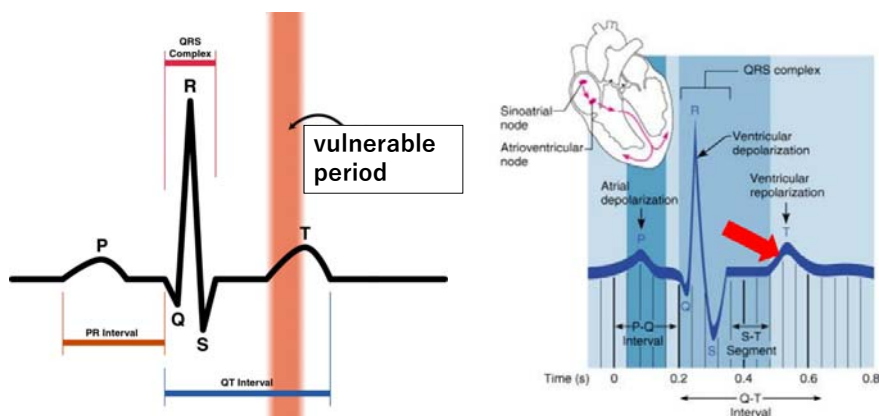
Function generator  
(Tektronix, AFG3021B)

## Materials & Methods



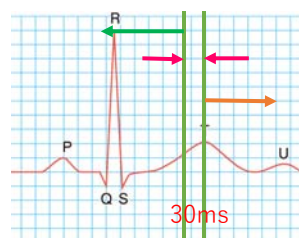
## Experimental conditions of exposure to ultrasound

- Heart:
  - Transhepatic exposure at 120–160ms after the R wave



## Experimental conditions of exposure to ultrasound

- Heart:
  - A total of fifty exposures were synchronized with the heart beats at one pulse per 6 heart beats.
  - The exposure timing is classified by the difference from the peak of the T-wave (POT);
    - More than 30ms before POT → **Pre-vulnerable**
    - 0-30ms before POT → **Vulnerable**
    - After POT → **Post-vulnerable**
- Ultrasonic conditions:
  - ① MI = 1.8, 4.0, PD = 10ms
  - ② MI = 1.8, PD = 0.3ms



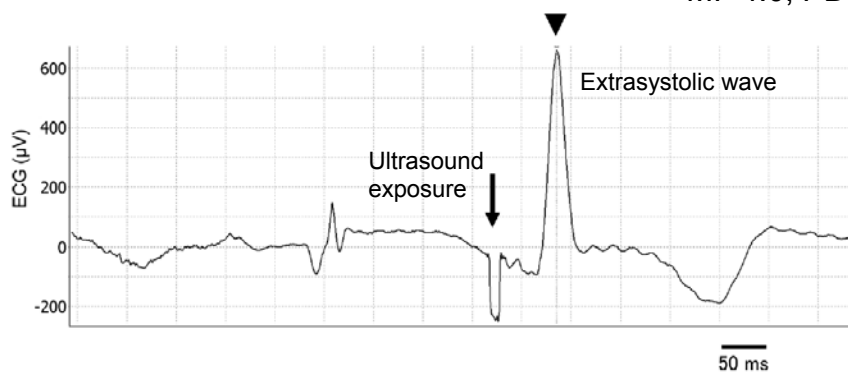
## Materials & Methods

- Heart:
  - **Arterial pressure** were monitored using right femoral artery catheter.
- Three condition of UCA administration
  - **None**
  - **Single injection:** 0.8 $\mu$ L microbubbles,
    - Exposure: 10min after
  - **Drip infusion:** 2.6 $\mu$ L/hr microbubbles,
    - Exposure: 3min after

## Results; Heart

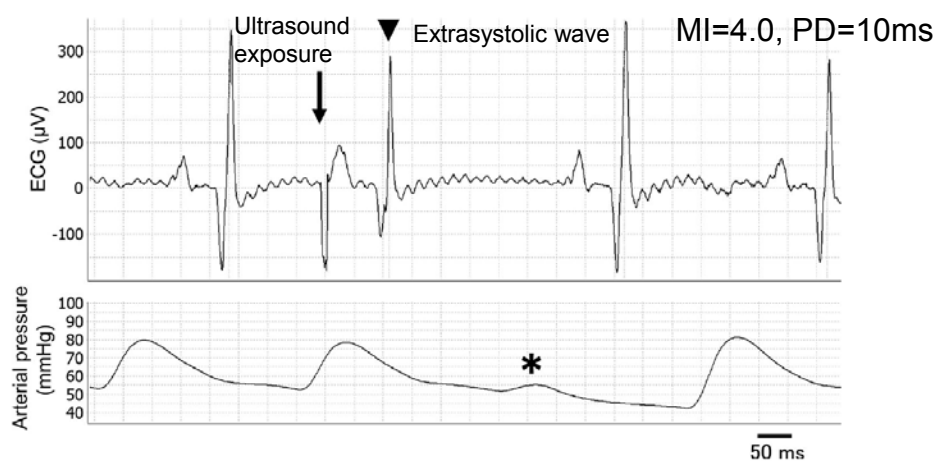
An extra systolic wave (arrowhead) on ECG was evoked by ultrasound with UCA.

MI=4.0, PD=10ms



## Results; Heart

The exposure to ultrasound (black arrow) was followed by an extra wave (arrowhead) and a rise in arterial pressure (asterisk).



## Results; Heart

The frequency of extra wave and arterial pressure change

MI=4.0, PD=10ms

	Extra wave		Arterial pressure change
	+	-	
Single injection	8	42	2
Drip infusion	35*	15	5

\* A statistically significant increase in the frequency of extra waves was observed with the drip infusion compared with the single injection ( $P < 0.05$ ).



## Results; Heart

The frequency of the extrasystolic waves with the different infusional method of UCA

MI=1.8, PD=0.3ms

Infusion	Extra wave	
	+	-
No	0	149
Single	0	147
Drip	36*	109

The unit is the number of times that the extrasystolic wave is evoked or not evoked. Each infusional condition had 150 exposures of ARFI and ineffective exposures by incorrect sensing were excluded

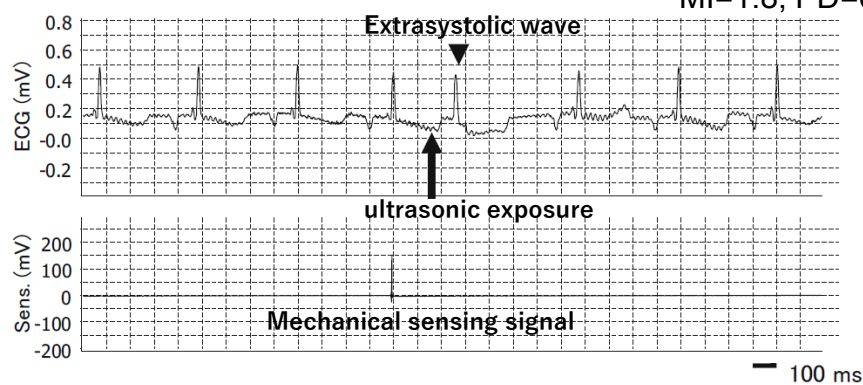
\* $P < 0.05$  with Fisher's exact test

No extra waves were found without UCA or with single injection of UCA

## Results; Heart

An extrasystolic wave is observed and the RR interval doubled because the regular QRS complex is delayed.

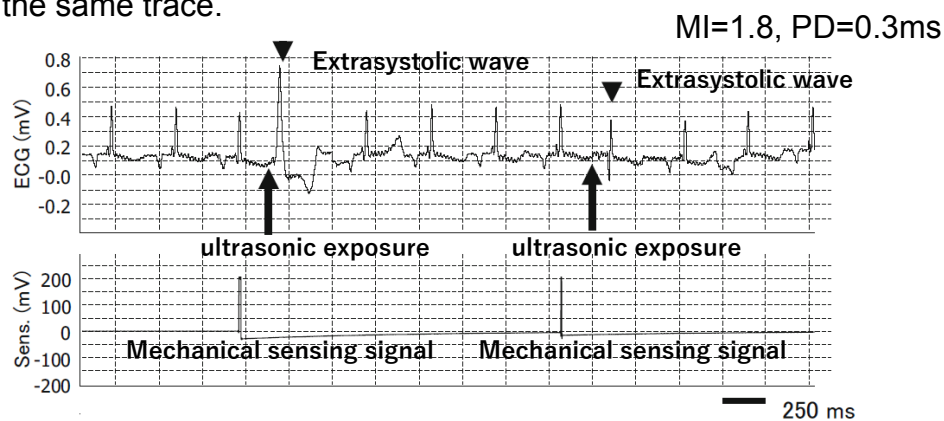
MI=1.8, PD=0.3ms



Extrasystolic waves were observed only after drip infusion of UCA.

## Results -Heart

A wide QRS complex and a narrow complex are observed on the same trace.



## Results -Heart

The relationship between the exposure period and the number of the evoked extrasystolic waves with continuous infusion of UCA

MI=1.8, PD=0.3ms

Timing	Extra wave	
	+	-
Pre-vulnerable	11	48
Vulnerable	23	53
Post-vulnerable	2	8

The unit is the number of times that the extrasystolic wave was evoked or not evoked

Not significant with Fisher's exact test

There were no differences in the extra wave frequency according to the exposure period.

## Short summary 1

### **MI = 4.0, PD = 10ms**

- Extrasystolic waves were observed both single injection and drip infusion of UCA.
- Drip infusion has more frequent extrasystolic waves than single injection.
- Sixteen percent of the extra waves were followed by arterial pressure variation.

### **MI = 1.8, PD = 10ms**

- No extra waves were found after exposure to ultrasound with a MI1.8 even with concurrent administration of UCA.

✓ Life-threatening arrhythmia was not observed.

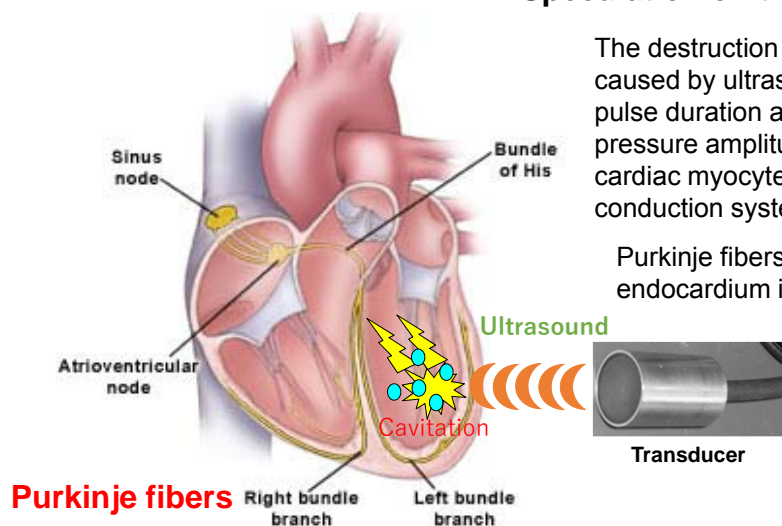
## Short summary 2

### **MI = 1.8, PD = 0.3ms**

- Extrasystolic waves were observed only after continuous administration of UCA.
- During the drip (bolus) infusion of UCA, there were no extra waves.
- No differences were found in the extra wave frequency due to the exposure period.

## Discussion -Heart

### Speculation on the mechanism



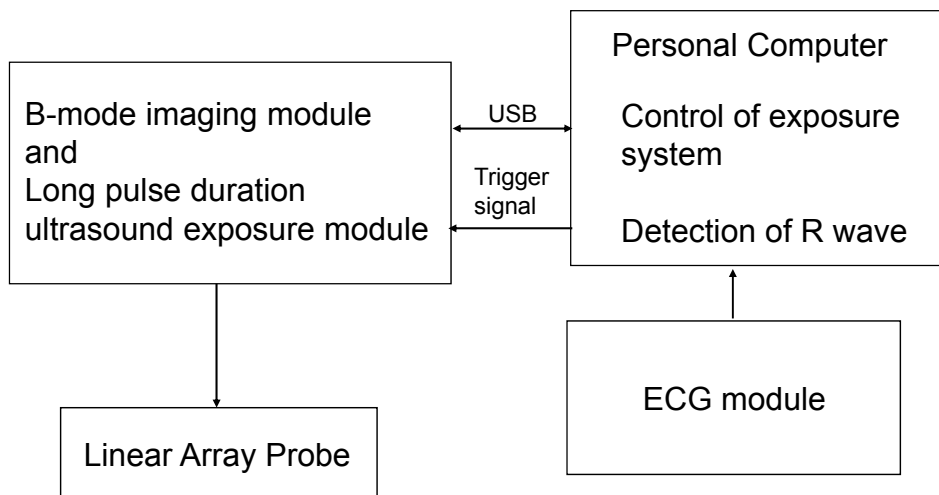
The destruction of microbubbles caused by ultrasound with long pulse duration and a higher pressure amplitude may stimulate cardiac myocytes and the impulse conduction system of the heart.

Purkinje fibers are found just beneath the endocardium in all mammals.

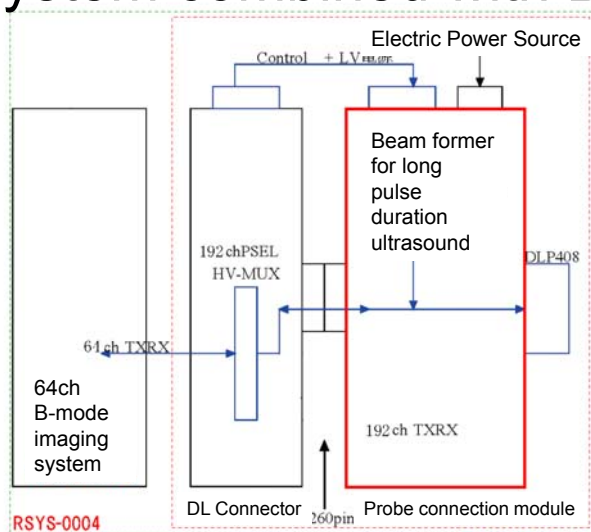
## System requirements for new experiments

- It is required to determine and confirm the exposure spot in the heart on B-mode images.
  - It switches the pulse transmission from the B-mode imaging module to the exposure module.
- The heart is exposed to ultrasound with long pulse duration at vulnerable period.
  - Exposure period is controlled by the delayed time from R wave triggers detected by ECG.

# Experimental system for heart exposure



# Long pulse duration ultrasound exposure system combined with B-mode system



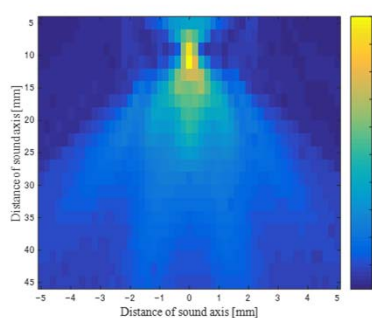
## Specifications

	B-mode Imaging Module	Long Pulse Exposure Module		Ultrasonic Probe
Number of Channels	64	64	Number of elements	192
Pulse Duration	1-10 $\mu$ s	1 $\mu$ s – 10 ms	Frequency range	4-15 MHz
Pulse Repetition Time	0.1 - 1 ms	Triggered by ECG	type	Linear array
Driving Voltage	10 - 30 Vpp	10 - 100 Vpp		
Focal distance	-	10 - 40 mm		
MI	<1.9	0.8 -1.2		

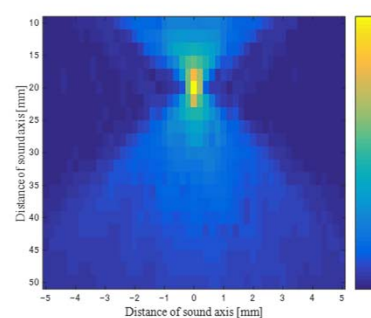
Sound pressure distributions of the pulsed ultrasound at 5.2 MHz and low MI. Beam width in range and lateral direction is 5-7mm and 0.5 mm, respectively.

Hydrophone

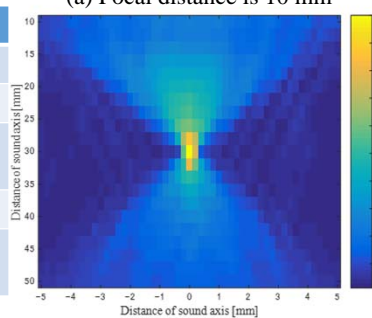
Manufacturer	ONDA co.
Type	HNR-0500
diameter	0.5 mm
Frequency Range	0.25-10 MHz
Piezo Element	PZT
Acceptance Angle	30 degrees



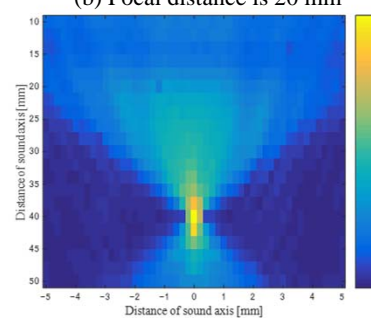
(a) Focal distance is 10 mm



(b) Focal distance is 20 mm

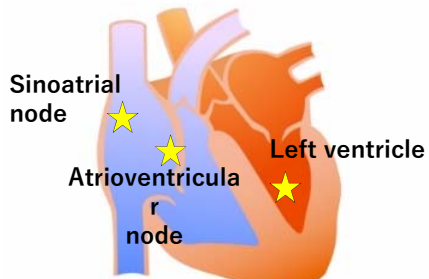


(c) Focal distance is 30 mm

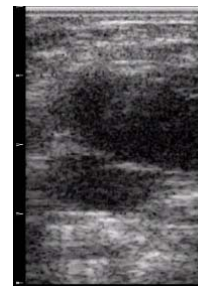


(d) Focal distance is 40 mm

# Experimental setup

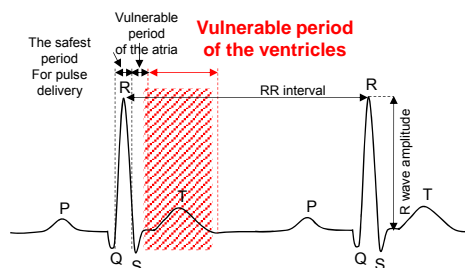


B-mode image of the heart



## Experimental conditions

Frequency : 5.2 MHz  
 Sound pressure : 0.8~1.2 MPa  
 Pulse duration : 1 ms  
 Number of times of exposure : 30  
 UCA : Sonazoid®, 0.1 ml bolus administration (drip infusion)

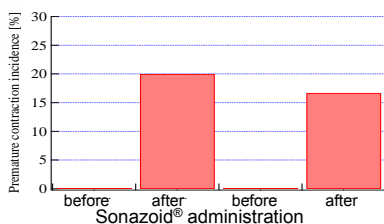


27

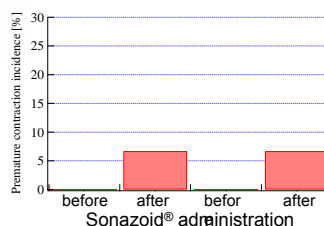
# PVC was evoked by the exposure after administration of UCA



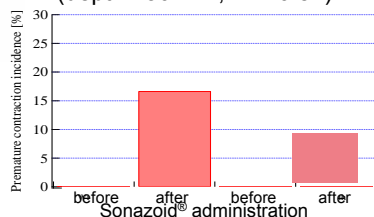
**Sinoatrial node**  
(depth : 20 mm, MI : 1.17)



**Left ventricle**  
(depth : 10 mm, MI : 1.15)



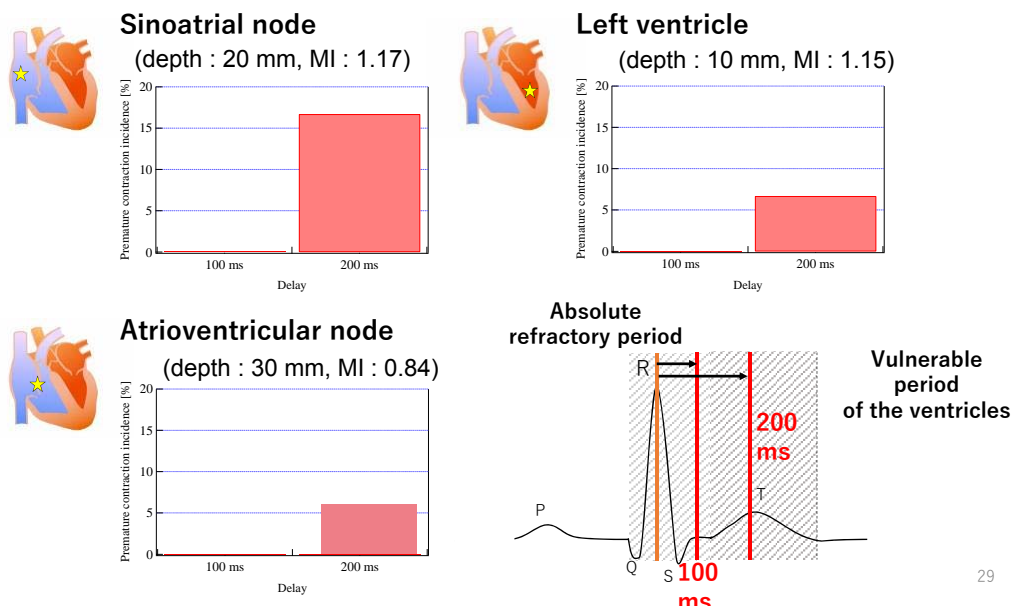
**Atrioventricular node**  
(depth : 30 mm, MI : 0.84)



- After Sonazoid® administration, PVC was evoked by the exposure.
- The incidence was higher in the right heart system than in the left heart system.

28

## PVC was evoked by the exposure at vulnerable period



29

## Conclusion

**As a result of the rabbit experiments,**

PVC was evoked by exposure to ultrasound with 1ms of PD and approximately 1 of MI at vulnerable period, after administration of contrast agents of Sonazoid.

30



### 3.2.3 超音波照射によるメダカ胚への影響について

同志社大学生命医科学部・渡辺好章，池川雅也、秋山いわき

同志社大学大学院生命医科学研究科・博士前期課程 松本恵李那，阪口裕暉

千葉大学フロンティア医工学センター・吉田憲司

#### (1) 今年度の研究計画の概要

超音波キャビテーションの生体作用，特に遺伝的影響を遺伝子，タンパク質，代謝レベルで検証することを目標に，メダカ胚を対象とした評価プロトコルの確立を行う．前年度までに，メダカ胚を対象に数十 kHz 帯の低周波数超音波の影響を遺伝子レベルで検討し<sup>[1-3]</sup>，遺伝子発現解析に対する相補的なデータを取得するためのタンパク質解析の実験手法の構築を行ってきた．Blue Native/SDS 二次元電気泳動を用いて超音波照射の影響を受けるタンパク質を同定し，Western blotting 法により再検証する．また，生体内の代謝レベルでの影響を検討する手法として，組織をすり潰さずに二次元的に代謝物質の局在を分析することができるイメージング質量分析<sup>[4]</sup>をメダカに適用し，その有効性について検討する．

#### (2) 研究成果

今年度では，1) Blue Native/SDS 二次元電気泳動を用いて超音波照射の影響を受けるタンパク質を同定し，Western blotting 法により再検証すること，2) 超音波照射の代謝レベルでの影響を検討する手法としてイメージング質量分析に注目し，メダカ成魚を対象に組織内分子の可視化プロトコルを確立することを目標とした．

前者については，Blue Native/SDS 二次元電気泳動により同定された AHCY B-like というタンパク質を対象に，Western Blotting 法を適用した．図 1 に超音波照射（音圧振幅 150 kPa）と非照射の場合の比較を示す．超音波照射のライン上の赤矢印で示すバンドは，非照射の同質量の位置に検出されないことから，超音波照射によって AHCY の構造が安定化したことが改めて確認された．AHCY B-like は図 2 に示すメチオニン代謝の中核を担う酵素であるため，今回の結果は AHCY の増加に伴うメチオニン代謝への影響（タンパク質，DNA のメチル化修飾）が示唆された結果として理解できる．また，構造の安定化による胚発生への影響はゼブラフィッシュによる先行研究<sup>[5]</sup>においても示唆されており，この点が今後の検討課題の一つとなる．

後者については，メダカ（成魚）全長の組織標本を対象にマトリックス支援レーザー脱離イオン化法を用いて，組織内の生体分子の局在の可視化を試みた．図 8 は二種の胆汁酸

(C24 trihydroxy bile acid と C27 trihydroxy bile acid) の分布画像の一例である。同図に示すようにメダカ全長における両者の分布は非常に類似しており、肝臓や消化管周辺、鰾の側面に分布していることが確認できる。このように特定の生体分子の臓器内の分布を観察可能であることから、超音波照射の代謝レベルの影響を観察する手法として期待できる。

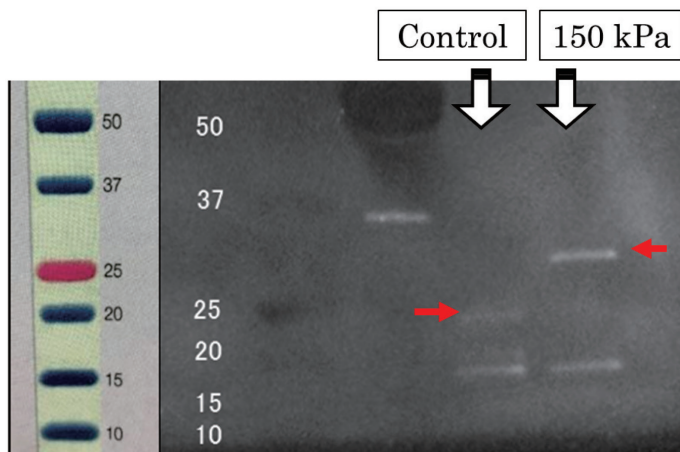


図1 非照射（コントロール）と超音波照射の比較（Western Blotting 法）

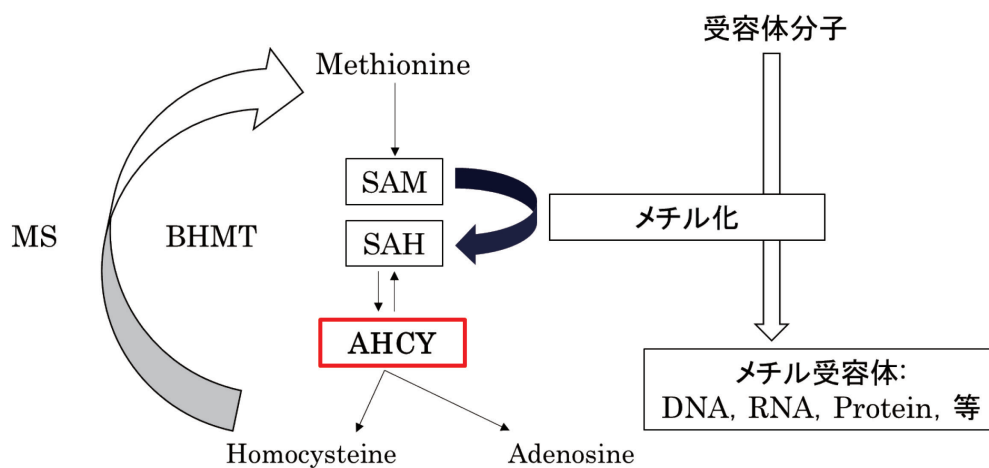
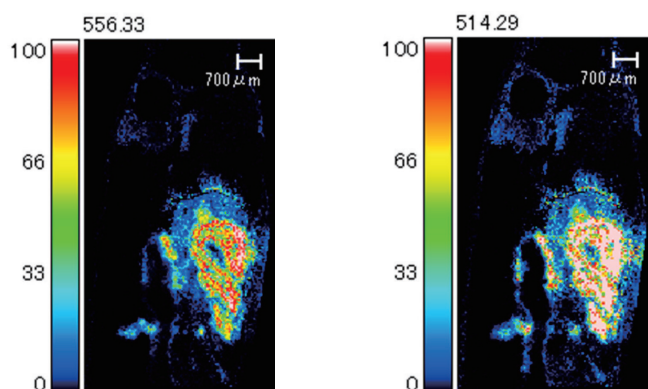


図2 メチオニン代謝



(a) C24 bile acid      (b) C27 bile acid

図3 メダカ全長における胆汁酸の二次元分布

### (3) 自己評価 (400字以内 398)

#### A 期待通りの成果があった

研究プロジェクトを通じて、世代のサイクルが短く、多産という特徴を有するメダカを検討対象として設定し、課題として遺伝子およびタンパクの評価プロトコルの確立をあげた。超音波の遺伝的影響を網羅的解析するためのDNAマイクロアレイを実施し、遺伝子解析に対する相補的なデータをタンパク質もしくは代謝レベルで確認することを目指した。今年度は、タンパク質解析法の最適化および信頼性の確認を行った上で、AHCY B-like という分子に対する超音波照射の影響を確認した。代謝レベルでの影響を検討する手法としてイメージング質量分析を候補技術として選定し、メダカを対象にした評価プロトコルの確立、および一例として胆汁酸の組織内分布の可視化を実施した。遺伝子、タンパクレベルで評価対象分子を選定し、イメージング質量分析において関連分子の組織内分布を可視化することで代謝レベルでの作用を評価できることが期待される。

### (4) 成果発表など

#### 国際会議発表

- [1] E. Matsumoto, K. Kawanabe, K. Yoshida, I. Akiyama, M. Hirose, M. Ikegawa, Y. Watanabe, “Proteomic analysis of developmental effect on medaka embryo exposed by ultrasound”, International Congress on Ultrasonics, Honolulu, Hawaii, USA December 18-20, 2017.

#### 国内発表

- [2] (依頼講演) 池川雅哉, 松本恵李那, 吉田憲司, 秋山いわき, 廣瀬まゆみ, 渡辺好章, 超音波照射によるメダカ胚のプロテオーム解析, 日本超音波医学会第91回学術集会, 2018.6
- [3] 阪口裕暉, 松本恵李那, 辻雄大, 池川雅哉, 秋山いわき, 中邨智之, 廣瀬まゆみ, 渡辺好章, “生体影響解析システムとしてのメダカのおミクス解析”, 第23回 Hindgut Club Japan シンポジウム, 2017.
- [4] 松本恵李那, 吉田憲司, 秋山いわき, 廣瀬まゆみ, 池川雅哉, 渡辺好章, “超音波照射されたメダカ胚のプロテオーム解析”, 平成29年度第2回アコースティックイメージング研究会, 2017
- [5] 山田健人, 阪口裕暉, 松本恵李那, 吉田憲司, 殿山泰弘, 廣瀬まゆみ, 秋山いわき, 渡辺好章, “音響キャビテーションに伴うメダカ胚への影響,” 日本音響学会・春季研究発表会講演論文集, 1-Q-28, pp. 55, 2016
- [6] 山田健人, 上田優都, 吉田憲司, 殿山泰弘, 清水信義, 渡辺好章, “低周波超音波により引き起こされたメダカ胚における卵黄球の収縮と出血,” 第52回日本生物物理学会年会, p. S103, 2014
- [7] 上田優都, 山田健人, 吉田憲司, 殿山泰弘, 清水信義, 渡辺好章, “超音波照射がメダカに与える影響の検討,” 2014年第61回応用物理学会春季学術講演会, 18p-F5-14, 2014

(5) 参考文献・引用

- [1] 上田優都, 山田健人, 吉田憲司, 殿山泰弘, 清水信義, 渡辺好章, “超音波照射がメダカに与える影響の検討,” 2014年第61回応用物理学会春季学術講演会, 18p-F5-14, 2014.
- [2] 山田健人, 上田優都, 吉田憲司, 殿山泰弘, 清水信義, 渡辺好章, “低周波超音波により引き起こされたメダカ胚における卵黄球の収縮と出血,” 第52回日本生物物理学会年会, p. S103, 2014.
- [3] 山田健人, 阪口裕暉, 松本恵李那, 吉田憲司, 殿山泰弘, 廣瀬まゆみ, 秋山いわき, 渡辺好章, “音響キャビテーションに伴うメダカ胚への影響,” 日本音響学会・春季研究発表会講演論文集, 1-Q-28, pp. 55, 2016.
- [4] 志田保夫, 笠間健嗣, 黒野定, 高山光男, 高橋利枝, “これならわかるマススペクトロメトリー (第1版), ” 化学同人, pp. 96-110, 2011.

[5] Benjamine J.Cooper, et al, "Suppression and Overexpression of Adenosyl homocysteine Hydrolase-like Protein 1 (AHCYL1) Influences Zebrafish Embryo Development", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 281, no. 32, pp.22471-22484, 2006.

### 3.2.4 超音波照射および機械刺激によるゲノムサイズ DNA の二重鎖切断：

一分子観察による定量的計測

同志社大学大学院生命医科学研究科・吉川研一， 剣持貴弘

同志社大学超音波医科学研究センター・吉川祐子， 野瀬啓二

同志社大学生命医科学研究科博士後期課程・馬 越

同志社大学生命医科学研究科博士前期課程・菊池駿斗

#### (1) 今年度の研究計画の概要

これまでの本研究グループの研究成果から，超音波照射によるゲノムサイズ DNA の二本鎖切断は，キャビテーション消滅時の衝撃波による機械刺激によって生じることが明らかとなったが<sup>1,2)</sup>，現在までのところ，キャビテーションの生成量を定量的に計測することが困難であるため，詳細な切断メカニズムについては，不明な点も多い．そのため，今年度は，機械刺激による DNA 二本鎖切断メカニズム解明のため，超音波洗浄機と Vortex ミキサーを用いた実験を実施し，超音波キャビテーションによる機械刺激とミキシングによる機械刺激とを対比させ，機械刺激による DNA 二重鎖切断メカニズムに関して調査を進めた．本研究では，ゲノムサイズ DNA の二重鎖切断を定量的に評価するために，本研究グループで確立した蛍光顕微鏡を用いた DNA 一分子計測の方法論を適用した．

#### (2) 研究成果

図 1 に実験に使用した超音波洗浄機と Vortex ミキサーの模式図を示す．また，本実験では，T4 GT7 DNA (166 kbp) と  $\lambda$  DNA (48 kbp) を使用した．

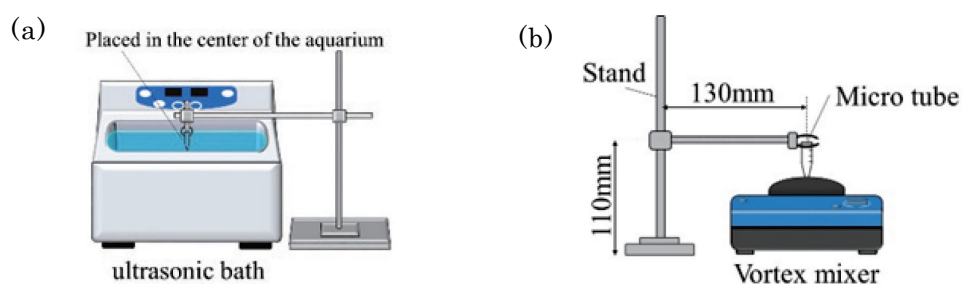


図 1 . (a) 超音波洗浄機

(b) Vortex ミキサー.

図 2 に超音波洗浄機による DNA 二重鎖切断実験結果を示す．実験に使用した超音波周波数は，43 kHz である．超音波照射開始数秒間で，二重鎖切断の頻度が著しく高く，その後，切断頻度は低下している．

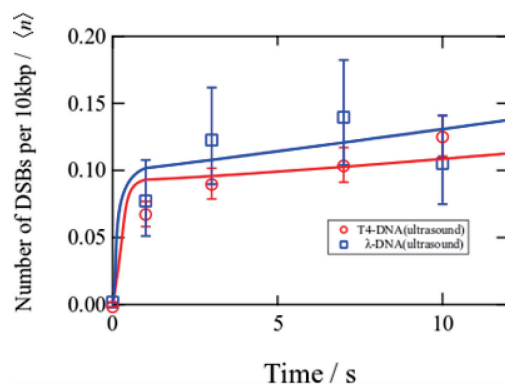


図 2. 超音波洗浄機による DNA 二重鎖切断の照射時間依存性．超音波周波数：43 kHz．（菊池，野瀬らの研究結果．論文投稿中）．

次に，Vortex ミキサーのミキシング機械刺激による DNA 二重鎖切断の様子を図 3 に示す．計測結果から，時間経過と共に，ミキシングの機械刺激によって DNA が二重鎖切断を受け，DNA 長が短くなっていることが分かる．

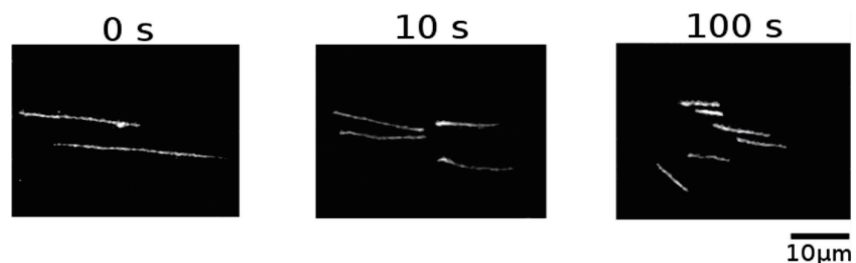


図 3. Vortex のミキシングによる DNA 二重鎖切断の蛍光顕微鏡による一分子計測像（菊池，野瀬らの研究結果．論文投稿中）．

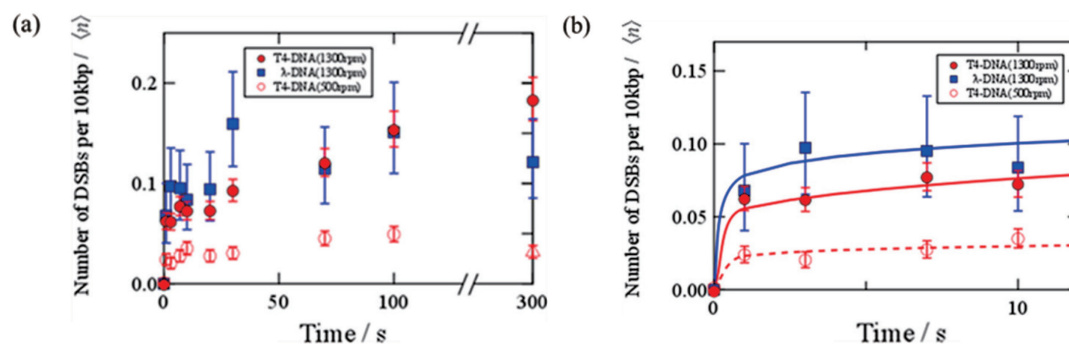


図 4. (a) Vortex ミキシングによる DNA 二重鎖切断の時間依存性. (b) 開始 10 秒までの時間依存性. ここで, rpm は 1 分間当たりの回転数を表す. (菊池, 野瀬らの研究結果. 論文投稿中).

図 4 (a)に, Vortex ミキサーのミキシングによる T4 DNA と  $\lambda$  DNA の二重鎖切断についての回転速度依存性を示し, 回転開始から 10 秒までの DNA 二重鎖切断の様子を図 4 (b) に示す. 実験結果から, 回転開始数秒で著しい DNA 二重鎖切断が生じ, その後, 時間経過と共に, 徐々に二重鎖切断が増加していくことが分かる.

図 5 に, 回転数を一定にして機械刺激を与えた場合と徐々に回転数を上げた場合の, 二重鎖切断回数を計測した結果を示す. 実験結果から, 20 秒間のミキシングによる切断回数を比較すると, 徐々に回転数を上げた場合, 壁付近に存在する DNA が, 容器中心付近に移動できるため, 50%程度切断を低減できることが明らかとなった (図 6 参照). このことから, ミキシング機械刺激による二重鎖切断が, 速度勾配に起因するせん断応力によって引き起こされると結論付けられる.

本研究によって, 超音波キャビテーションの機械刺激による切断メカニズムは, ミキシングの機械刺激によるものとは異なることを示し, 二重鎖切断に関して閾値をもつ超音波切断が, 他の DNA 損傷源にない特徴をもつことを明確にした.

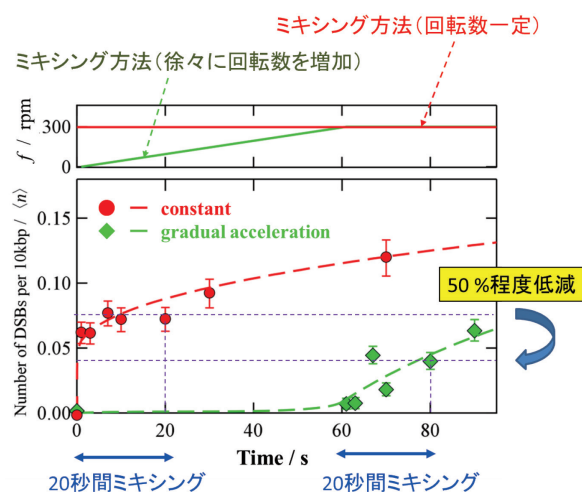


図 5. Vortex のミキシングによる DNA 二重鎖切断 (回転速度  $f$  を 60 秒かけて 1300 rpm にした場合). (菊池, 野瀬らの研究

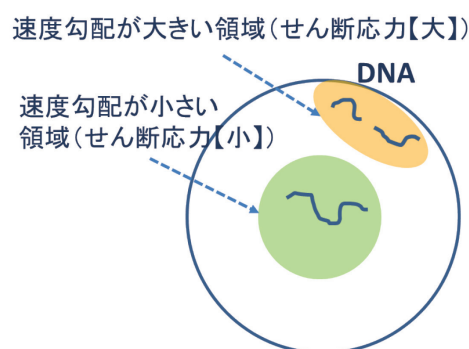


図 6. Vortex ミキサーによる機械刺激による二重鎖切断メカニズム (容器を上から見た図).



### (3) 自己評価：A+ 期待以上の成果があった

これまでの研究成果から、超音波照射による DNA 二重鎖切断に切断の閾値が存在し、ガンマ線や光誘起活性種などの他の DNA 損傷源にはない特徴をもつことを明らかにしてきたが<sup>1, 2)</sup>、本研究によって、ミキシングによる機械刺激に起因する切断とも異なることが示され、超音波照射による DNA 二重鎖切断の特徴が鮮明になった。さらに、本研究によって、ミキシングの機械刺激によっても、DNA が二重鎖切断を受けることが明らかとなり、回転速度を調整することで、二重鎖切断を低減することができることを見出した。この研究成果は、これまで注目されていなかったが、ゲノムサイズ DNA を取り扱う際の重要な知見である。

本研究で得られた研究成果は、超音波による DNA 二重鎖切断メカニズムを明確に特徴付けるもので、今後の医学・医療分野における超音波装置開発および安全指標作成に極めて重要な知見となるものである。

### (4) 成果発表

#### 論文発表

- [1] R. Kubota, Y. Yamashita, T. Kenmotsu, Y. Yoshikawa, K. Yoshida, Y. Watanabe, T. Imanaka, K. Yoshikawa, "Double-Strand Breaks in Genome-Sized DNA Caused by Ultrasound", *ChemPhysChem*, 18, pp.959-964, 2017.
- [2] M. Noda, Y. Ma, Y. Yoshikawa, T. Imanaka, T. Mori, M. Furuta, T. Tsuruyama, K. Yoshikawa, "A single-molecule assessment of the protective effect of DMSO against DNA double-strand breaks induced by photo-and g-ray-irradiation, and freezing", *Scientific Reports*, 7, 8557, pp1-8, 2017.
- [3] T. Mori, Y. Yoshikawa, K. Yoshikawa, "放射線が引き起こすゲノム DNA 二本鎖切断の可視化と定量化: DNA 凝縮と放射線耐性", *放射線生物研究 (Radiation Biology Research Communications)*, 52, pp.239-253, 2017.

#### ・招待講演 (Plenary Lecture)

- [4] \*Kenichi Yoshikawa, How to Bridge the Gap between Life and Matter, Italy meets Asia: Scientific Venue in Kyoto 2017 (Nov. 11, 2017), Kyoto, Japan.
- [5] \*Kenichi Yoshikawa, Playing with Crowding: Creation of Cell-Mimicking Structure & Function, First International Symposium on Chemistry for Multimolecular Crowding Biosystems (CMCB2017) (Dec. 12-13, 2017), Kobe, Japan.

(Invited Lecture)

- [6] \*Kenichi Yoshikawa, Emergence of Cell-Like Structure & Function under Crowding Condition, International Conference: The Origin of Life (May 29-30, 2017), Tokyo, Japan.

(5) 出版論文

- [7] K. Yoshida, N. Ogawa, Y. Kagawa, H. Tabata, Y. Watanabe, T. Kenmotsu, Y. Yoshikawa, K. Yoshikawa, "Effect of low-frequency ultrasound on double-strand breaks in giant DNA molecules, Applied Physics Letters, 103, 063705/pp. 1-3, (2013).
- [8] Y. Ma, N. Ogawa, Y. Yoshikawa, T. Mori, T. Imanaka, Y. Watanabe, K. Yoshikawa, "Protective effect of ascorbic acid against double-strand breaks in giant DNA: Marked differences among the damage induced by photo-irradiation, gamma-rays and ultrasound", Chemical Physics Letters, 638, pp. 205–209, 2015.

(6) 参考資料

本年度の「最終研究成果公開シンポジウム」で使用した講演スライドを添付する。

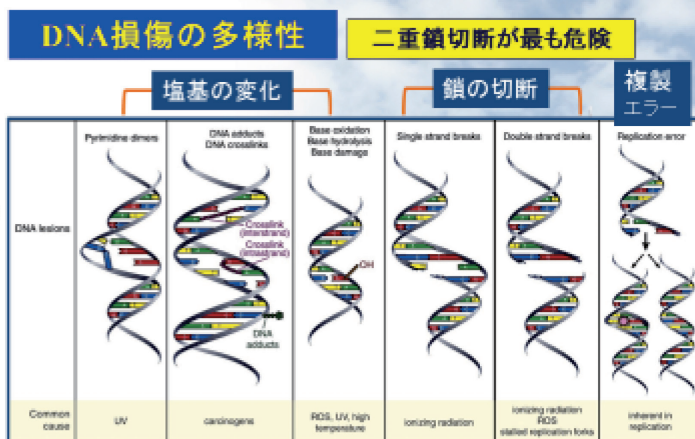
# 音波照射および機械刺激によるゲノムサイズDNAの二重鎖切断：一分子観察による定量的計測

## 超音波出力の安全指標

- ☑ Thermal Index (温度上昇)  
超音波による熱的作用の安全性を評価する指標
- ☑ Mechanical Index (キャビテーション)  
超音波による非熱的作用の安全性を評価する指標

DNA二重鎖切断を指標とした、新たな安全指標

- ☑ 超音波によるDNA二重鎖切断メカニズムの解明



E. Clare et al., BBA - Molecular Basis of Disease 1884 (2018) 89.

文部科学省戦略的基盤形成支援事業

「超音波を基軸とした新たな医療技術開発の拠点形成—ヒトにやさしい医療を目指して—」



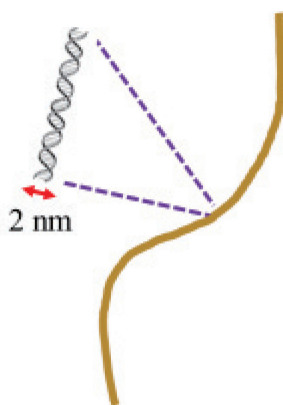
同志社大学  
Doshisha University

生命医科学部 剣持 貴弘、吉川 研一

2018年3月4日(日) 於：同志社大学今出川キャンパス良心館306

## ゲノムサイズDNA

1

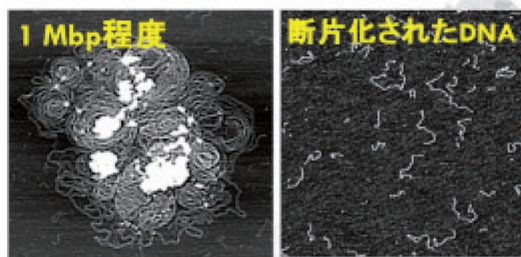


### ヒトの細胞内

- DNA分子1本：～数センチ (数十億塩基対：数Gbp)
- 46本：2メートル程度

### 従来の二重鎖切断に関する研究

- 1 μm (数千塩基対[kbp]) 以下の短い断片化されたDNAが殆ど。
- ✓ 長いDNAを細胞から抽出することが困難。
- ✓ DNA二重鎖切断が頻繁に起こる高線量の場合が多い。



Y. Yoshikawa, K. Yoshikawa, et al., JCP(2011).

## 従来のDNA二重鎖切断評価法

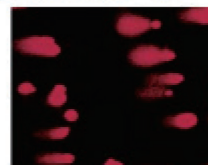
2

### ■ コメット・アッセイ法

電気泳動を利用した計測方法。アガロースゲルにDNAを封入し、電気泳動を行い、DNA損傷を計測する方法。彗星状の蛍光の尾(コメットテイル)を観察する。

問題点:

- ・100 kbpを超える長いDNAの計測が困難。
- ・低線量の二重鎖切断の定量的な評価に向かない。



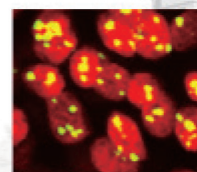
W. Liao et al., Methods 48, 46–53 (2009).

### ■ 蛍光免疫染色法

二重鎖切断の修復過程で出現するリン酸化ヒストンを検出する方法

問題点:

- DNA損傷の修復過程を検出することはできても、DNA二重鎖切断そのものを観測していない。

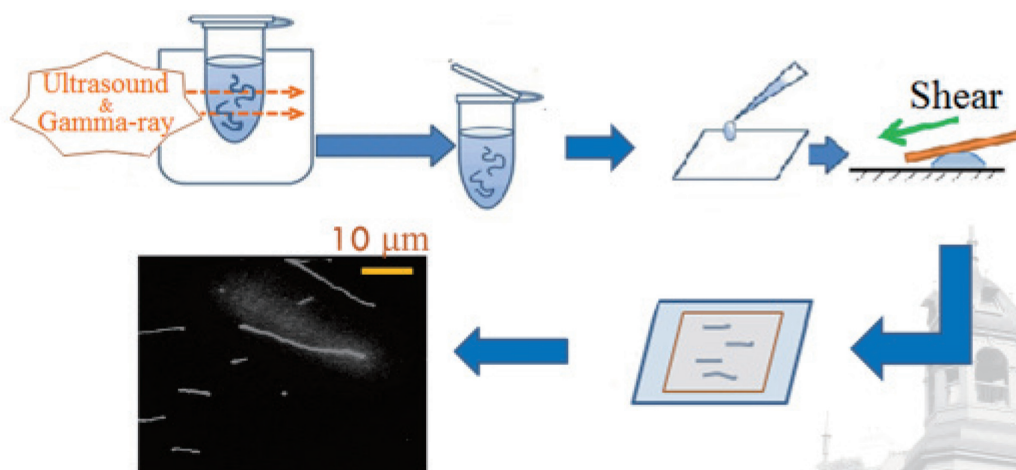


サルの毛にガンマ線照射(8.5 Gy)した場合のDNA二重鎖切断(緑色)

C. E. Redon et al., Radiat Meas, 46(9), 877–881 (2011)

## 蛍光顕微鏡によるDNA一分子観察

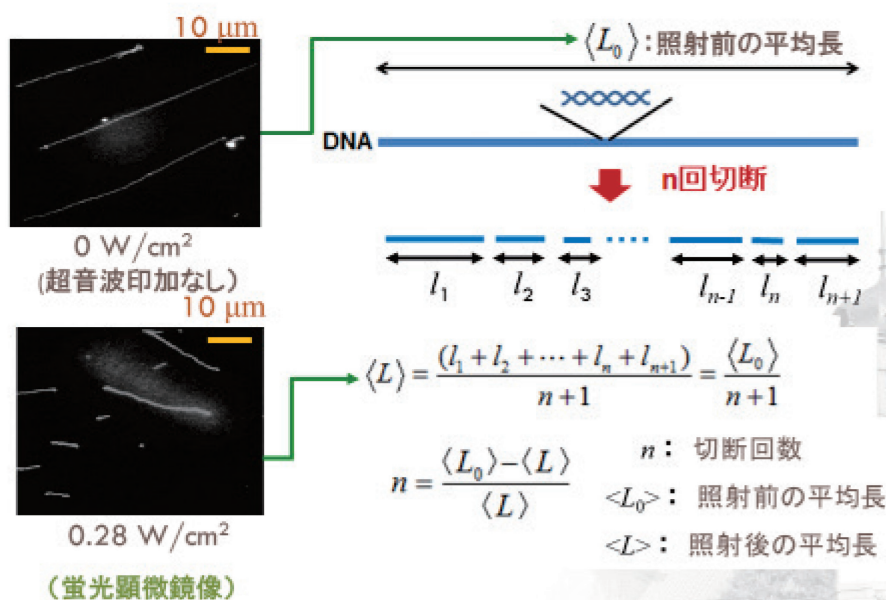
3



蛍光顕微鏡像から、長さを測定

## DNA二重鎖切断回数評価方法:DNA長測定

4



Doshisha University

## 超音波実験装置 &amp; 条件

5

## ■ DNAサンプル

- ・T4 DNA: 166 kbp, 57mm
- ・Tris-HCl(緩衝剤, pH=7.6, 10 mM)

## ■ 蛍光染色色素

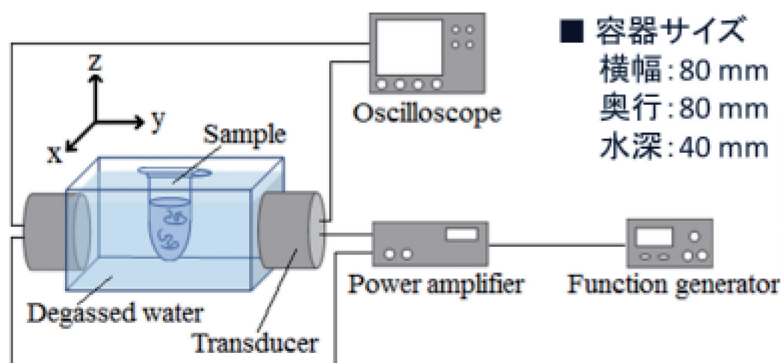
- ・YOYO-1

## ■ 超音波

- ・振動数: 30 kHz
- ・照射時間: 60 s
- ・音圧: 90 kPa (380 mW/cm<sup>2</sup>)

## ■ 容器サイズ

- 横幅: 80 mm
- 奥行: 80 mm
- 水深: 40 mm

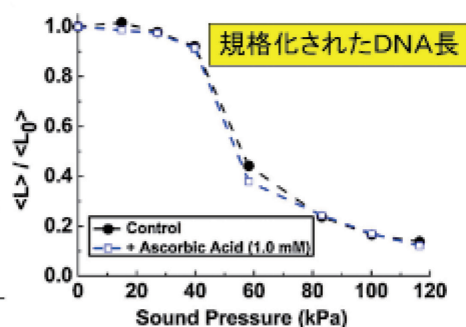
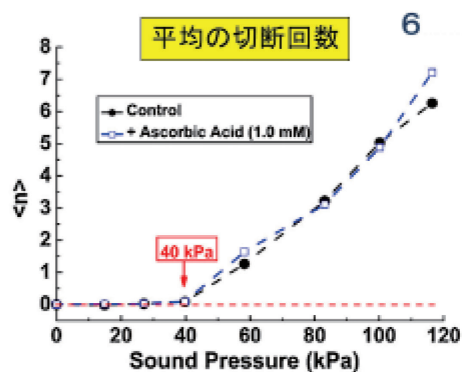
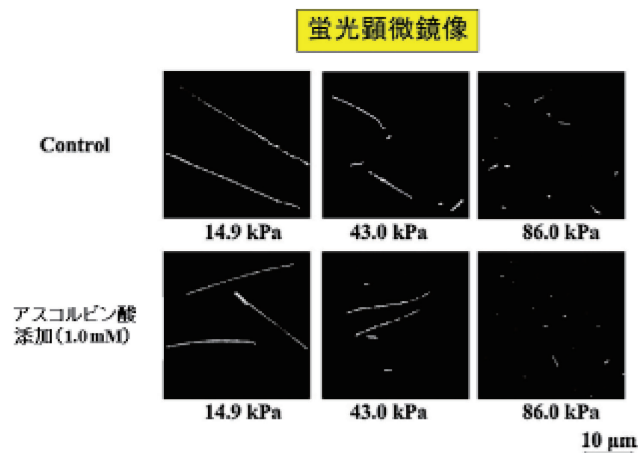


超音波印加装置の概略図(生命医科学部・超音波研提供)

Doshisha University

## 超音波実験装置 & 条件

- ☑ アスコルビン酸は活性酸素の生成を抑制する。  
➡ 間接作用による二重鎖切断を抑制

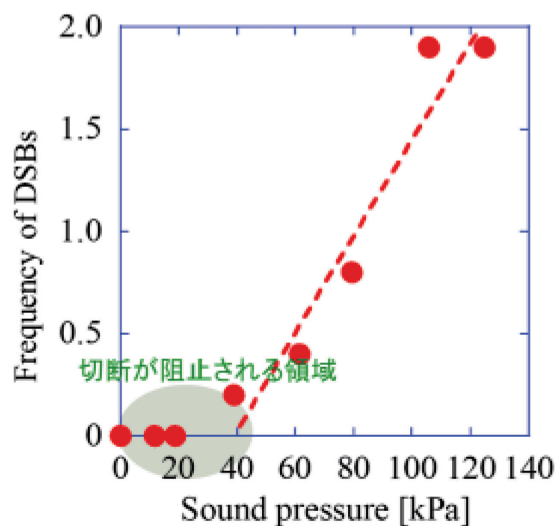


Y. Ma, K. Yoshikawa et al., Chem. Phys. Lett., 638, 205–209 (2015).

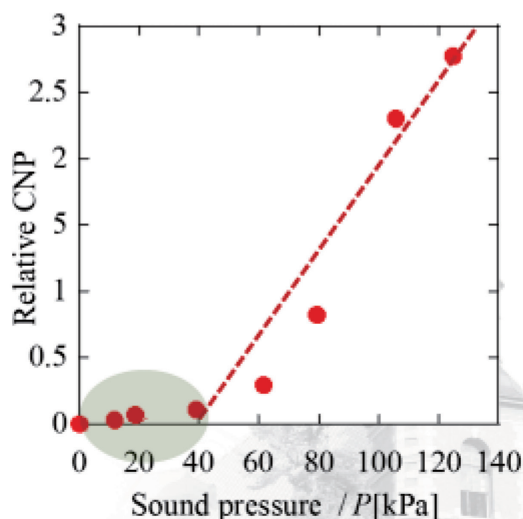
## 超音波によるDNA二重鎖切断メカニズム(2)

7

DNA二重鎖切断回数の音圧依存性



キャビテーション生成量の音圧依存性

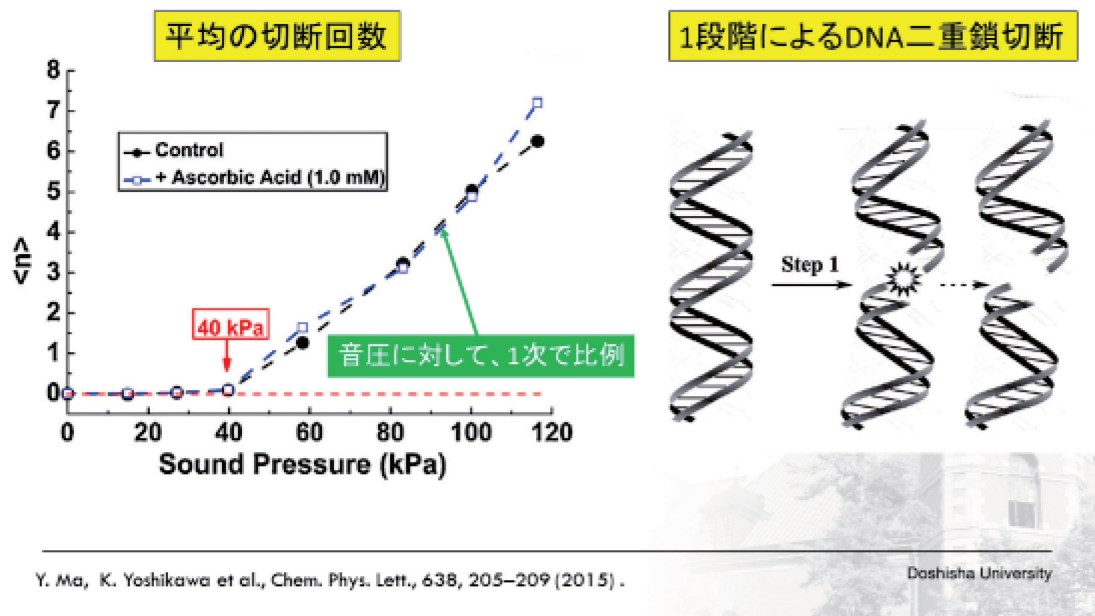


K. Yoshida, K. Yoshikawa et al., Appl. Phys. Lett., vol. 103, 063705 (2013)

Doshisha University

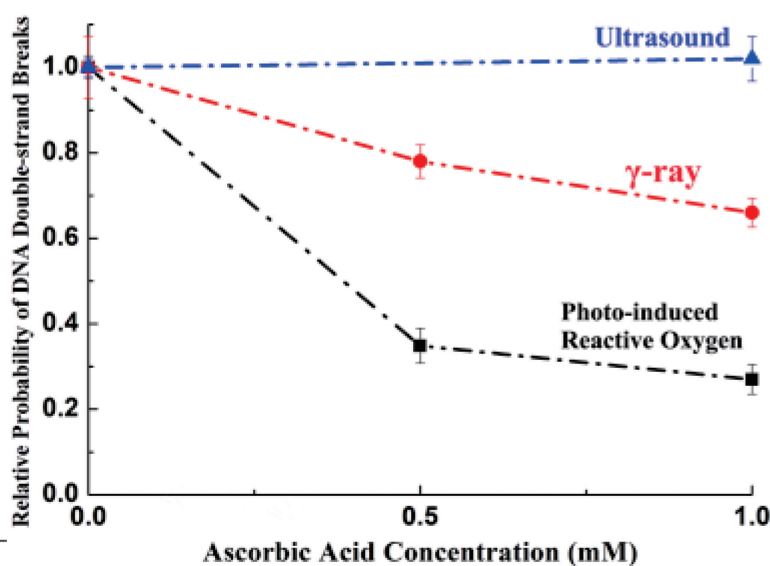
## 超音波によるDNA二重鎖切断メカニズム(1)

8

超音波, 活性酸素,  $\gamma$ 線照射によるDNA二本鎖切断のアスコルビン酸による保護作用の比較

9

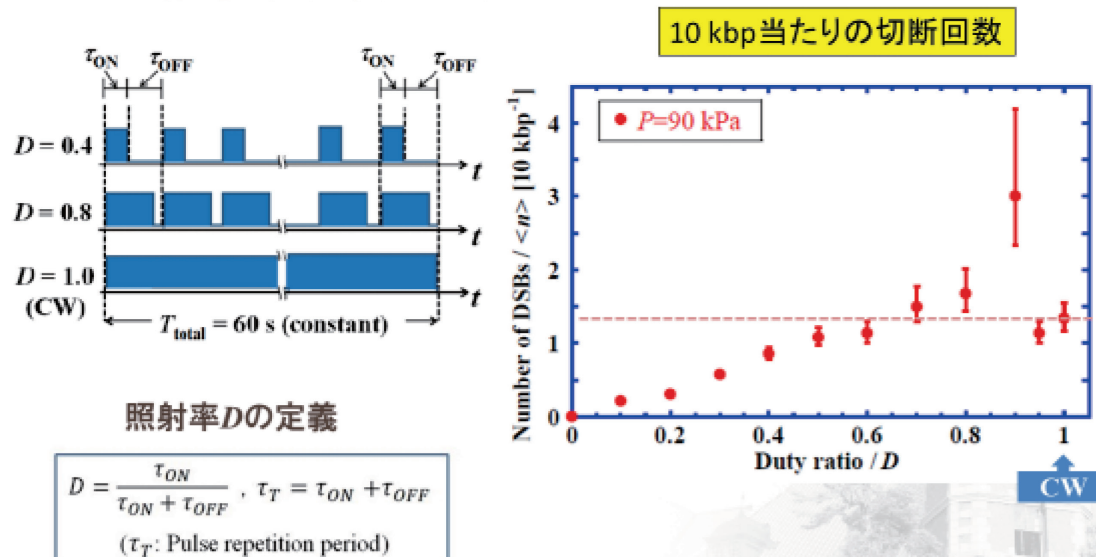
☑ アスコルビン酸は活性酸素の生成を抑制する。→ 間接作用による二重鎖切断を抑制



## DNA二重鎖切断の照射率依存性

10

## ■ 照射時間を一定(60秒)にした照射



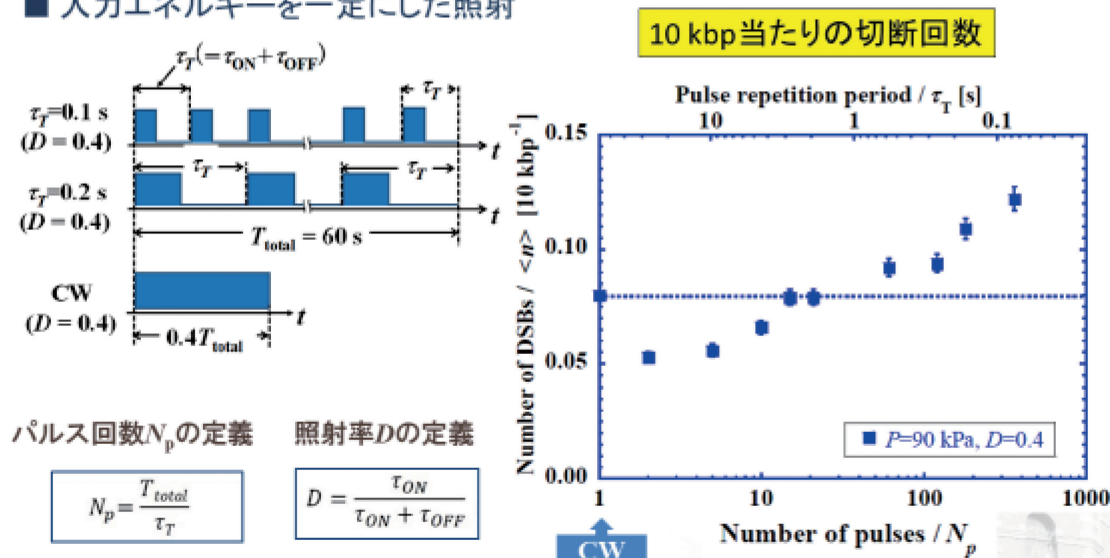
R. Kubota, T. Kenmotsu, K. Yoshikawa et al., ChemPhysChem, 18, 959 – 964, (2017).

Doshisha University

## DNA二重鎖切断のパルス回数依存性

11

## ■ 入力エネルギーを一定にした照射

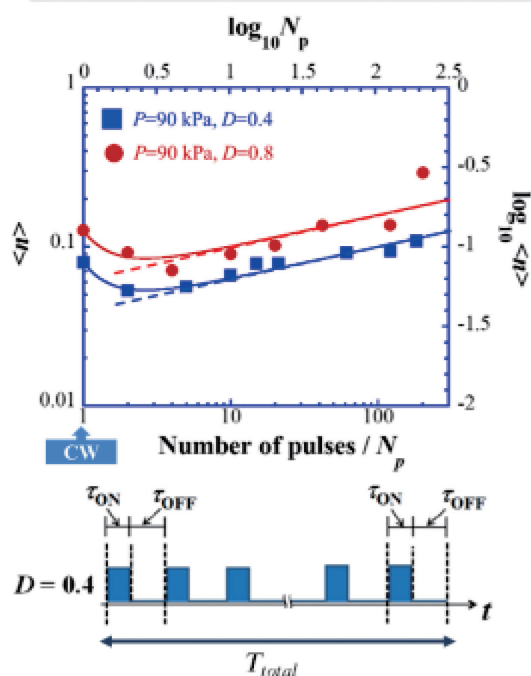


R. Kubota, T. Kenmotsu, K. Yoshikawa et al., ChemPhysChem, 18, 959 – 964, (2017).

Doshisha University



## パルス波によるDNA二重鎖切断メカニズムの物理モデル(1) 12



## ■ 物理モデルによる解析

1回のパルスにおける二重鎖切断確率:  $x$ 

$$x \sim \tau_{ON}^\alpha, \quad (0 < \alpha < 1)$$

 $N_p$ 回のパルスにおける二重鎖切断回数:  $\langle n \rangle$ 

$$\langle n \rangle \approx N_p x = N_p \left( DT_{total} / N_p \right)^\alpha$$

$$\langle n \rangle \sim N_p^{1-\alpha}, \quad \tau_{ON} = DT_{total} / N_p$$

(i)  $D = 0.4, \alpha = 0.8$ 

$$\log_{10} \langle n \rangle = 0.2 \cdot \log_{10} N_p - 1.4 + \frac{0.3}{N_p}$$

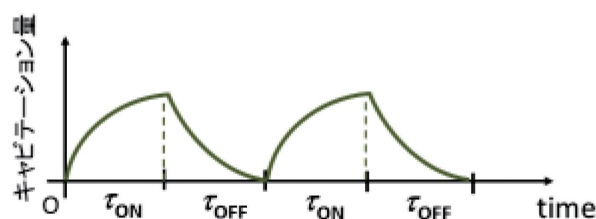
(ii)  $D = 0.8, \alpha = 0.8$ 

$$\log_{10} \langle n \rangle = 0.2 \cdot \log_{10} N_p - 1.8 + \frac{0.3}{N_p}$$

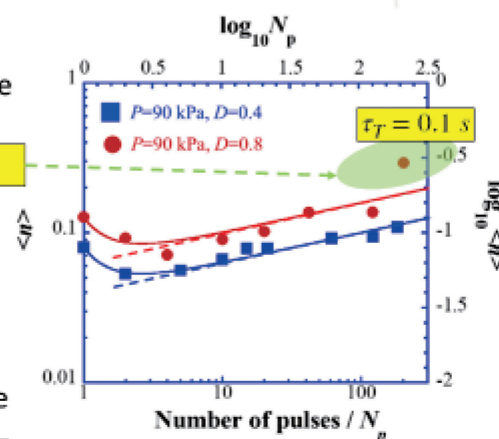
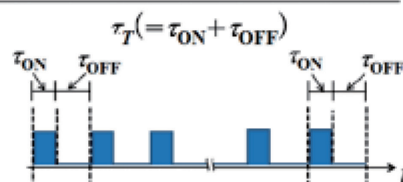
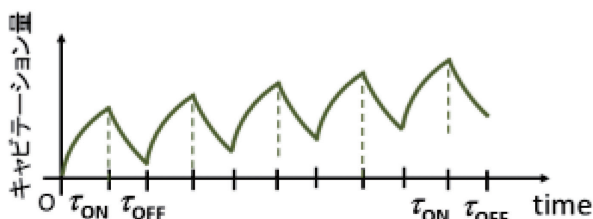
R. Kubota, T. Kenmotsu, K. Yoshikawa et al., ChemPhysChem, 18, 959 – 964, (2017).

## パルス波によるDNA二重鎖切断メカニズムの物理モデル(2) 13

## 1パルス中にキャピテーションが消滅するモデル



## パルス間隔が短い場合のキャピテーション履歴効果



R. Kubota, T. Kenmotsu, K. Yoshikawa et al., ChemPhysChem, 18, 959 – 964, (2017).

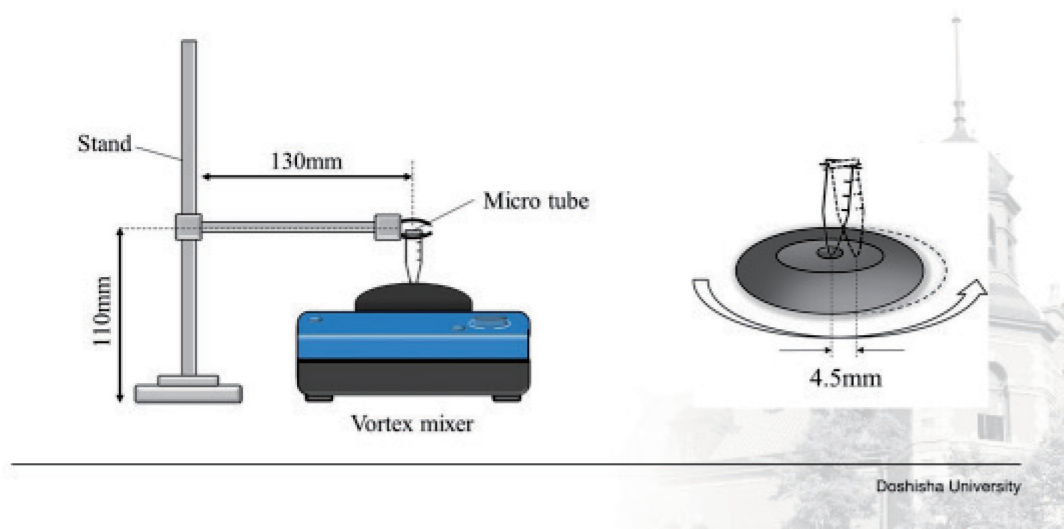
Doshisha University

## ミキシング操作による機械刺激

14

☑ DNAサンプルを混合する一般的な方法であるVortexミキサーによるミキシング操作（機械刺激）によって、どの程度ゲノムサイズDNAは、二重鎖切断を受けるのか？

☑ 超音波の振動刺激による二重鎖切断とどのように違うのか？



## ミキシング機械刺激によるDNA二重鎖切断(1)

15

### 実験条件

#### ■ DNAサンプル

- T4 DNA: 166 kbp, 57  $\mu\text{m}$
- $\lambda$  DNA: 48 kbp, 16  $\mu\text{m}$

#### ■ ミキシング回転数

- 500 rpm
- 1300 rpm

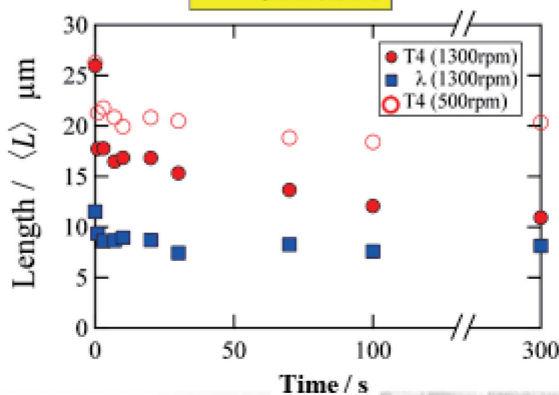
rpm: 1分間当たりの回転数

菊池、野瀬らの研究、論文投稿中

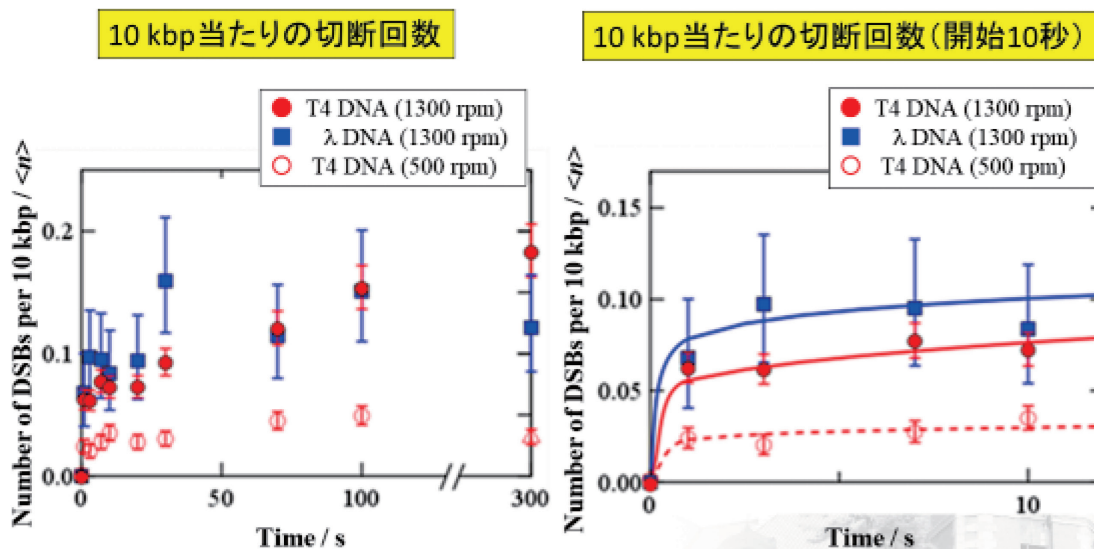
### 蛍光顕微鏡像



### DNA長さ計測



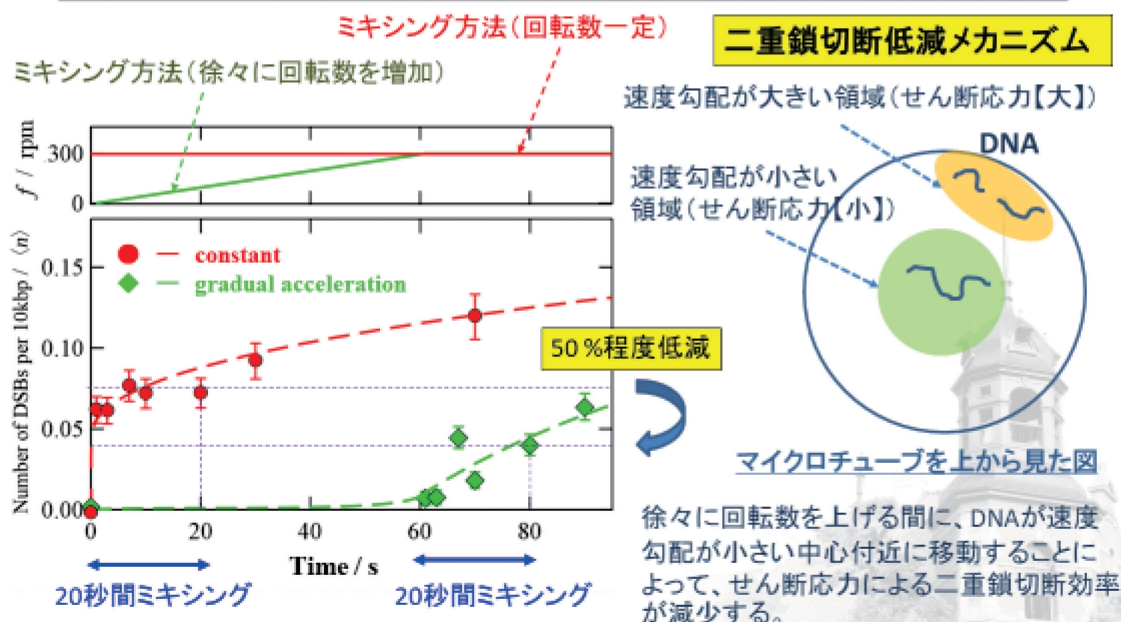
## ミキシング機械刺激によるDNA二重鎖切断(2) 16



菊池、野瀬らの研究、論文投稿中

Doshisha University

## ミキシング機械刺激による切断メカニズム 17



菊池、野瀬らの研究、論文投稿中

Doshisha University

## まとめ(1)

18

- ☑ 超音波照射によるゲノムサイズDNAの二重鎖切断は、キャビテーションに起因し、1段階の切断メカニズムで生じる。
- ☑ 30kHzの超音波では、20Pa以下の音圧ではゲノムDNA二重鎖切断は実質的に皆無となり。40kPa以上ではほぼ線形に二本鎖切断が増加する。これは、ガンマ線や光照射などの、他の損傷源には見られない特徴である。
- ☑ パルス照射によるDNA二重鎖切断効率は、連続波照射の場合に比べて、パルス幅が1秒を越える領域では抑制され、パルス幅が1秒よりも短くなる領域では、パルス幅が短くなるほど顕著に増大することが分かった。

Doshisha University

## まとめ(2)

19

- ☑ パルス1回照射中に、DNA二重切断確率が時間とともに減少するというモデルによって、実験データのパルス回数依存性を再現することができ、超音波照射中での二重鎖切断確率の時間的減少メカニズムが本質的に重要であることが示される。
- ☑ ミキシングによる機械刺激によるDNA二重鎖切断は、せん断応力に起因し、回転数一定(1300 rpm)の場合に比べて、60秒間かけて回転数1300 rpmに上げた場合、二重鎖切断を50 %程度低減することができる。徐々に回転数を上げて、壁付近のDNAを中心近傍に移動させることが、二重鎖切断低減に効果的である。

### 謝辞

本研究を遂行するにあたり、吉川祐子博士には、蛍光顕微鏡によるDNA一分子計測についてご指導頂き、DNA二重鎖切断実験の実施、実験結果についての議論をして頂きました。また、野瀬啓二博士、院生の菊池駿斗君には、Vortexによるミキシング実験の実施、データ解析を行って頂きました。

### 3.2.5 超音波振動が接着細胞に与える影響と培養制御技術への応用

同志社大学理工学部・小山大介

同志社大学大学院理工学研究科博士前期課程・谷健太郎,

同志社大学理工学部・藤原滉二

#### (1) 研究計画の概要

分子生物学の分野において、細胞の増殖・進展方向の制御や分化誘導技術について種々検討されている<sup>[1-3]</sup>。本研究では、細胞培養環境下における超音波振動が細胞分裂に与える影響および超音波による細胞培養環境制御を応用したパターンニング技術について検討する。実験には接着細胞のひとつである HeLa 細胞を用い、超音波振動子と培養ディッシュで構成される超音波細胞培養セルを設計する。細胞培養ディッシュ底面に超音波たわみ振動<sup>[4,5]</sup>を励振することによって、細胞の接着範囲及び増殖方向の制御を試みる。24 時間の超音波駆動による細胞培養の変化の様子を顕微鏡観測し、その効果について考察する。ディッシュ底面に発生する超音波振動および培養液中に発生する音場分布について、有限要素法による数値シミュレーションによって解析し、細胞培養との関連性について議論する。

#### (2) 研究成果

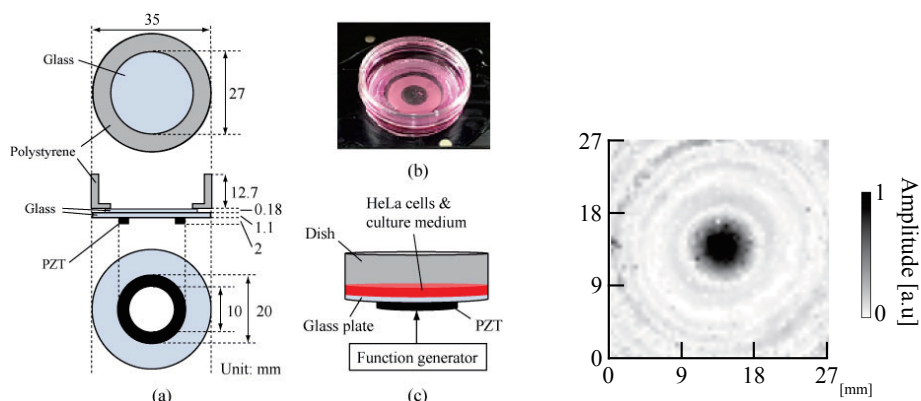
超音波細胞培養セルの試作を行った (図 1)。底面がガラス板の細胞培養ディッシュに HeLa 細胞を培養液と共に滴下した。リング型圧電超音波振動子をガラス円板に接着し、ディッシュ底面に固定した。超音波振動子とガラス板の形状は、ディッシュ底面に所望の共振振動モード (節円 3 個のたわみモード) が励振されるように決定した (図 2 は周波数 78 kHz の振動分布)。超音波セルを温度、湿度および CO<sub>2</sub> ガス濃度を制御可能なチャンバー内に設置し細胞培養の変化を顕微鏡で 24 時間観察した<sup>[6]</sup>。

図 3 は細胞培養の観測結果を表しており、特徴的な(a)駆動前、(b)15 分後、(c)24 時間後の順に、それぞれ異なる駆動電圧の結果を示している。同図(a)より、超音波駆動前では細胞は全体にほぼ一様に分布している。15 分後 (同図(b)) では、細胞が移動し特定の位置に集まった。特に 10 V<sub>pp</sub> の場合、細胞は中心から特定の半径において円周状に集合することがわかり、駆動電圧の上昇と共にその傾向がより顕著である。また 24 時間後 (同図(c)) では、細胞が集合した範囲から広がる様に、全体的に増殖することが確認できる。

細胞の増殖範囲と培養ディッシュ底面の振動分布の関係について検討するため、観測画像の輝度を用いて評価を行った (図 4)。同図より 10 V<sub>pp</sub> 駆動時には、15 分後に土

1.7 mm 近辺で輝度が徐々に増加し、24 時間後に中心部 (0 mm) で輝度は減少した。図 5 はシリカ微小球が培養液中の音響定在波中で捕捉される様子を表しており、ディッシュ底面の振動の節円部分ではなく、細胞の増殖が確認された位置で球が捕捉された。すなわち細胞はまず定在波音場<sup>[7]</sup>によって捕捉され、その後ディッシュ上に接着した後分裂することがわかる。またディッシュ上の振動が大きい方向へは増殖しないことが明らかとなった。このことからディッシュに発生する共振たわみ振動モードを切り替えることより、任意形状に細胞パターンニングが行えると考えられる。

また今回の実験条件下で PI による細胞の生死判別を行った結果、死細胞率はコントロールと比較して有意な差はなく (約 2%)、超音波振動が細胞の生死に与える影響はほとんど認められなかった (図 6)。



(左) 図 1 超音波細胞培養セル (右) 図 2 培養ディッシュ底部に励振される超音波振動 (78 kHz)

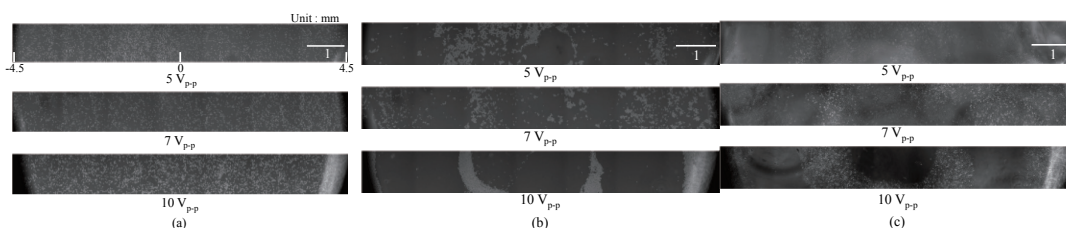


図 3 ディッシュ上の HeLa 細胞の顕微鏡像 ((a) 超音波駆動前, (b) 超音波駆動開始 15 分後, (c) 24 時間後). 位相差観測により細胞は明るく表示される。

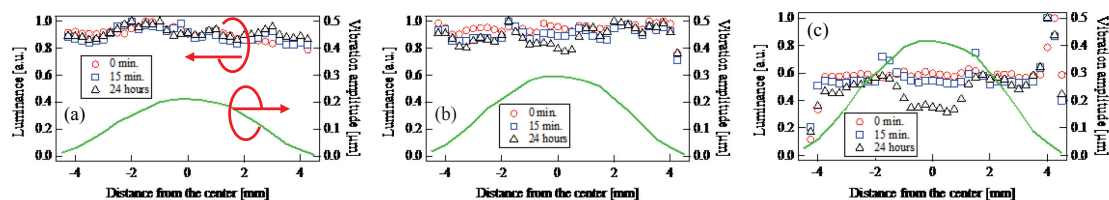


図 4 HeLa 細胞の顕微鏡像の輝度分布と超音波振動分布の比較 ((a) 5, (b) 7, (c) 10  $V_{pp}$ )

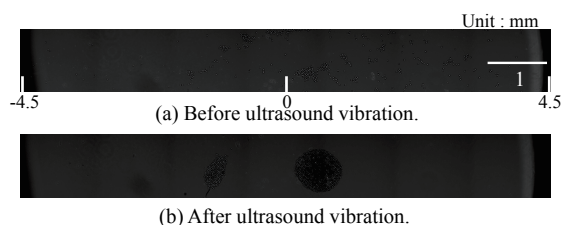


図 5 ディッシュ上のシリカ球の様子.

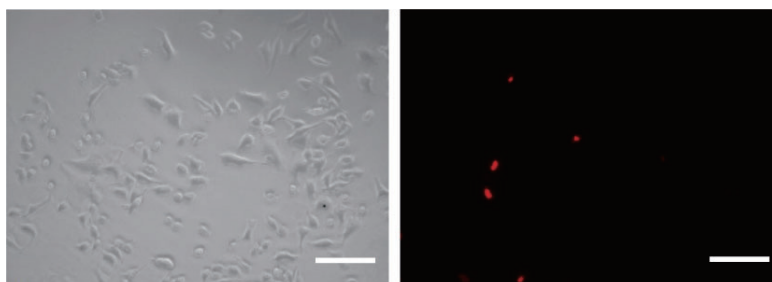


図 6 HeLa 細胞の位相差画像（左）と蛍光画像（右）. 死細胞は蛍光画像上で赤く表示される.

### (3) 自己評価

#### A 期待通りの成果があった

研究計画に沿って実験を行い，期待していた通りの成果が得られた．特に HeLa 細胞の培養制御技術について，細胞増殖がディッシュ上に励振される振動分布のみならず，培養液中の音場分布にも依存することがわかり，その培養メカニズムを明らかにすることができた．

### (4) 平成 29 年度の成果発表など

#### 論文発表

- [1] K. Tani, M. Imura, D. Koyama, Y. Watanabe, “Quantitative evaluation of hemolysis on bovine red blood cells caused by acoustic cavitation under pulsed ultrasound,” *Acoust. Sci. & Tech.*, Vol. 38, No. 3, pp.161-164 (2017)
- [2] K. Tani, K. Fujiwara, D. Koyama, “Adhesive cell patterning technique using ultrasound vibrations,” *Ultrasound in Medicine and Biology*, (submitted)

#### 学会発表

- [3] 谷健太郎, 小山大介, 渡辺好章, 超音波振動を用いた HeLa 細胞の培養制御, 日本組織培養学会第 90 回大会 (2017.7)
- [4] 谷健太郎, 小山大介, 培養ディッシュの超音波振動を用いた細胞培養の制御, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (2017.12)
- [5] 谷健太郎, 藤原滉二, 小山大介, 超音波振動を用いた接着細胞のパターニング技術 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [6] 藤原滉二, 谷健太郎, 小山大介, 超音波振動を用いた細胞パターニング, 日本音響学会 2018 年春季研究発表会 (2018.3)

(6) 参考文献・引用

- [1] N. M Alves, et al., “Controlling cell behavior through the design of polymer surfaces”, *Small: nano micro*, 6 2208-2220 (2010)
- [2] V. Sivagnanam et al., “Selective breast cancer cell capture, culture, and immunocytochemical analysis using self-assembled magnetic bead patterns in a microfluidic chip”, *Langmuir*, 26 6091–6096 (2010)
- [3] H. Zhang, et al., “Optical tweezers for single cells”, *Journal of the Royal Society Interface*, 5 671-690 (2008)
- [4] 谷 健太郎, 他, “培養ディッシュの超音波振動を用いた細胞接着の制御”, 生命科学系学会合同年次大会 (2017)
- [5] Y. Kurashina, et al, “Efficient subculture process for adherent cells by selective collection using cultivation substrate vibration”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64 580–587 (2016)
- [6] H. Lodish, et al., 分子細胞生物学 第 7 版, “細胞の培養, 観察, 操作”, 347–348, 東京化学同人 (2016)
- [7] D. Koyama, et al., “An ultrasonic air pump using an acoustic traveling wave along a small air gap”, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 57 253–261 (2010)



## Quantitative evaluation of hemolysis in bovine red blood cells caused by acoustic cavitation under pulsed ultrasound

Kentaro Tani<sup>1</sup>, Masato Imura<sup>1</sup>, Daisuke Koyama<sup>1,\*</sup> and Yoshiaki Watanabe<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Science and Engineering, Doshisha University,  
1-3 Tataramiyakodani, Kyotanabe, 610-0321 Japan

<sup>2</sup>Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University,  
1-3 Tataramiyakodani, Kyotanabe, 610-0321 Japan

(Received 31 October 2016, Accepted for publication 14 December 2016)

**Keywords:** Red blood cell, Hemolysis, Pulsed ultrasound, Acoustic cavitation

**PACS number:** 43.35.+d, 43.35.Ei, 43.35.Wa [doi:10.1250/ast.38.161]

### 1. Introduction

The safety criteria of ultrasound for live bodies are one of the important factors in the development of ultrasound imaging and therapeutic techniques using high-intensity ultrasound such as shear-wave elastography [1] and high-intensity focused ultrasound therapeutic techniques [2]. These functional techniques enable the visualization of additional information and expected treatment effects. However, the local temperature rise and high stress caused by high-intensity ultrasound will induce biological effects. Several researchers have reported the effects on blood under high stress or high-intensity ultrasound [3,4]. The effect on blood can be evaluated quantitatively by the amount of hemolysis, in which the cell membrane of red blood cells is ruptured by physical, chemical and biological factors, and hemoglobin included in the red blood cells flows out plasma [5]. Our group has developed an ultrasonic bubble filter for extracorporeal circulation and investigated its effect on blood [6,7], and it was found that ultrasound exposure at lower frequencies induced greater damage to blood at the same sound pressure level. These experimental results imply that the hemolysis is related to acoustic cavitation since the sound pressure threshold for cavitation generation increases with the ultrasound frequency. Acoustic cavitation increases the dose efficiency in ultrasound-triggered gene and drug delivery techniques [8], and the ultrasound pulse length is one of the important factors in cavitation generation and in determining the efficiency [9].

In this paper, we focused on hemolysis caused by pulsed ultrasound and performed in vitro experiments using bovine blood. Temporal changes in the generation of cavitation were measured while changing the pulse repetition frequency (PRF) and pulse length, and the relationship between the hemolysis and the acoustic cavitation was evaluated quantitatively.

### 2. Evaluation of cavitation generation

The cavitation noise power indicator (CNP) [10] was used for an evaluation index of cavitation generation. The CNP can be estimated from the frequency spectrum of an observed ultrasound waveform  $p(t)$  and is expressed as

$$CNP = \int_0^{f_a - \Delta f/2} P(f)df + \int_{f_a + \Delta f/2}^{2f_a - \Delta f/2} P(f)df + \dots + \int_{(n-1)f_a + \Delta f/2}^{f_s/2} P(f)df, \quad (1)$$

where  $P(f)$  is a frequency component of  $p(t)$ ,  $f_a$  is the fundamental frequency of the ultrasound,  $f_s$  is the sampling frequency,  $n$  is a natural number and  $\Delta f$  is the frequency range. Equation (1) indicates that the CNP is determined as the summation of the frequency components except the fundamental and harmonic components  $nf_a$  with the frequency range  $\Delta f$ . This means that the effects of the fundamental and harmonic components generated by the wave distortion through acoustic nonlinearity can be excluded and that only the acoustic signal generated by the cavitation microbubbles is taken into account since the microbubbles regenerate not only the fundamental and harmonic components but also distinctive subharmonic and superharmonic components [11]. In addition, the chaotic behavior and the shock wave generated by bubble collapse will increase the white-noise level. Therefore, a larger CNP means that a larger acoustic signal generated by the cavitation will be observed. In this paper, cavitation generation was evaluated by the relative CNP (ReCNP) [10], expressed as

$$ReCNP = \frac{CNP - CNP_0}{CNP_0}, \quad (2)$$

where  $CNP_0$  is the CNP in the case without ultrasound exposure; the cavitation generation can be evaluated accurately by subtracting the electric and acoustic background noises.

### 3. Methods

#### 3.1. Ultrasound exposure

Figure 1 shows the experimental setup used for ultrasound exposure. An aluminum cylindrical container (inner diameter: 50 mm; height: 80 mm) filled with degassed water was prepared as the ultrasonic reactor for hemolysis evaluation, and pulsed ultrasound was radiated from a circular piezoelectric lead zirconate titanate (PZT) transducer (diameter: 50 mm; thickness: 2 mm; resonance frequency: 1 MHz; C-213,

\*e-mail: dkoyama@mail.doshisha.ac.jp

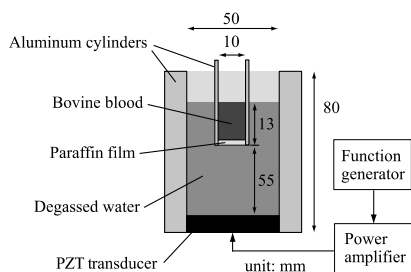
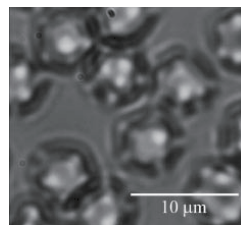


Fig. 1 Experimental setup used for ultrasound exposure.

Fuji Ceramics, Fujinomiya, Japan) attached on the bottom of the reactor. Bovine blood was employed in the experiments because the size of the red blood cells and the volume density are almost the same as those of human blood. The bovine blood was purchased from Nippon Bio-Test Laboratories Inc. (Tokyo, Japan) and employed as blood samples. The ratio of blood to Alsever's solution was 1:1. A small container with an inner diameter of 10 mm, in which a 1.0 ml blood sample was placed, was arranged 55 mm above the PZT transducer on the center axis of the reactor. The heights of the blood and water surfaces were equal, and the bottom of the small container was sealed with a thin paraffin film. The water level was controlled so that an acoustic standing-wave field could be generated efficiently in the blood sample. Pulsed ultrasound at 1 MHz with a maximum sound pressure amplitude of 200 kPa (sound intensity of  $2.4 \text{ W/cm}^2$ ) in the container was irradiated for 1 min, and the number of cycles (50 or 100 cycles) and the PRF were changed. These experimental conditions were determined by considering the clinical applications using a long pulse duration such as shear-wave elastography and sonoporation. The sound pressure threshold for cavitation generation at 1 MHz in bovine blood is approximately 200 kPa [7]. For comparison, a continuous wave was also applied. The room temperature was  $25^\circ\text{C}$ , and the maximum rise in temperature due to ultrasound exposure was approximately  $6^\circ\text{C}$ , which will not induce the denaturation of proteins [12]. After ultrasound exposure, the blood samples were centrifuged and divided into two layers: blood cells and plasma components including ghost red blood cells, which are ruptured red blood cells [13]. Only the plasma component was sampled and observed optically. The sample without ultrasound exposure was the control.

The acoustic signal in the blood sample was measured to evaluate the CNP. A wide-band needle-type polyvinylidene fluoride hydrophone with a diameter of 1 mm was installed at the center of the sample, 6 mm below the blood surface. The sampling frequency was 10 MHz and the total data length was 20,000 points, so that 100 cycles of pulsed ultrasound at 1 MHz could be recorded. The pulse signals were sequentially recorded 500 times for 1 min, and the average CNP was calculated from each CNP. The frequency range  $\Delta f$  in Eq. (1) was 50 kHz, which is four times the full width at half maximum of the fundamental component, to exclude the fundamental and harmonic components.



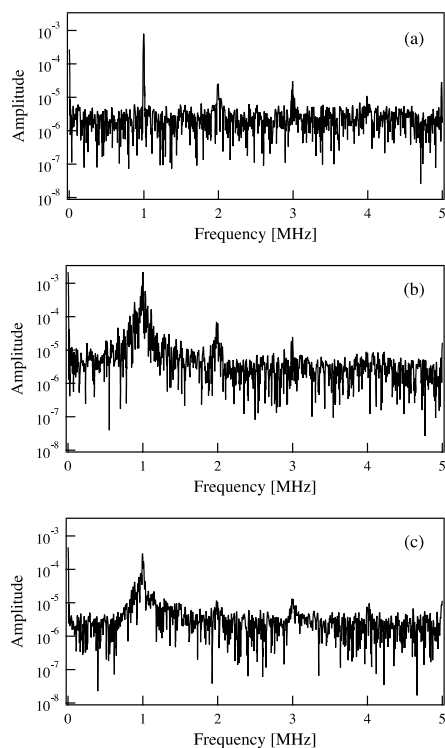
ghost red blood cells in the plasma components after ultrasound exposure.

### 3.2. Optical observations

The effects of ultrasound exposure on red blood cells were investigated from microscopic observation and the optical transparency. The hemolysis was evaluated by the number of ghost red blood cells [13] in the plasma component sampled after ultrasound exposure. The number of ghost red blood cells in  $1 \mu\text{l}$  of plasma components was counted using an optical microscope. The optical transparency of the plasma component was also measured. The plasma component was poured into a disposable acrylic cell ( $10 \times 10 \times 4.5 \text{ mm}^3$ ). A laser beam with a wavelength of 540 nm and a power of 2 mW penetrated through the sample and the transmitted light was received by a photodiode. The absorbance through the sample  $A (= -\log(V/V_0))$  was measured by comparison with the control ( $V$  and  $V_0$  are the output voltages of the photodiode for each sample and the control, respectively). The free hemoglobin was estimated from the absorbance [14].

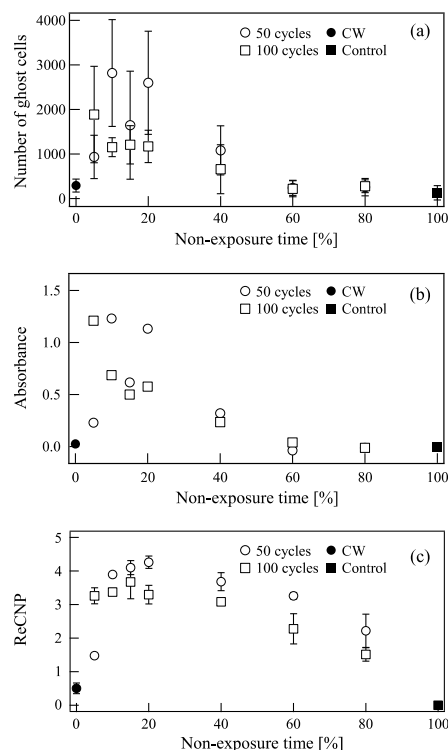
## 4. Results

Figure 2 shows typical microscopic images of intact red blood cells and ghost red blood cells in the plasma after ultrasound exposure. Compared with the intact cells (Fig. 2(a)), the ghost red blood cells are more transparent since the cell membranes were ruptured and the backlight was not refracted at the edge of the cells (Fig. 2(b)). Figure 3 shows the representative frequency spectra in the cases with a continuous wave and high and low PRFs. A higher PRF increased the harmonic components and the noise level between these harmonic components, resulting in a higher CNP. Figures 4(a)–4(c) show the relationships between the ultrasound non-exposure time and the number of ghost red blood cells, the absorbance and the ReCNP, respectively. The horizontal axes indicate the ratio of ultrasound non-exposure time in 1 min; 0 and 100% mean the cases with continuous wave exposure and without ultrasound exposure, respectively. This is because the total acoustic energy for 1 min changes with the number of cycles for the same PRF. The plots and error bars in Figs. 4(a) and 4(c) express the average value and the standard deviations for five and three trials, respectively. The results in Figs. 4(a) and 4(b) were obtained from the same blood sample. The number of ghost cells was counted five times by repeatedly sampling  $1 \mu\text{l}$  of the plasma components

K. TANI *et al.*: HEMOLYSIS CAUSED BY ACOUSTIC CAVITATION

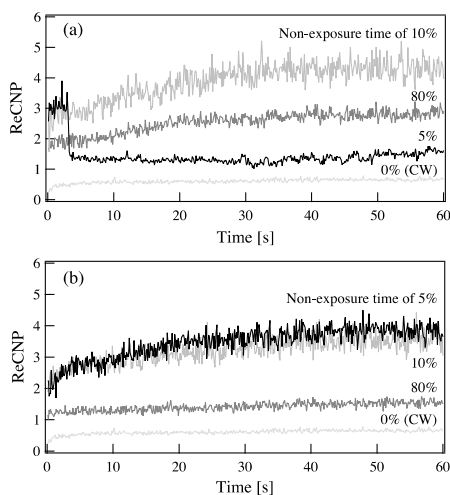
**Fig. 3** Frequency spectra in the cases with (a) a continuous wave, (b) high (non-exposure time of 20%) and (c) low PRFs (non-exposure time of 80%) for pulsed ultrasound of 50 cycles.

from the blood sample. The ReCNP was measured three times using intact blood samples, and  $CNP_0$  in Eq. (2) was 0.018. In Fig. 4(a), the number of ghost red blood cells increased gradually with decreasing non-exposure time and decreased again at 0% (continuous wave); the hemolysis was maximized at around 5 to 10%. Compared with the control (100%), the results between 5 to 40% showed a significant difference according to the results of a *t*-test. The same tendencies were observed for the absorbance (Fig. 4(b)) and ReCNP (Fig. 4(c)). It should be noted that sharp spectral peaks appear upon the Fourier transform of a continuous periodic signal, and this fact means that the continuous wave essentially gives a small ReCNP. These results imply that cavitation generation mainly induces hemolysis and that the ultrasound non-exposure time is one of the important factors affecting hemolysis in a low-intensity ultrasound field. An unstable transient cavitation bubble with a short lifetime generates a shock wave by collapsing [11]. As the non-exposure time is reduced, transient cavitation bubbles can grow sufficiently to generate broadband shock waves by collapsing [9,15]. On the other hand, stable cavitation bubbles under continuous



**Fig. 4** Relationships between the non-exposure time and (a) the number of ghost red blood cells, (b) the absorbance and (c) the ReCNP. The plots and error bars respectively indicate the average values and the standard deviations.

excitation will maintain a periodic oscillation without collapsing and this behavior will suppress hemolysis. Figure 5 shows the temporal changes in the ReCNP for several ultrasound non-exposure times. Each average value between 0 and 60 s corresponds to the ReCNP in Fig. 4(c). The ReCNP increased gradually with time and then attained a steady state since the number of transient cavitation bubbles increased. It is noteworthy that the ReCNP decreased rapidly at approximately  $t = 3$  s in the case of a non-exposure time of 5% with pulsed ultrasound of 50 cycles (Fig. 5(a)). Comparing this result with the result for a non-exposure time of 5% and pulsed ultrasound of 100 cycles (Fig. 5(b)), this result can be attributed to the transient cavitation changing to stable cavitation over time since a larger number of cycles gives a lower PRF for the same non-exposure time. Although the average values of the ReCNP for the non-exposure times of 10 and 40% are almost the same, as shown in Fig. 4(c), significant differences can be seen in the number of ghost cells (Fig. 4(a)) and the absorbance (Fig. 4(b)). The instantaneous increases in the ReCNP generated by the transient cavitation shown in Fig. 5(a) will induce hemolysis.



**Fig. 5** Temporal changes in the ReCNP for several ultrasound non-exposure times with pulsed ultrasound of (a) 50 and (b) 100 cycles.

## 5. Conclusions

The effects of pulsed ultrasound on bovine blood were discussed. The relationship between the changes in red blood cells and the acoustic cavitation was investigated acoustically and optically. The experimental results implied that the shockwave generated by acoustic cavitation bubbles induced hemolysis and that the non-exposure time of ultrasound is one of the important factors in hemolysis.

## Acknowledgements

This work was partially supported by a bilateral program from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) and the MEXT-supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities 2013–2018.

## References

- [1] J. L. Gennisson, N. Grenier, C. Combe and M. Tanter, "Supersonic shear wave elastography of in vivo pig kidney: Influence of blood pressure, urinary pressure and tissue anisotropy," *Ultrasound Med. Biol.*, **38**, 1559–1567 (2012).
- [2] A. Blana, B. Walter, S. Rogenhofer and W. F. Wieland, "High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience," *Urology*, **63**, 297–300 (2004).
- [3] D. Miller, R. Thomas and A. Williams, "Mechanisms for hemolysis by ultrasonic cavitation in the rotating exposure system," *Ultrasound Med. Biol.*, **17**, 171–178 (1991).
- [4] R. Paul, J. Apel, S. Klaus, F. Schügner, P. Schwindke and H. Reul, "Shear stress related blood damage in laminar couette flow," *Artif. Organs*, **27**, 517–529 (2003).
- [5] L. Gershfeld and M. Murayama, "Thermal instability of red blood cell membrane bilayers: Temperature dependence of hemolysis," *J. Membr. Biol.*, **101**, 67–72 (1988).
- [6] K. Mino, M. Kataoka, K. Yoshida, D. Koyama, K. Nakamura, M. Omori, S. Kawarabata, M. Sato and Y. Watanabe, "Ultrasound bubble filter using the flexural vibration of a cylinder for an extracorporeal circulation circuit," *Sens. Actuators A*, **199**, 202–208 (2013).
- [7] K. Mino, M. Imura, D. Koyama, M. Omori, S. Kawarabata, M. Sato and Y. Watanabe, "Meshless bubble filter using ultrasound for extracorporeal circulation and its effect on blood," *Ultrasound Med. Biol.*, **41**, 465–471 (2015).
- [8] L. Somaglino, G. Bouchoux, J. L. Mestas and C. Lafon, "Validation of an acoustic cavitation dose with hydroxyl radical production generated by inertial cavitation in pulsed mode: Application to in vitro drug release from liposomes," *Ultrason. Sonochem.*, **18**, 577–588 (2011).
- [9] W. Chen, A. Brayman, T. Matula, L. Crum and M. Miller, "The pulse length-dependence of inertial cavitation dose and hemolysis," *Ultrasound Med. Biol.*, **29**, 739–748 (2003).
- [10] J. Frohly, S. Labouret, C. Bruneel, I. Looten-Baquet and R. Torguet, "Ultrasonic cavitation monitoring by acoustic noise power measurement," *J. Acoust. Soc. Am.*, **108**, 2012–2020 (2000).
- [11] K. Yasui, T. Tuziuti, J. Lee, T. Kozuka, A. Towata and Y. Iida, "Numerical simulations of acoustic cavitation noise with the temporal fluctuation in the number of bubbles," *Ultrason. Sonochem.*, **17**, 460–472 (2010).
- [12] J. Schellman, "Temperature, stability, and the hydrophobic interaction," *Biophys. J.*, **73**, 2960–2964 (1997).
- [13] M. Nose, S. Amagaya and Y. Ogihara, "Effects of saikosaponin metabolites on the hemolysis of red blood cells and their adsorbability on the cell membrane," *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 3306–3310 (1989).
- [14] I. Oshiro, T. Takenaka and J. Maeda, "New method for hemoglobin determination by using sodium lauryl sulfate (SLS)," *Clin. Biochem.*, **15**, 83–88 (1982).
- [15] M. Ashokkumar, M. Hodnett, B. Zeqiri, F. Grieser and G. Price, "Acoustic emission spectra from 515 kHz cavitation in aqueous solutions containing surface-active solutes," *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2250–2258 (2007).

2018年1月 超音波研究会

## 超音波振動を用いた接着細胞のパターニング技術

○谷 健太郎, 藤原 滉二, 小山 大介  
(同志社大学 理工学部)



### 背景

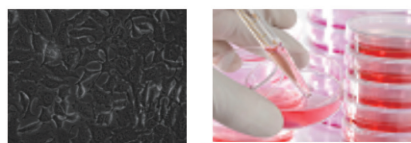
#### 培養細胞の利用

- 細胞や組織の性質や機能の評価
- 新薬開発における薬物が生体へ与える影響の評価
- 医療機器などの安全性評価

動物実験



細胞実験



<http://www.learningatthebench.com/subculturing-adherent-and-suspension-cells.html>

#### 細胞実験の利点

in vitroで実験することが可能  
小さなスペースで集団スクリーニングが可能

培養細胞を用いて、組織の構造などを模擬することで、より生体に近い状態で利用することが求められる

## 背景

### 治療への応用

臓器不全などの病気



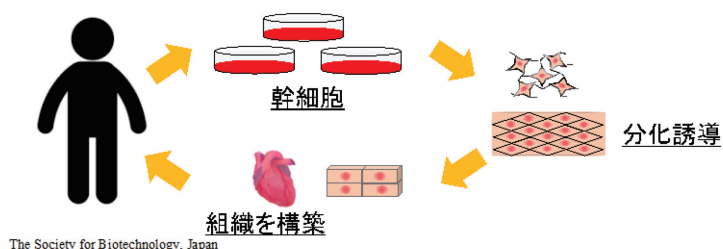
臓器移植が必要

### 問題点

ドナーを待つ必要  
適合性がないと移植は不可能

### 再生医療

多機能性幹細胞(iPS細胞, ES細胞, etc.) が注目されている  
培養細胞を用いてin vitroで臓器を再現する



## 背景

### 治療への応用

臓器不全などの病気



臓器移植が必要

### 問題点

ドナーを待つ必要  
適合性がないと移植は不可能

### 再生医療

多機能性幹細胞(iPS細胞, ES細胞, etc.) が注目されている  
培養細胞を用いてin vitroで臓器を再現する

### 細胞培養を制御する技術の向上が必要

- 細胞のマニピュレーション
- 細胞の増殖や伸展方向の制御

## 背景

### 細胞培養制御技術

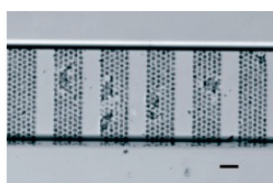
#### ・磁気操作<sup>[1]</sup>

##### 利点

細胞の凝集・分散が容易  
特定の細胞を選択的に制御可能

##### 問題点

細胞毒性の懸念



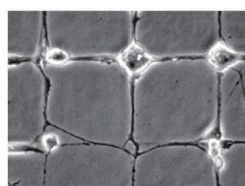
#### ・微細加工技術<sup>[2]</sup>

##### 利点

精密な加工が可能

##### 問題点

コンタミネーションの懸念  
高コスト化



[1] V. Sivagnanam, et al., "Selective Breast Cancer Cell Capture, Culture, and Immunocytochemical Analysis Using Self-Assembled Magnetic Bead Patterns in a Microfluidic Chip", Langmuir, 2010, 26 (9), pp 6091-6096

[2] 百澤松彦, 他, "バイオチップ表面への細胞のマイクロパターンニング", 表面科学, 25, pp. 290 - 295 (2004)

## 背景

### 細胞培養制御技術

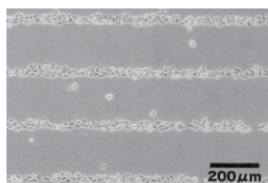
#### ・光レーザー<sup>[3]</sup> (光ピンセット)

##### 利点

非接触で細胞操作が可能  
操作が容易

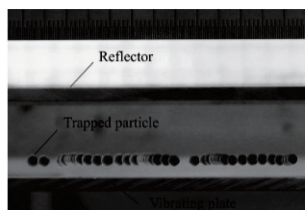
##### 問題点

扱える細胞が限定的  
装置の高コスト化, 大型化



#### 超音波

非接触, 低コスト,  
人工材料への加工が不要  
粒子の非接触搬送<sup>[4]</sup>などが報告されている



簡単で小型なシステム  
培養制御と細胞応答の評価を  
ひとつの装置で行える可能性

[3] 須丸公高, 他, "細胞の操作状態を光で自在に制御する技術", レーザー研究, 35, pp. 436 - 440 (2007)

[4] D. Koyama and K. Nakamura, "Noncontact ultrasonic transportation of small objects over long distances in air using a bending vibrator and a reflector", IEEE Trans. Ultrason. Ferroelect., Freq. Contr., Vol. 57, No. 5, pp. 1152 - 1159, 2010.

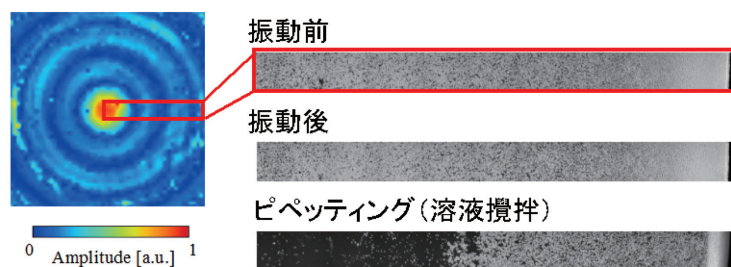
## 目的

### 提案手法

超音波たわみ振動に着目  
-細胞の接着範囲や増殖範囲を制御-

### 先行研究<sup>[5]</sup>

- たわみ振動により, 接着細胞をディッシュ底面から選択的に剥離



[5] 谷 智太郎, 他. "培養ディッシュへの超音波振動を用いた細胞接着の制御". 生命科学系学会同年代大会 (2017)

## 目的

### 提案手法

超音波たわみ振動に着目  
-細胞の接着範囲や増殖範囲を制御-

### 本研究

#### 最終目標

- 超音波による細胞パターンニング技術の確立
- 細胞の配向制御や分化誘導への超音波の応用



#### 本報告

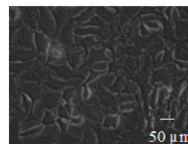
たわみ振動によって接着細胞であるHeLa細胞の接着範囲や増殖範囲の制御



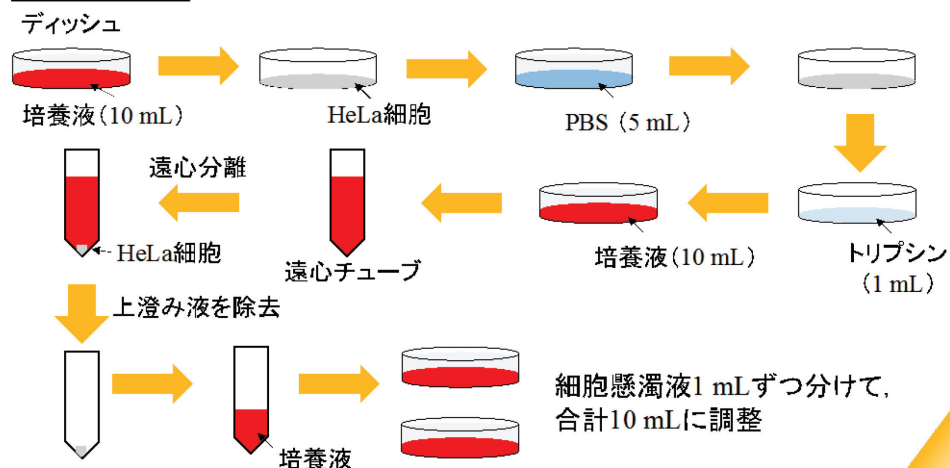
## 細胞情報と細胞培養法

### HeLa細胞 (理化学研究所から購入)

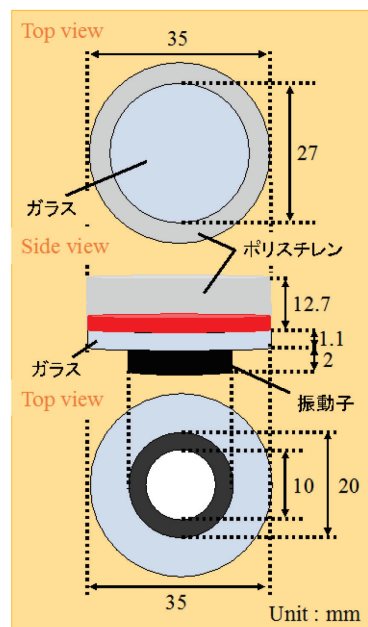
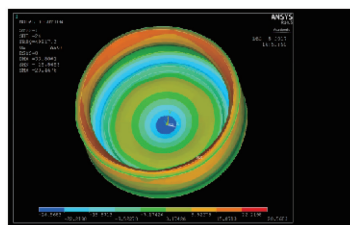
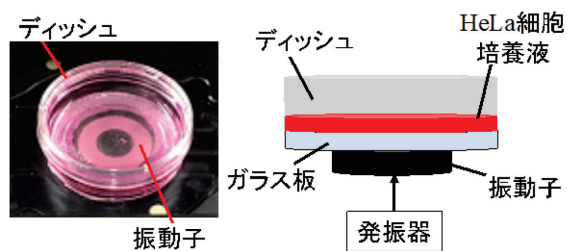
ヒト子宮頸癌由来の接着細胞  
増殖能に優れ、比較的扱いやすい



### 細胞培養法



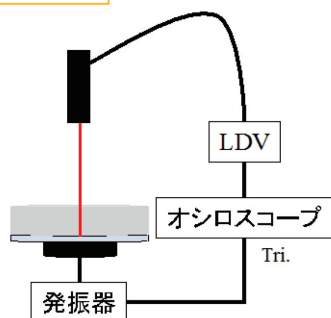
## 実験系



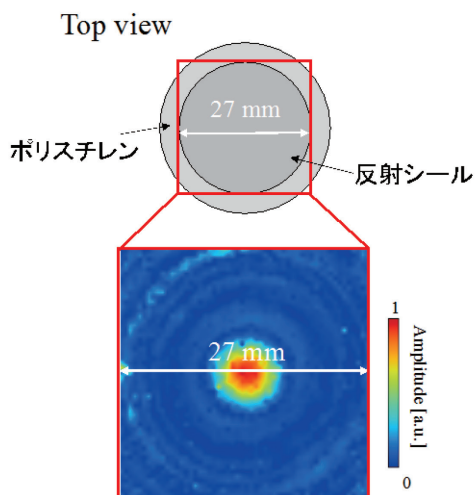
## ディッシュ底面の振動分布の測定

レーザドップラ振動計による測定

実験系



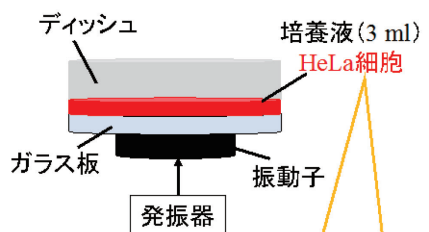
実験条件  
周波数 : 83.0 kHz



同心円状の振動分布が形成されている

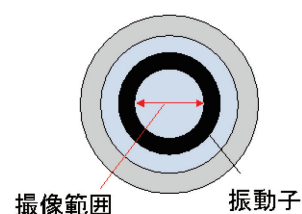
## 実験方法

振動子駆動



継代回数 : 13 - 23 回  
(継代直後の細胞)

顕微鏡観察



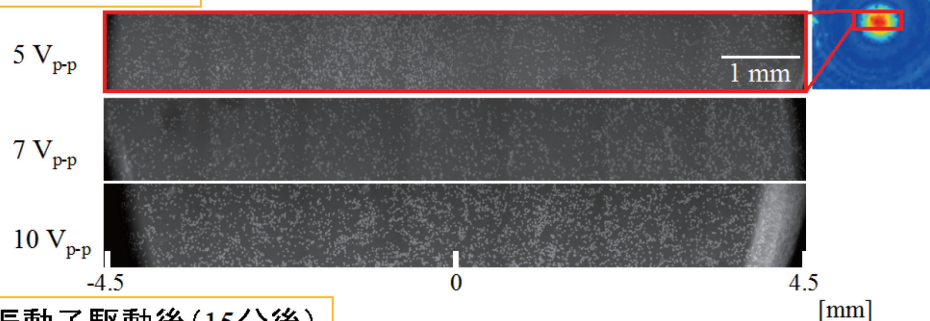
位相差画像を直径方向に撮像

駆動条件

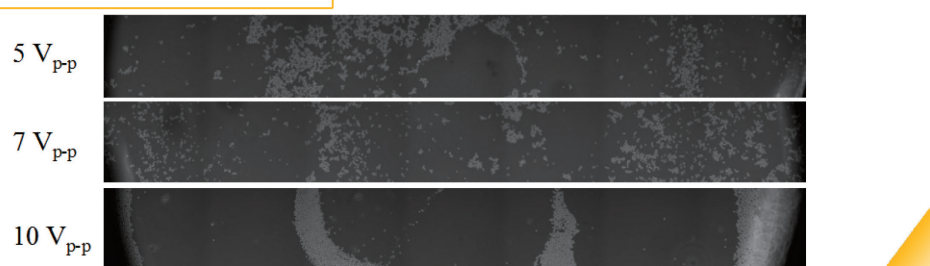
周波数 : 78 kHz  
電圧 : 5 ~ 10 V<sub>p-p</sub>  
駆動時間 : 24 hours.  
(連続波)

## 結果 & 考察

### 振動子駆動前

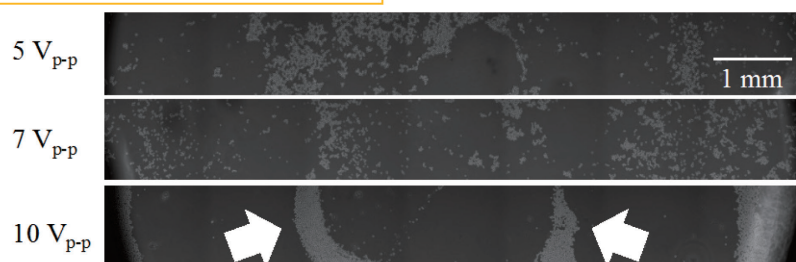


### 振動子駆動後(15分後)



## 結果 & 考察

### 振動子駆動後(15分後)



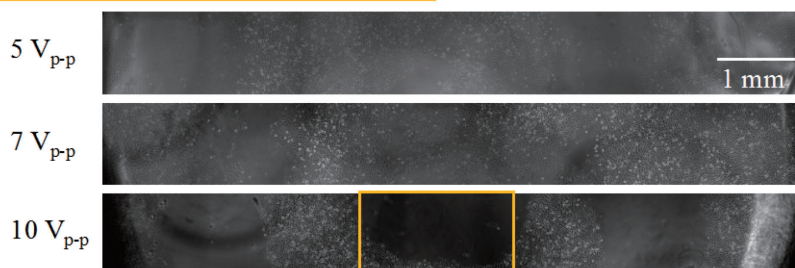
たわみ振動により、細胞は特定の位置に捕捉され、細胞密度は増加



たわみ振動により細胞の接着範囲を制御できる可能性

## 結果 & 考察

### 振動子駆動後(24 時間後)



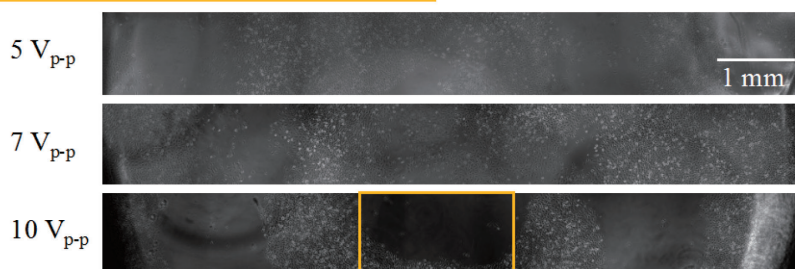
- ・10 V<sub>p-p</sub>の条件で, 細胞の増殖範囲や方向を制御できる可能性



画像の輝度を用いて, 細胞の接着範囲および増殖範囲と振動分布の関係について評価

## 結果 & 考察

### 振動子駆動後(24 時間後)



- ・10 V<sub>p-p</sub>の条件で, 細胞の増殖範囲や方向を制御できる可能性

### 輝度の求め方

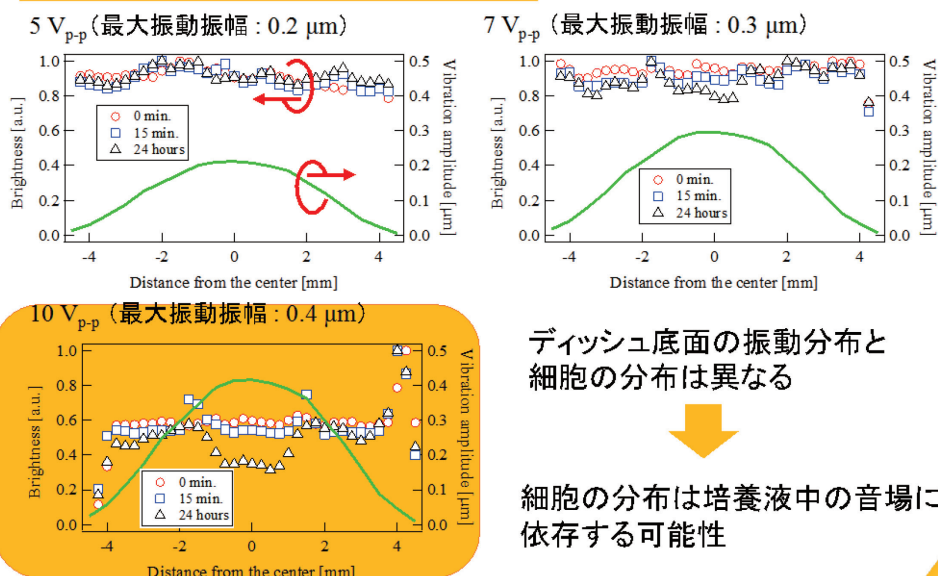
画像の輝度を1 pixelごとに出力



画像を0.25 mmごとに分割し, その範囲での平均輝度を算出

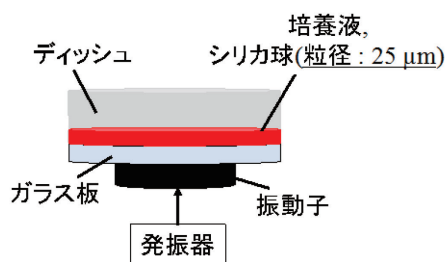
## 結果 & 考察

### 画像の輝度と振動振幅の関係



## 培養液中の音場推定

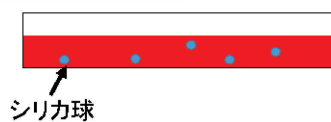
### シリカ球による音場推定



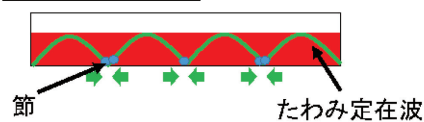
### 駆動条件

周波数 : 78 kHz  
 電圧 : 10 V<sub>p-p</sub>  
 駆動時間 : 15分  
 (連続波)

### 振動子駆動前



### 振動子駆動中



## 結果 & 考察

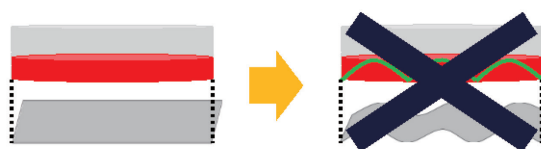
### 振動子駆動前



### 振動子駆動後(15分後)



シリカ球が捕捉された位置が培養液中の音場の節



## 結果 & 考察

### シリカ球と細胞の捕捉位置の比較(15分後)

#### シリカ球



#### HeLa細胞



- ・シリカ球とHeLa細胞はほぼ同じ位置に捕捉されている  
(位置の違いはシリカ球と細胞の密度差によると考えられる)



- ・細胞の捕捉・接着範囲は培養液中の音場に依存する

## 結論

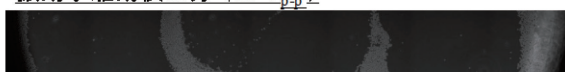
### 実験内容

- たわみ振動を用いた細胞の培養制御

### 実験結果

- たわみ振動を用いることで細胞の接着範囲や増殖範囲を制御できる可能性
- 細胞の捕捉・接着位置は培養液中の音場に依存する

振動子駆動後15分 ( $10 V_{p-p}$ )



振動子駆動後24時間 ( $10 V_{p-p}$ )



### 謝辞

本研究は文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(2013~2017年度)の助成を受け実施したものである。ここに感謝の意を示す。

### 3.3. 超音波を用いた生体組織の熱的特性の測定

#### 3.3.1 超音波加温による生体組織の音速変化の測定

同志社大学大学院生命医科学研究科・秋山いわき

同志社大学大学院生命医科学研究科博士前期課程・辻本祐加子，金山寛明，森本舞，杉山真璃子，森田晟央，清水冠太郎

奈良県立医科大学・平井都始子

産業技術総合研究所主任研究員・新田尚隆

#### (1) 研究計画の概要

今年度は、生体組織の音速の温度特性に着目した組織性状診断のためのパラメータとして超音波加温による音速の時間変化率とその測定手法の検討を行う。また、臨床における安全性の見地から組織中での加温温度の推定を行い、温度上昇 1.5℃以内、測定時間 1 秒以内で熱物性を誤差率 10%以下での測定を目指す。本手法は、超音波照射によって生体組織を加温し、組織の温度上昇に伴う音速変化を測定する。超音波加温による音速の時間変化率は超音波強度だけでなく、体積熱容量、超音波減衰係数、音速温度係数に依存する。牛の肝臓、脂肪組織、筋肉組織、豚の脂肪組織、筋肉組織および生体組織模擬ファントムを用いる。まず、生体組織の音速の温度特性を測定する。脂肪組織は負の温度係数を有すること、非脂肪組織は生の温度係数を有することを確認する。同時にそれぞれの組織における温度係数を記録し、測定された音速変化の値から温度上昇の値を計算するために用いる。

#### (2) 研究成果

生体内部へ向けて超音波を照射すると生体組織中で熱が発生して、組織温度が上昇する。超音波が生体組織中を伝搬する速度は温度に依存し、この音速の温度変化率は組織によって大きく異なる。したがって、音速の温度依存性を利用すると、組織性状診断の情報が得られる可能性がある。そこで、超音波加温による音速の変化率を測定できれば、これを組織性状診断のパラメータとして利用できる。照射時間  $t_h$  での超音波加温による単位時間当たりの音速変化率  $\Delta c/c/t_h$  は生体熱輸送方程式を用いると、次式で与えられる<sup>3)</sup>。

$$\frac{\Delta c(x)}{c(x)t_h} = \frac{dc}{dT} \frac{2\alpha I}{c(x)C_v} \quad (1)$$

ただし、照射時間は十分短いとし、振動子からの距離  $x$  における生体組織の減衰定数を  $\alpha$ 、音速  $c(x)$ 、体積熱容量  $C_v$ 、音速の温度係数  $dc/dT$ 、超音波強度を  $I$  とする。



超音波照射によって生体組織を加温して、その時の音速変化率を超音波パルスエコー法で計測するための超音波を送受信するための振動子を試作した。この振動子はリング形状の加温用振動子と同軸円形の音速変化率測定用の振動子を一体化した集束型プローブである。実験システムを図1に示す。また、実験条件を表1に示す。

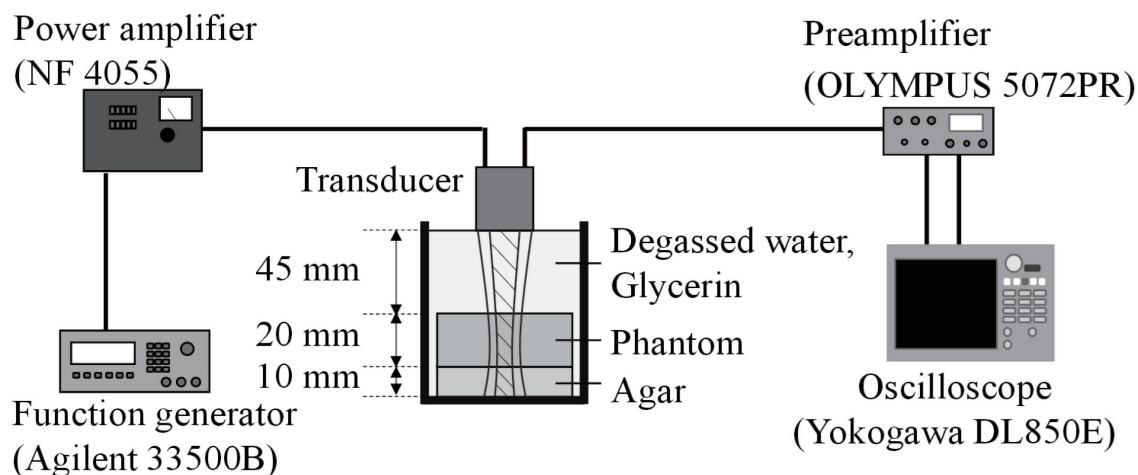


図1 実験システム

表1 実験条件

	周波数 [MHz]	負音圧 ピーク値	パルス 持続時間	振動子サイズ	焦点距離
加温用超音波	3.2	1.0 MPa 以下	50 ms or 100ms (照射時間)	外径 28mm 内径 10mm	6cm
測定用超音波	5.2		10 $\mu$ s 以下	直径 10mm	6cm

被測定対象として、生体組織模擬物質 (TMM: tissue mimicking material) ファントム、豚の筋肉組織と脂肪組織を用いた。それぞれの各物性値の参照値として表2に示した。また、測定試料の単位時間あたりの音速変化率  $\Delta c/c/t_h$  を測定した結果を表3に示す。

表2 生体試料の物性値

試料	音速 m/s	密度 kg/m <sup>3</sup>	減衰係数 Np/cm	体積熱容量 J/cm <sup>3</sup> /°C
TMM	1450	1050	0.18	3.9
豚筋肉組織	1585	1135	0.44	3.7

豚脂肪組織	1454	920	0.67	2.0
-------	------	-----	------	-----

表 3 音速変化率

試料	豚筋肉組織	豚脂肪組織
音速変化率 [s <sup>-1</sup> ]	$2.7 \times 10^{-3}$	$-24 \times 10^{-3}$

音速変化率から温度上昇を推定するためには音速の温度係数  $dc/dT$  が必要であるので、これを測定する必要がある。インキュベータ内で温度範囲 24～35℃で測定された、それぞれの試料の温度係数と表 3 の測定値から計算された温度上昇値を表 4 に示す。

TMM については、100 ms 照射 100 ms 照射休止を繰り返しながら超音波加温した時の温度上昇曲線を測定した結果を図 2 に示す。なお、TMM 音速の温度係数はインキュベータ内で測定した結果、1.6 m/s/℃であった。

表 4 音速温度係数と推定温度上昇値

試料	豚筋肉組織	豚脂肪組織
音速温度係数	1.2 m/s/℃	-3.1 m/s/℃
温度上昇値	0.33 °C	1.1 °C

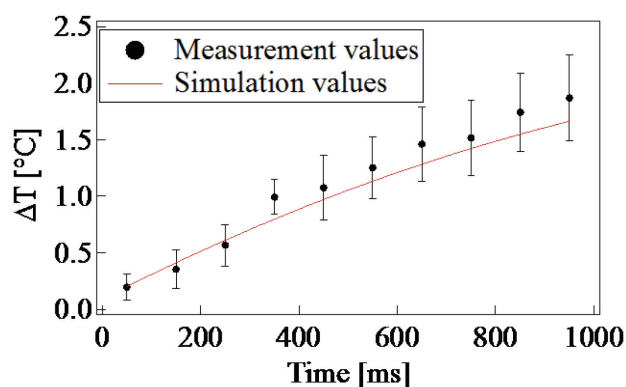


図 2 超音波加温による TMM の温度上昇曲線

(a)

図 2 のように、測定された温度上昇曲線は、有限要素法による手法<sup>4)</sup>によって計算された値とよく一致している。

表 4 に示された音速変化率から超音波強度で補正された物性値を比較して表 5 に示す。表 5 に示したように測定値から推定された熱物性パラメータの値は文献による参照値と誤差率 10% 以下で一致した。

表 5 物性値の比較

試料	音速変化率 $\frac{\Delta c}{ct_h}$	超音波強度	推定値 $\frac{\Delta c}{c} \left( \frac{\partial c}{\partial T} t_h \right)^{-1}$	参照値 $\frac{2\alpha l}{c(x)c_v}$
豚筋肉組織	$2.7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$	10.5 W/cm <sup>2</sup>	$2.3 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{C/m}$	$2.0 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{C/m}$
豚脂肪組織	$-24 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$	14.2 W/cm <sup>2</sup>	$7.7 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{C/m}$	$6.5 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{C/m}$

本研究では、超音波加温による組織性状診断のためのパラメータとして単位時間当たりの音速変化率を提案する。試料として豚筋肉組織と脂肪組織を用いた実験結果から、測定値から推定される熱物性値は文献による参照値と誤差率 10% 以下で一致した。

### (3) 自己評価

今年度の研究成果を以下のランクで自己評価する。

#### A 期待通りの成果があった

超音波で加温し、超音波で音速変化を測定する実験システムを構築し、臨床で適用するための条件であった、測定時間 1 秒以下、温度上昇 1.5 度以下、測定誤差 10% 以下で測定することができたので、当初予定していた成果があったと評価する。

### (4) 成果発表など

#### 論文発表

- [1] Yukako Tsujimoto, Mai Morimoto, Naotaka Nitta, Iwaki Akiyama, Ultrasonic measurement of sound velocity fluctuations in biological tissue due to ultrasonic heating and estimation of thermo-physical properties, Journal of Medical Ultrasonics, (投稿中)

#### 学会発表

- [1] 辻本祐加子, 森本舞, 新田尚隆, 秋山いわき, 超音波加温による生体組織の熱物性の超音波測定, 日本超音波医学会第 90 回学術集会 (2017.5)
- [2] 金山寛明, 杉山真璃子, 新田尚隆, 秋山いわき, 超音波加温による生体組織の体積熱容量の測定, 日本超音波医学会第 90 回学術集会 (2017.5)
- [3] Iwaki Akiyama, Yukako Tsujimoto, Measurement of thermal properties of the biological tissues by ultrasonic heating, Artimino Conference 2017 on Medical Ultrasound Technology, June 11-14, 2017

- [4] M. Morimoto, Y. Tsujimoto, I. Akiyama, Proposal of Ultrasonic Imaging of thermophysical property distribution in vivo by ultrasonic heating, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan, Honolulu, USA (2016.12)
- [5] M. Sugiyama, H. Kanayama, I. Akiyama, Measurement of volumetric heat capacity of biological tissues heated by ultrasound exposure, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan, Honolulu, USA (2016.12)
- [6] 森本舞, 森田晟央, 渡辺好章, 秋山いわき, 超音波パルスエコー方式による生体内部の温度上昇分布のイメージング, 日本超音波医学会第 88 会学術集会 (2015.5)
- [7] 杉山真璃子, 清水冠太郎, 渡辺好章, 秋山いわき, 超音波加温による生体組織の体積熱容量の測定法, 日本超音波医学会第 88 会学術集会 (2015.5)
- [8] 森田晟央, 森本舞, 渡辺好章, 秋山いわき, 生体組織の局所加熱による温度上昇分布の超音波計測, 第 35 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2014.12)
- [9] 清水冠太郎, 杉山真璃子, 渡辺好章, 秋山いわき, 超音波による体積熱容量の測定, 平成 26 年度第 4 回アコースティックイメージング研究会 (2014.12)
- [10] 森本舞, 森田晟央, 秋山いわき, 超音波による生体組織の温度上昇測定, 日本超音波医学会第 41 回関西地方会学術集会 (2014.11)
- [11] 杉山真璃子, 清水冠太郎, 渡辺好章, 秋山いわき, 超音波による生体組織の熱的特性の測定法の提案, 日本超音波医学会第 41 回関西地方会学術集会 (2014.11)
- [12] Akihisa Morita, Mai Morimoto, Yoshiaki Watanabe, Iwaki Akiyama: Measurement of temperature rise of tissue heating by ultrasonic pulse-echo method, 11th Congress of Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Kuala Lumpur, Malaysia (2014.10)
- [13] 清水冠太郎, 村上真一, 渡辺好章, 秋山いわき, 超音波による生体組織の単位体積あたりの熱容量の測定 -ファントム実験-, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2014.6)

#### その他の発表

- [14] (依頼講演) 秋山いわき, 超音波照射による生体への影響について, バイオメックフォーラム 2017, 大阪大学, (2017.7)
- [15] 秋山いわき, 超音波照射による先端医療技術開発について, 同志社大学第 5 回新ビジネスフォーラム, 2018 年 1 月 29 日

## (6) 参考文献

- [1] U.Techavipoo, T.Varghese, Q.Chen, et al., "Temperature dependence of ultrasonic propagation speed and attenuation in excised canine liver tissue measured using transmitted and reflected pulses", J Acoust Soc Am., 115, pp.2859-2865, 2004.
- [2] Mano K, Tanigawa S, Hori M, et al., "Basic investigation on acoustic velocity change imaging method for quantitative assessment of fat content in human liver", Jpn. J. Appl. Phys., 55, 07KF20, 2016.
- [3] Simon C, VanBaren P, Ebbini ES., "Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound", IEEE Trans UFFC, 45, pp.1088-1098, 1998.
- [4] Nitta N, Ishiguro Y, Sasanuma H, et al., "Experimental system for in-situ measurement of temperature rise in animal tissue under exposure to acoustic radiation force impulse", J Med Ultrasonics, 42, pp.39-46, 2015.
- [5] Harris GR, Church CC, Dalecki D, et al., "Comparison of thermal safety practice guidelines for diagnostic ultrasound exposures", Ultrasound Med Biol., 42, pp. 345-357, 2016.

### 3.3.2 MR 高磁場環境で同時撮像する超音波イメージング

同志社大学大学院生命医科学研究科・秋山いわき

同志社大学大学院生命医科学研究科修士課程・稲垣拳，新井慎平，坂和直幸，小南成史，森泉裕貴，三原伸公，五島僚太郎

奈良県立医科大学・平井都始子

京都大学大学院医学研究科・藤井康友

#### (1) 研究計画の概要

MRI と超音波の同時撮像で生体内部の音速を *in vivo* で推定する手法について検討する。MRI 撮像マーカーを取り付けた超音波プローブを体表面に配置して MRI と超音波で同時撮像し、MRI 画像からマーカー位置を抽出し、超音波エコー断面を MRI 3次元空間座標系で特定する。MRI 画像から推定される組織の境界と超音波エコーのピークを対応させて、MRI 画像から距離情報を、超音波エコーから伝搬時間を得る。両者の比から音速を推定する。対象として、拍動や呼吸の影響を受けにくいヒト下腿部を用いる。また、皮下脂肪層による超音波エコー画像の画質劣化補正を目的として、ヒト頸部に脂肪層を模擬した音響カプラを超音波プローブと体表面の間に配置して同時撮像を行う。音響カプラの音

速推定と推定された音速による補正を行って超音波エコー画像の画質改善効果を検討する。

## (2) 研究成果

MRI では生体内部の分布を 3 次元の空間座標として得られる。一方、超音波によるエコー画像では距離と超音波の伝搬時間の情報が得られる。両者を同時撮像することによって、MRI では生体内部の距離を、超音波エコー画像では超音波の伝搬時間が得られるので、両者により音速を推定できる。この時、超音波エコー画像が MRI 3 次元空間座標の 2 次元断面に相当しているかを知る必要がある。そこで、本研究では超音波プローブに MRI 撮像マーカーを取り付けて、MRI で撮像されたマーカー位置から超音波エコー画像の 2 次元断面を MRI 3 次元空間座標で表現する。本研究で開発した MR 高磁場環境下で利用可能な非磁性材料で構成された超音波プローブと MRI マーカーを図 1 に、プローブの仕様を表 1 に示す。開発したプローブを接続して超音波 RF エコー信号を取得するためのイメージング装置とその仕様を図 2 と表 2 に示す。MRI と超音波を同時撮像すると両者に電氣的雑音が混入するので、図 3 のように超音波イメージング装置を MRI 制御室に配置し、プローブとの接続を壁に埋め込んだコネクタを介することにより雑音を抑制した。MRI は日立製 Echelon Vega 1.5T である。

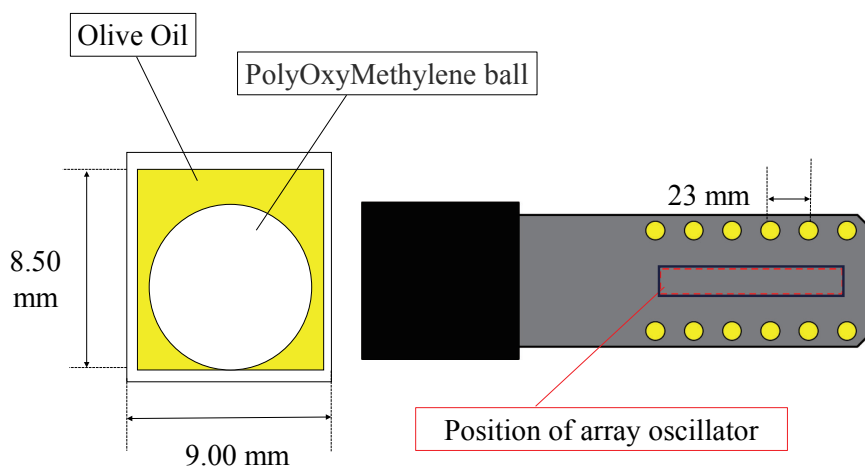


図 1 超音波プローブと MRI マーカー

表 1 プロブの仕様

圧電素子	中心周波数	素子ピッチ	素子サイズ	素子数	音響レンズ
1-3 コンポジット	8 MHz	0.30 mm	0.26mm×8.0mm	192	焦点距離 20mm

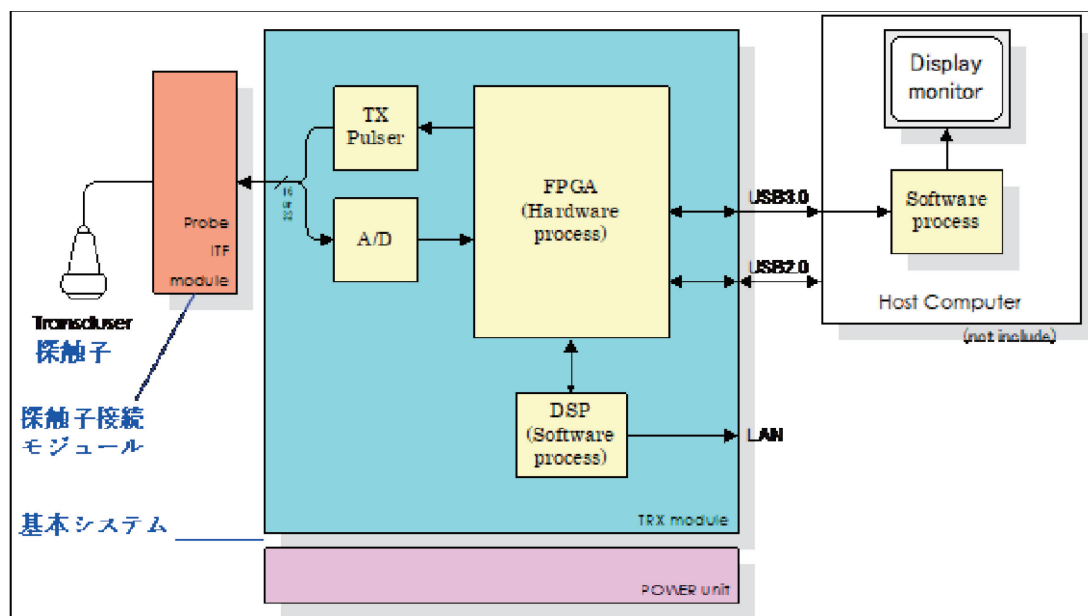


図 2 超音波エコーRF データ取得装置

表 2 イメージング装置の仕様

プローブ インターフェース	同時送受信チャンネル	A/D 分解能	サンプリング 周波数	キャプチャ メモリ
256 ch	128 ch	12 bits	31.25 MHz	256 MB/ch

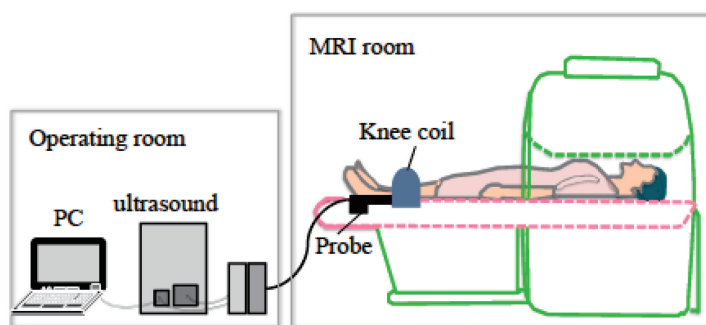


図 3 MR 高磁場環境における同時撮像超音波イメージングシステム

(1) 下腿部の音速推定

MRI の撮像時間が長いので、呼吸等による体動の影響を受けない下腿部を対象として、音速推定を行った。MRI と同時撮像された超音波エコー画像を図 4 に示した。2つの画像から推定された皮下脂肪組織と筋肉組織の音速を表 3 に示す。推定値の誤差率はおおよそ 5-7% となった。

表 3 推定された音速

組織	平均値 [m/s]	標準偏差 [m/s]
脂肪組織	1550	100
筋肉組織	1480	80

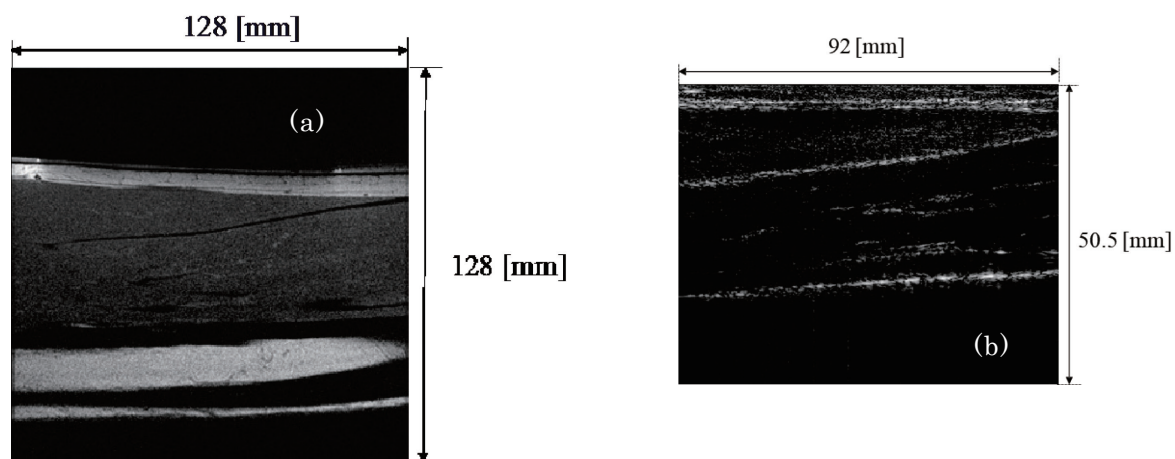


図 4 下腿部の MRI 画像(a)と超音波エコー画像(b)

## (2) 推定された音速分布を用いた画質改善

MR と超音波の同時撮像によるマルチモダリティ・イメージングによって、生体内部の音速分布を予め推定することができれば、超音波エコー画像の画質を改善することができる。一般的な超音波エコー画像の分解能向上の技術として、遅延時間制御によるダイナミックフォーカスと送信多段フォーカスが用いられている。この手法は映像化対象の音速分布が必要であるが、実際には、音速変動の範囲が 10% 以下であることから、生体内部組織の平均値である 1540m/s と仮定してフォーカスのための遅延時間が計算される。したがって、音速が平均値よりも 10% に近い変動がある場合では、分解能低下と画質劣化を伴う。特に、脂肪組織の音速は 10% 近い変動があり、画質劣化を伴うことが知られている。そこで、マルチモダリティ・イメージングの応用の一つとして、推定された音速分布を用いた遅延時間の補正を行って、超音波エコー画像の画質改善を検討する。

対象は比較的体動の影響を受けにくいヒト頸部である。プローブと頸部体表面との間に脂肪層を模擬した音響カブラを挟んだ。撮像されたヒト頸部の MRI 画像を図 5 に示す。音



響カプラの音速は  $1410\text{m/s}$  であった．同時撮像された超音波 RF エコーデータから従来手法で構成された画像を図 6 に示す．音速を  $1540\text{m/s}$  で一定と仮定して遅延時間を求めて構成された画像である．次に，MRI 画像から推定された音響カプラ領域（脂肪層を模擬した領域）を抽出して，遅延時間を計算して推定された画像を図 6 (b) に示す．図 6 (a) と (b) を比較すると，画質が改善されていることがわかる．

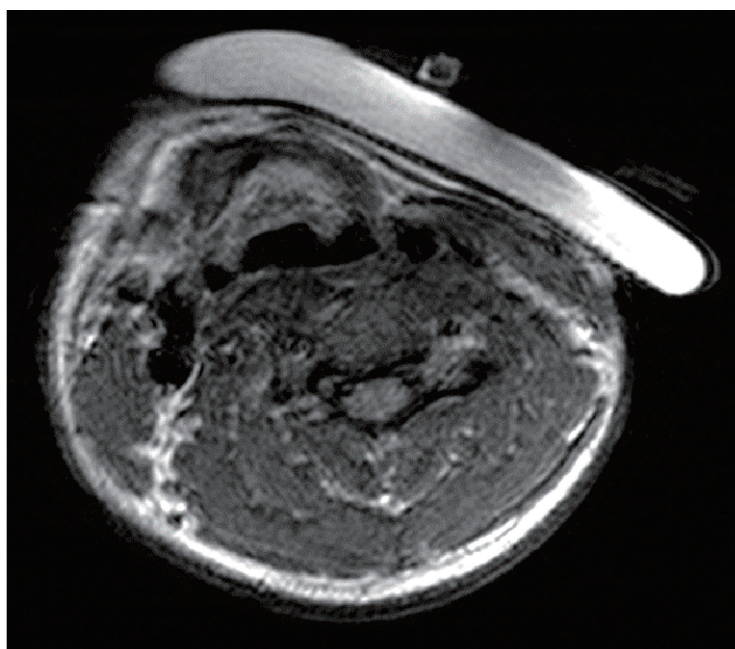


図 5 ヒト頸部の MRI 画像

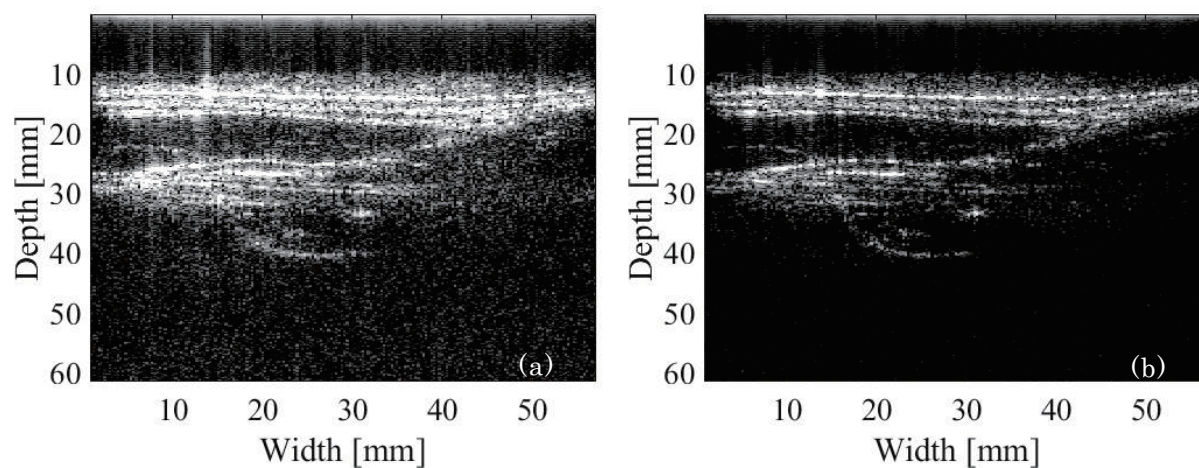


図 6 従来手法による超音波エコー画像（音速分布の補正なし）(a)  
音速分布による補正を行った超音波エコー画像(b)

### (3) 自己評価

A- 概ね期待どおりの成果があったが、一部に遅れが認められた

MRI と超音波を同時撮像するマルチモダリティ・イメージング・システムを構築した。このシステムを用いて、下腿部の筋肉と脂肪の音速を *in vivo* 測定を行い、測定値の変動が 10%以下で測定した。また、MRI で計測された音速分布の情報を用いて超音波の画質補正を行った。画質改善の効果を確認した。しかし、腹部における音速測定や画質改善を行うことができなかった。この原因は MRI の撮像時間の長さ起因するもので、呼吸や拍動による生体内部の組織運動による位置ずれを解決する必要がある。この解決は MRI 本体の改善が必要であるため、プロジェクト期間に実現することができなかった。

#### (4) 研究成果発表

国際会議発表

- [1] Ken Inagaki, Shinpei Arai, Iwaki Akiyama, "Development of simultaneous ultrasonic imaging system under high magnetic fields of MRI", 40<sup>th</sup> International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Honolulu, HI, 2018

学会発表

- [1] (依頼講演) 秋山いわき, MR と超音波のマルチモダリティイメージング, 日本超音波医学会第 91 回学術集会, (2018.6)
- [2] 坂和直幸, 秋山いわき, MRI の画像情報を用いる音速推定のためのモデル式構築 - 拡散係数有無による影響及び有意性 -, 日本超音波医学会第 44 回関西地方会学術集会 (2017.9)
- [3] 新井慎平, 森泉裕貴, 小南成史, 稲垣拳, 二矢川和也, 秋山いわき, MR 高磁場環境下で用いる超音波イメージングの開発, 第 56 回日本生体医工学会大会 (2017.5)
- [4] 稲垣拳, 小南成史, 秋山いわき, 生体内部の音速分布を考慮した超音波イメージング - 超音波と MR の同時撮像による音速分布の推定とその補正 -, 日本音響学会 2017 年春季研究発表会 (2017.3)
- [5] 小南成史, 稲垣拳, 秋山いわき, MR で撮像された画像情報を用いた超音波イメージングの歪み補正, 日本超音波医学会第 43 回関西地方会学術集会 (2016.10)
- [6] 森泉裕貴, 新井慎平, 二矢川和也, 秋山いわき, MRI で撮像された画像情報を用いる超音波イメージング - 高磁場対応超音波プローブの試作 -, 日本超音波医学会第 43 回関西地方会学術集会 (2016.10)

- [7] 三原伸公, 秋山いわき, 渡辺好章, MRI の画像情報を用いた生体組織の音速推定について -T1・T2 値と音速の関係-, 日本超音波医学会 第 42 回関西地方会学術集会 (2015.9)
- [8] 三原伸公, 高杉一等, 渡辺好章, 秋山いわき, 音速分布を考慮した超音波イメージング -MRI の T1・T2 値による音速の推定-, 2015 年電子情報通信学会総合大会 (2015.3)
- [9] 五島僚太郎, 小南成史, 渡辺好章, 山谷裕哉, 丸上永晃, 平井都始子, 秋山いわき, 超音波 B モード像における音速分布の補正, 日本超音波医学会第 41 回関西地方会学術集会 (2014.11)
- [10] 五島僚太郎, 大谷真穂, 渡辺好章, 山谷裕哉, 丸上永晃, 平井都始子, 秋山いわき, 音速分布を考慮した超音波イメージング -MRI による音速推定の試み- 日本超音波医学会第 87 回学術集会 (2014.5)

その他の発表

- [11] 秋山いわき : 医用超音波技術の最新動向, Innervision vol.31, No.3 pp2-4 (2016.3)
- [12] 秋山いわき, 超音波照射による生体への影響と新しい医療技術開発について, 同志社大学リエゾンフェア(2017.11)
- [13] 秋山いわき, 超音波照射による先端技術開発について, 同志社大学新ビジネスフェア(2018.1)
- [14] 特願 2015-140910 超音波診断装置及びその画像形成方法 発明者 秋山いわき (2015-7-15 出願)

## テーマ2

# 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング

秋山いわき, 辻本祐加子, 森本舞, 稲垣拳, 新井慎平, 小南成史, 森泉裕貴  
(同志社大学超音波医科学研究センター)  
新田尚隆(産業技術総合研究所)  
平井都始子(奈良県立医科大学)

本研究は文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成事業2013-2017の補助を受けたものです。

## 臨床診断における超音波イメージングの課題

- 超音波診断装置による生体内部のイメージング
  - 長所
    - 高い安全性, 柔軟な操作性, 高い分解能
  - 短所
    - 低い定量性
- 超音波を用いた生体情報の取得とその定量化
  - 超音波組織性状診断: 定量化のパラメータ
    - 弾性係数, 超音波減衰係数, 音速, 音響インピーダンス, etc.
    - エラストグラフィ(弾性係数分布のイメージング)

表 軟部組織の音速 [m/s]

軟部組織の 平均値	肝臓	脂肪	筋肉	水(20℃)
1530-1540	1535-1580	1450-1470	1545-1630	1483

# 音速の温度依存性

$$\frac{dc}{dt} = \frac{dc}{dT} \frac{dT}{dt} \cong \frac{dc}{dT} \frac{2\alpha l}{C_v}$$

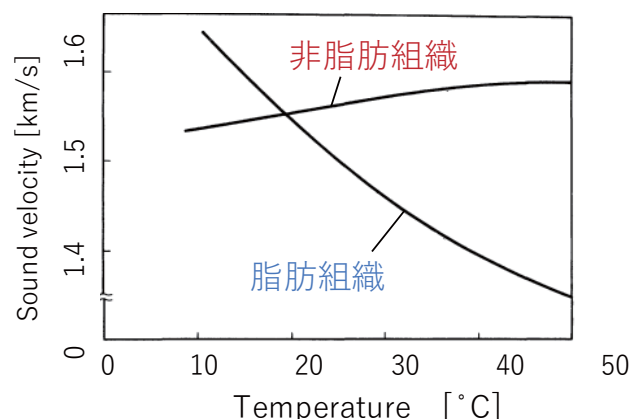
超音波加温による音速の時間変化率

## 脂肪組織

- 温度変化に対する音速変動が大きい
- 音速は温度に対して負の変化率

## 非脂肪組織

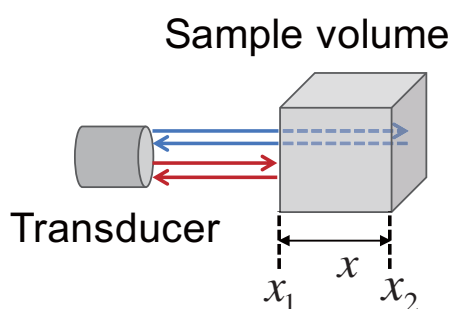
- 音速は温度に対して正の変化率



Fukukita, H "Measurement of temperature of biological tissue by ultrasound", 1988, BME, Vol.2, No.3, p.167-168

K.Mano, S.Tanigawa, M.Hori, D.Yokota, K.Wada, T.Mtsunaka, H.Morikawa, H.Horinaka, "Basic investigation on acoustic velocity change imaging method for quantitative assessment of fat content in human liver", JJAP, 55, 07KF20, 2016

# パルスエコー法による音速変化の測定

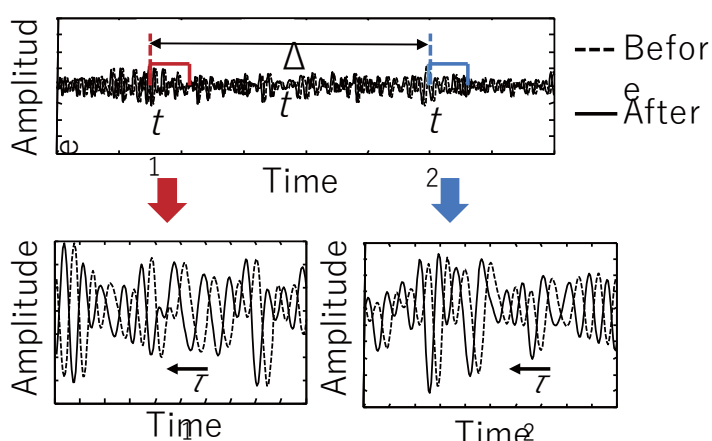


$$\Delta c(x) \ll c(x)$$

$$\Delta c(x) \cong c(x) \frac{\Delta \tau}{\Delta t}$$

$c(x)$  : 位置  $x$  における音速  
 $\Delta c(x)$  : 位置  $x$  における音速変化  
 $t$  : ゲート時間  
 $\tau$  : エコーにおける時間シフト

## Echo signals (Before and After heating)



$$\Delta t = t_2 - t_1$$

$$\Delta \tau = \tau_2 - \tau_1$$

Ralf Seip and Emad S.Ebbini: Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound, IEEE Trans. Biomedical Engineering, 42, p.828-839, 1995

## 目的

- 超音波加温による生体組織の温度変化を超音波で測定する
  - 生体組織の音速の温度特性を測定
  - 測定する温度上昇は1秒以内で最大 $1.5^{\circ}\text{C}$ <sup>1)</sup>を誤差率10%以下
- 超音波加温による温度の時間変化率と音速変化率の関係を導き、熱的特性との関係を明らかにする
  - 脂肪組織と非脂肪組織の音速変化率から両者の熱的特性を推定する
- 加温前の音速分布を推定する
  - MRIと超音波の同時撮像によって音速分布を推定する

1) WFUMBガイドラインによれば、温度上昇が $1.5^{\circ}\text{C}$ を超えなければ臨床上問題ない。温度上昇が $4.0^{\circ}\text{C}$ 、5分を超えると胚や胎児への影響が懸念される

## 音速変化と生体組織の熱特性との関係

$$\frac{\Delta\tau}{\Delta t} \cong \frac{\Delta c(x)}{c(x)}$$

生体熱輸送方程式

$$\frac{dT}{dt} = \kappa \nabla^2 T + \frac{\Delta T}{\varepsilon} + \frac{2\alpha I}{C_v} \rightarrow \frac{dT}{dt} \approx \frac{2\alpha I}{C_v}$$

$$\frac{\Delta\tau}{\Delta t} \cong \frac{\Delta c(x)}{c(x)} = \frac{dc}{dT} \frac{2\alpha I t_h}{c(x) C_v} \quad t_h : \text{heating time}$$

時間シフト比  $\Delta\tau/\Delta t$  は音速変化率  $\Delta c(x)/c(x)$  に等しい。

時間シフト比は音速の温度係数  $dc/dT$ 、減衰係数  $\alpha$ 、音速  $c(x)$ 、体積熱容量  $C_v$ 、超音波強度  $I$ 、加温時間  $t_h$  に依存する。

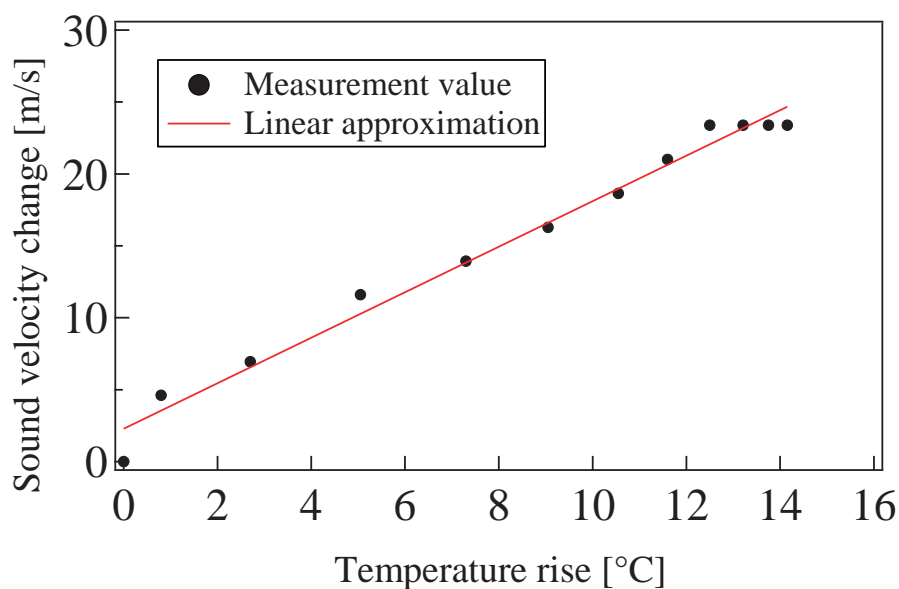
音速変化率



生体組織の熱特性

# TMMファントムの音速vs.温度特性

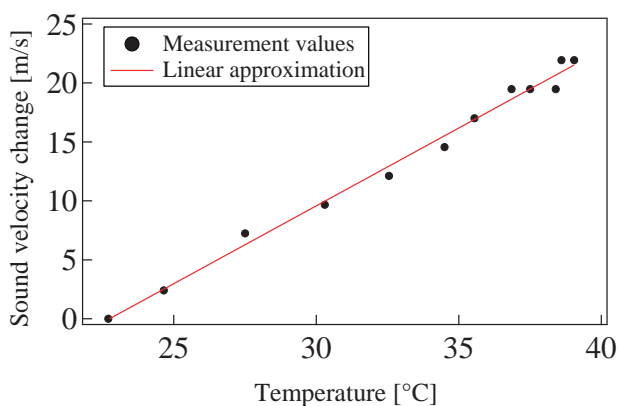
## TMM : tissue mimicking material



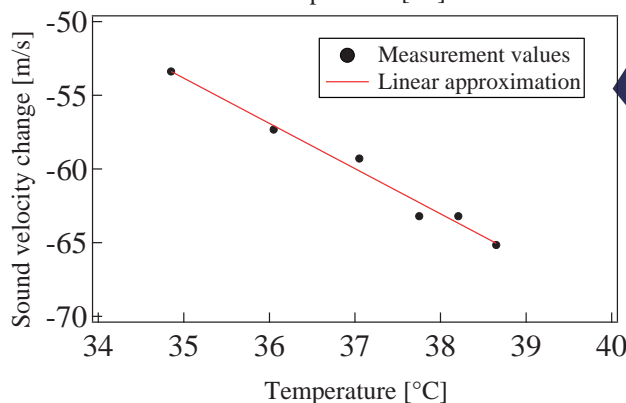
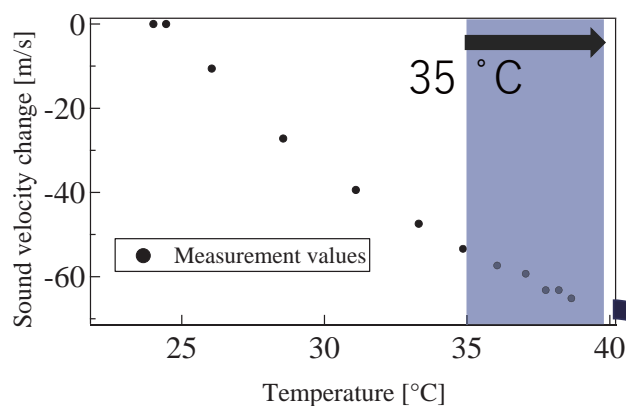
音速の温度係数:  $1.6 \text{ m/s/}^\circ\text{C}$

## 測定結果

### 豚筋肉組織

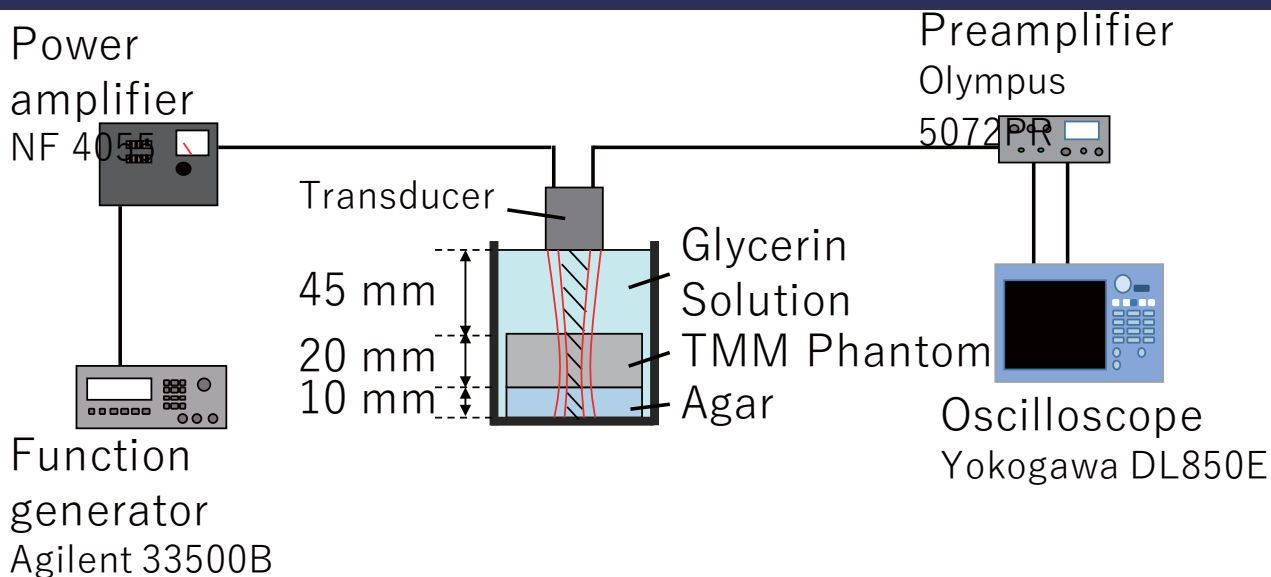


### 豚脂肪組織

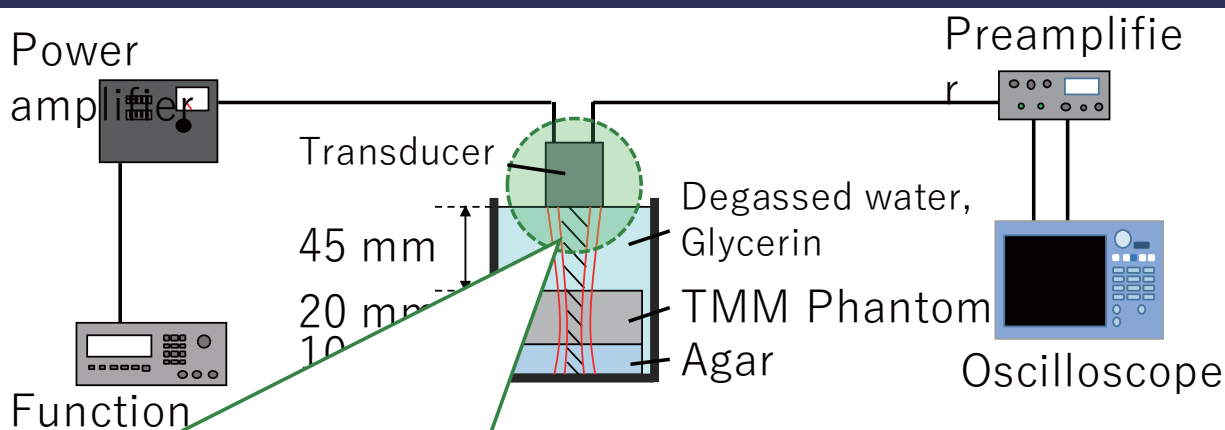


Tissue samples	$\partial c / \partial T$ [m/s/°C]
Muscle	1.3
Fat	-3.1

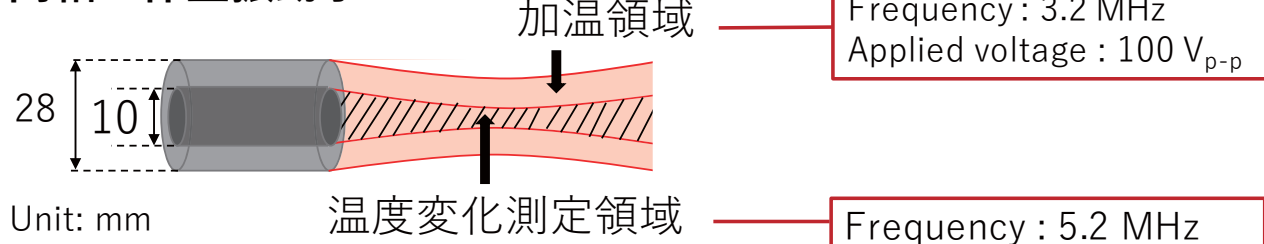
# 超音波照射による温度変化の測定



# 超音波照射による温度変化の測定

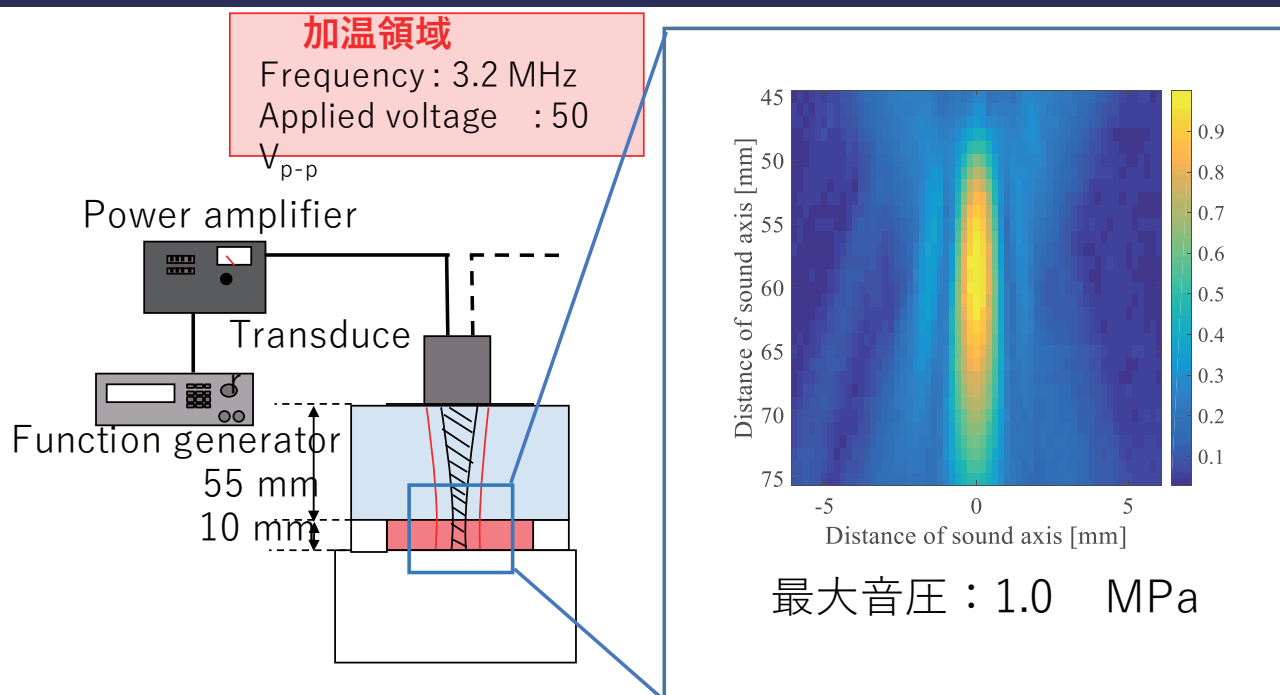


## 同軸一体型振動子



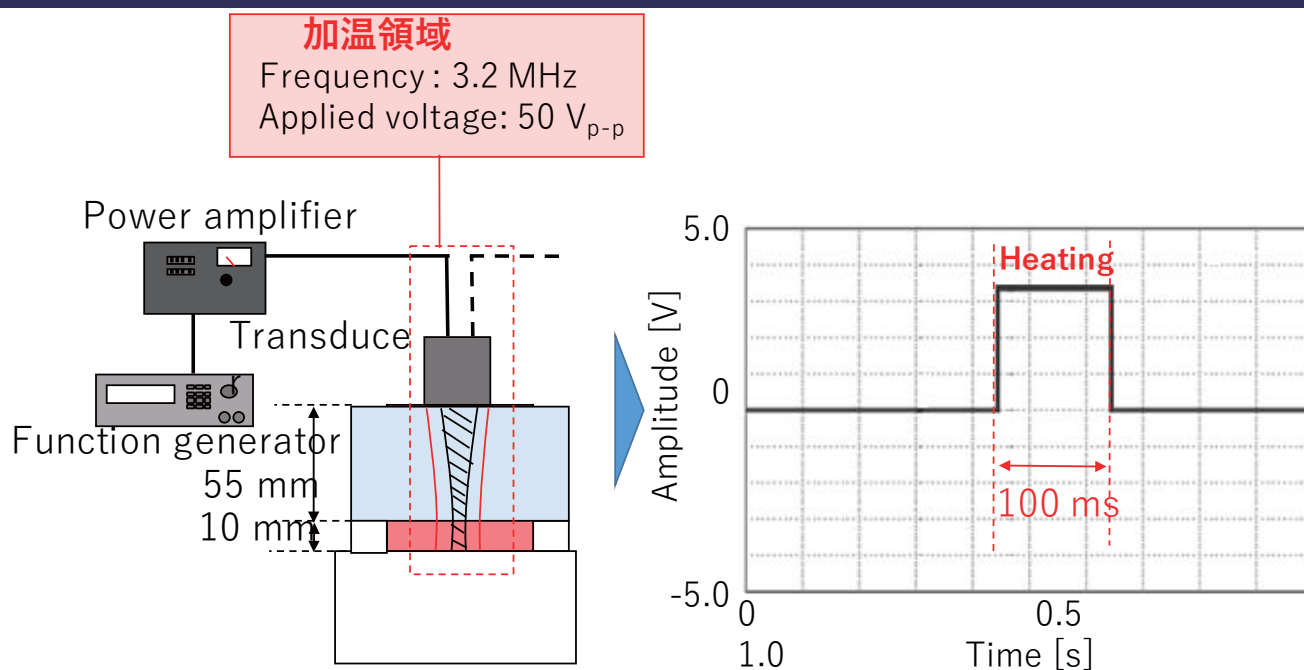


# 加温用振動子による超音波ビーム



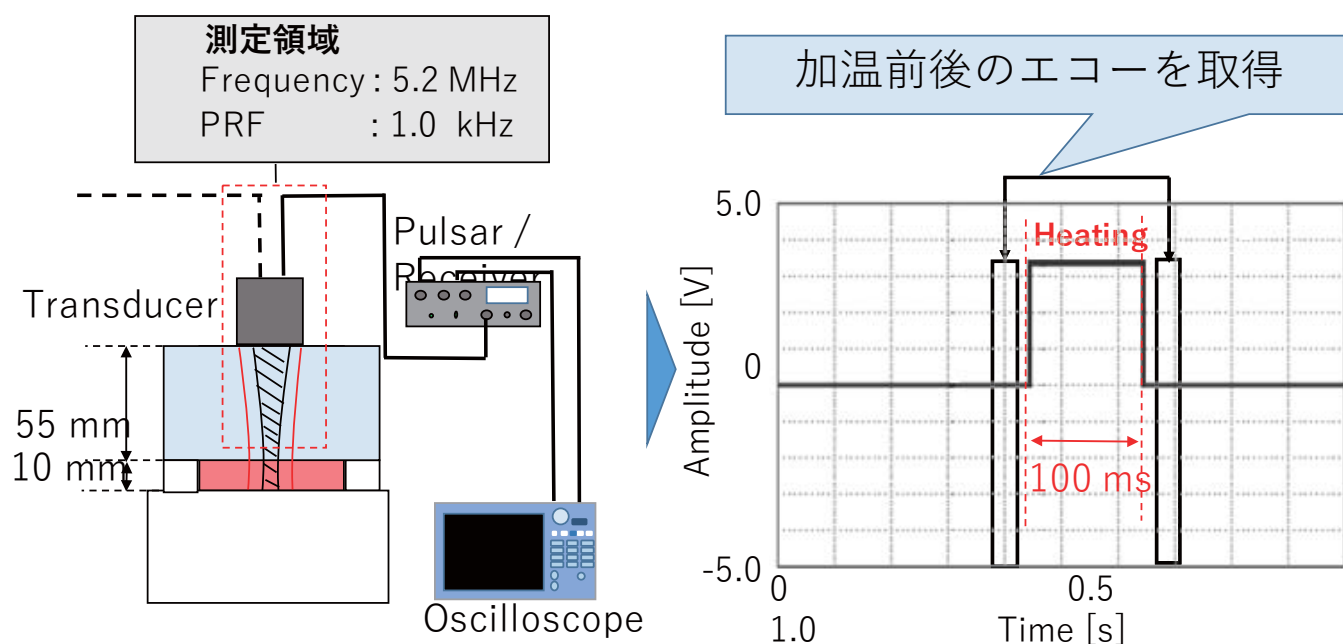
Input voltage is  $50V_{p-p}$  and exposure time is 100ms.  
Hydrophone is a needle type PVDF (ONDA, HNP-0200)

# 加温用時間信号



加温用超音波を照射している時間は音速変動を測定しない

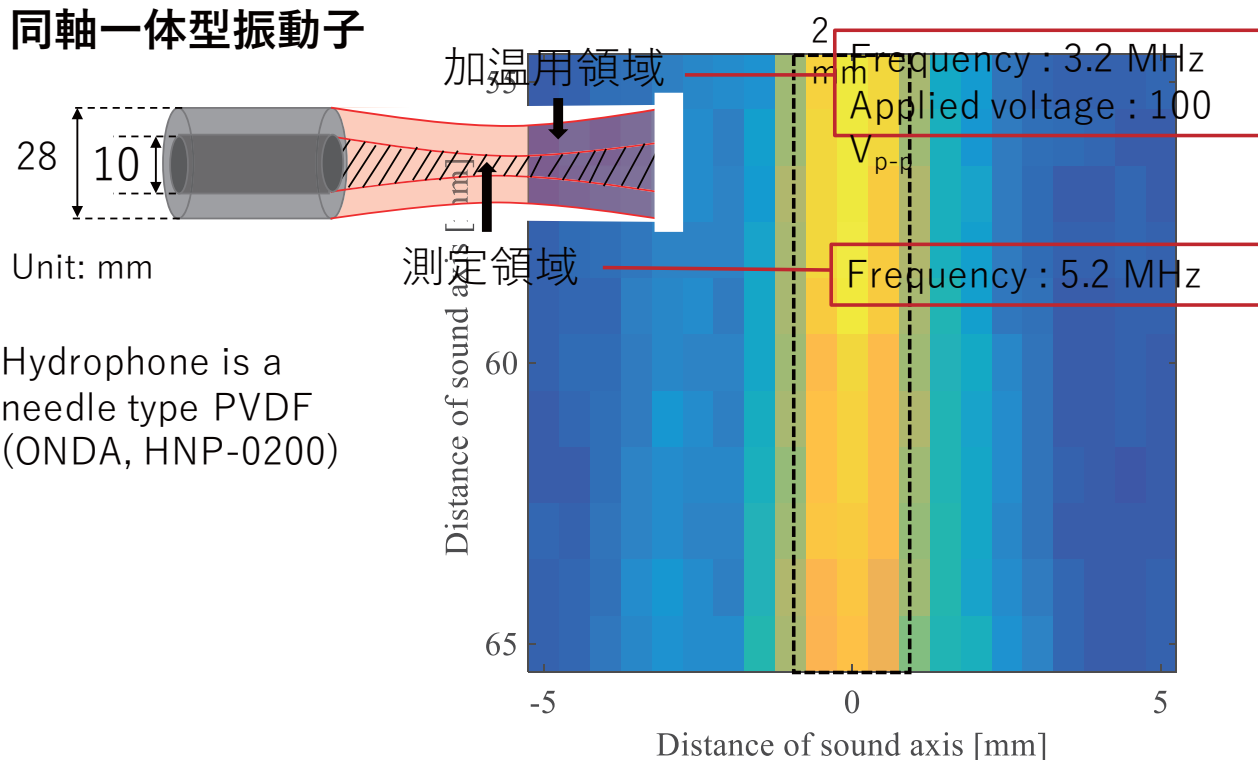
# エコーにおける時間シフトの推定



加温用超音波照射の前後で測定用超音波を送受信する

## 測定用超音波ビーム

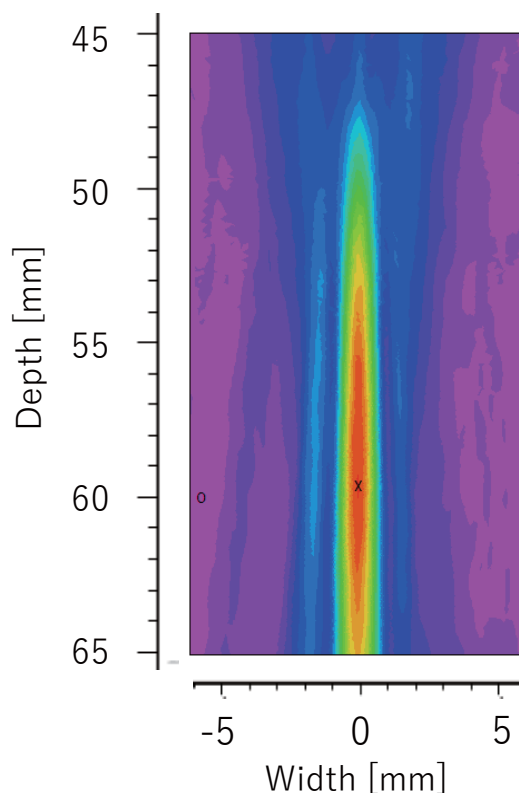
### 同軸一体型振動子



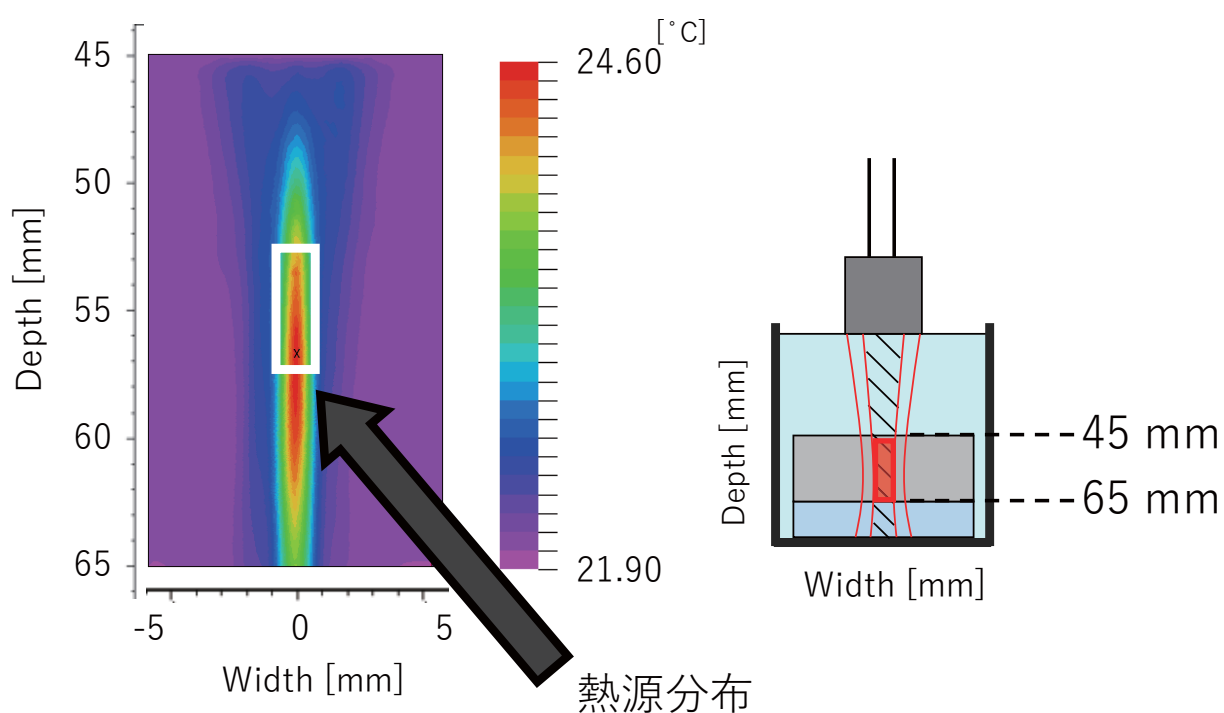
# 数値計算に用いた超音波音圧分布

加温用超音波の音圧分布  
周波数：3.2MHz

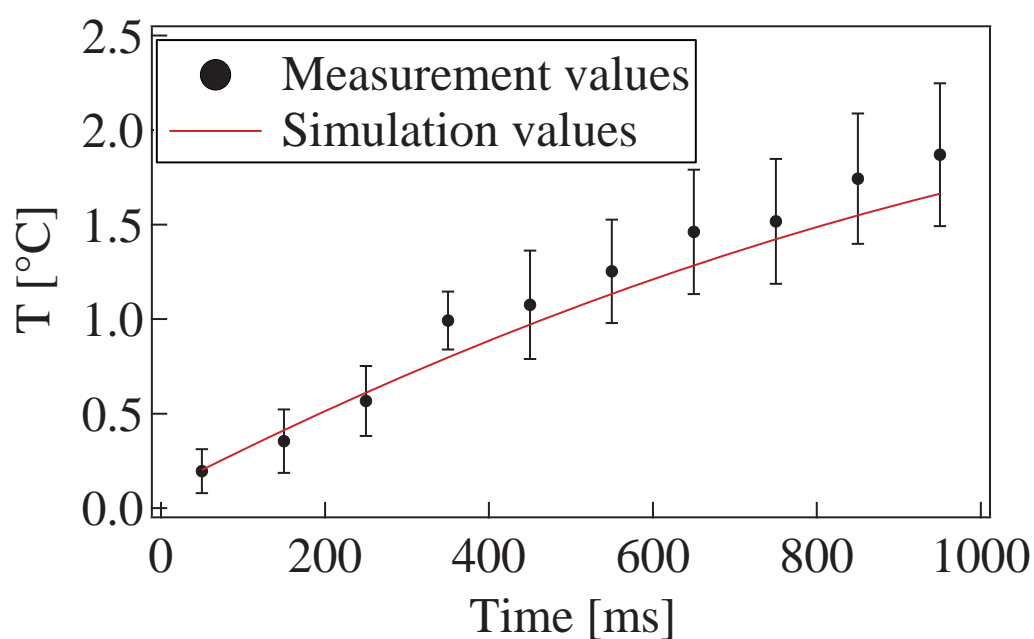
Hydrophone is a  
needle type PVDF  
(ONDA, HNP-0200)



## 熱源分布

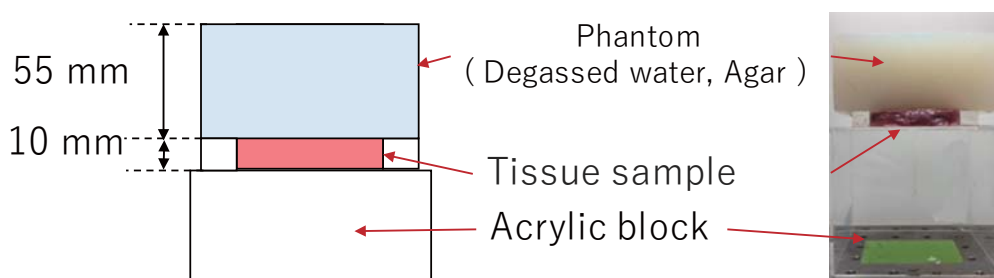


# 実験結果との比較



$$\Delta T = \frac{\Delta c}{dc/dT} = \frac{\Delta \tau}{\Delta t} c(x) \frac{1}{dc/dT}$$

## 豚の筋肉組織と脂肪組織



### 組織サンプル

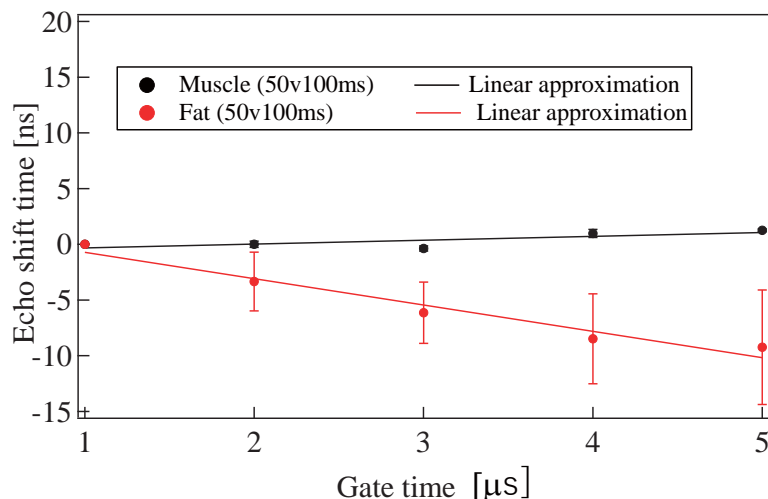
筋肉組織



脂肪組織



# 実験結果



$$\frac{\Delta\tau}{\Delta t} \cong \frac{\Delta c(x)}{c(x)} = \frac{dc}{dT} \frac{2\alpha l t_h}{c(x) C_v}$$

$$\underbrace{\frac{\Delta\tau}{\Delta t} \left( \frac{dc}{dT} t_h \right)^{-1}}_{\text{Measured values}} = \underbrace{\frac{2\alpha l}{c(x) C_v}}_{\text{Referred values}}$$

Measured values Referred values

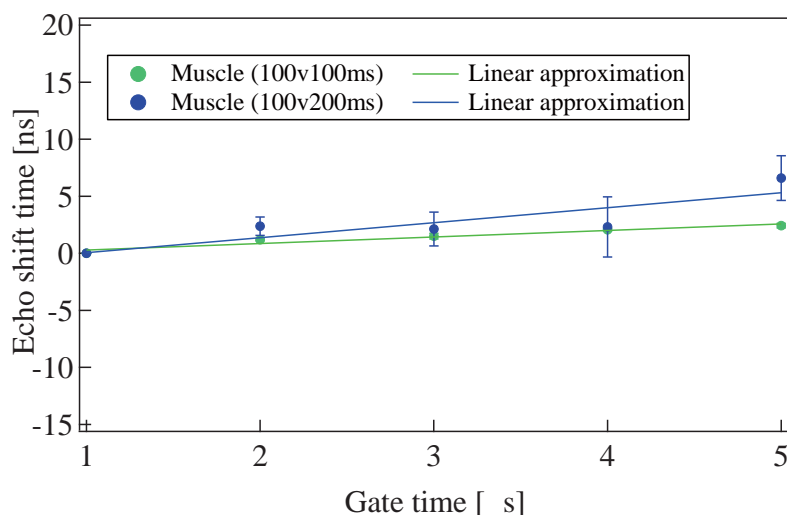
Tissue sample	Applied voltage [V]	Exposure time [ms]	$\frac{\Delta\tau}{\Delta t}$	$\frac{dc}{dT}$ [m/s/°C]	$\frac{\Delta\tau}{\Delta t} \left( \frac{\partial c}{\partial T} t_h \right)^{-1}$ [°C/m]	$\frac{2\alpha l}{c(x) C_v}$ [°C/m]
Muscle	50	100	$0.27 \times 10^{-3}$	1.2	$2.3 \times 10^{-3}$	$2.0 \times 10^{-3}$
Fat	50	100	$-2.4 \times 10^{-3}$	-3.1	$7.7 \times 10^{-3}$	$6.5 \times 10^{-3}$

JAERI-DATA/Code,95-002,人体組織と組織等価材の減弱係数

Goss,Johnston,and Dunn:Ultrasonic properties of mammalian tissues,J.Acoust.Soc.Am.,Vol.64,No.2,August 1978

日本畜産学会報 Vol. 70 (1999) No. 9 P 184-188

## 超音波照射時間の変化による比較



$$\frac{\Delta\tau}{\Delta t} \cong \frac{\Delta c(x)}{c(x)} = \frac{\partial c}{\partial T} \frac{2\alpha l t_h}{c(x) C_v}$$

$$\underbrace{\frac{\Delta\tau}{\Delta t} \left( \frac{\partial c}{\partial T} t_h \right)^{-1}}_{\text{Measured values}} = \underbrace{\frac{2\alpha l}{c(x) C_v}}_{\text{Referred values}}$$

Measured values Referred values

Test sample	Applied voltage [V]	Exposure time [ms]	$\Delta\tau / \Delta t$	$\partial c / \partial T$ [m/s/°C]	$(\Delta\tau / \Delta t) \cdot (\partial c / \partial T)^{-1} \cdot t_h^{-1}$ [°C/m]	$2\alpha l / c(x) C_v$ [°C/m]
Muscle	100	100	$0.58 \times 10^{-3}$	1.2	$4.8 \times 10^{-3}$	$13 \times 10^{-3}$
		200	$1.3 \times 10^{-3}$		$5.4 \times 10^{-3}$	$13 \times 10^{-3}$

日本畜産学会報 Vol. 70 (1999) No. 9 P 184-188

## 実験結果

- WFUMB ガイドライン:許容温度上昇 1.5 °C.
- 実験における超音波照射時間：100 ms,  
音圧：1.0 MPa, 温度上昇：最大 1.5 °C以下に抑えられた



Measured values

Referred values

Tissue sample	$\frac{\Delta\tau}{\Delta t}$	$\frac{dc}{dT}$ [m/s/K]	$\frac{\Delta\tau}{\Delta t} \left( \frac{dc}{dT} t_h \right)^{-1}$ [K/m]	$\Delta T$ [°C]	$\frac{2\alpha l}{c(x)C_v}$ [K/m]
Muscle	$0.27 \times 10^{-3}$	1.2	$2.3 \times 10^{-3}$	0.33	$2.0 \times 10^{-3}$
Fat	$-2.4 \times 10^{-3}$	-3.1	$7.7 \times 10^{-3}$	1.1	$6.5 \times 10^{-3}$

## 臨床への応用

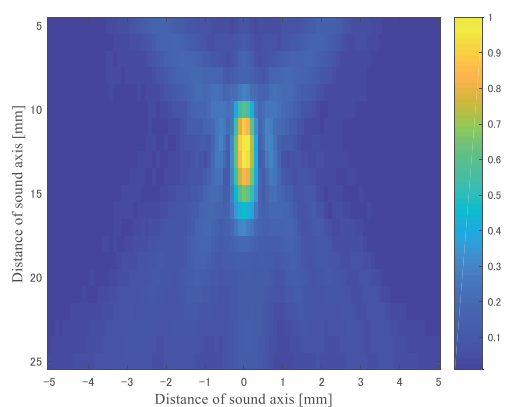
- 臨床診断への応用
  - 温度上昇に関する安全性の確保
    - 温度上昇値の推定
      - 組織の音速の温度特性を測定
      - 超音波強度の推定
- 体表組織への応用
  - 分解能の向上
    - 振動子の高周波化, 小型化
      - 10MHz以上, 広帯域特性, 焦点距離10-20mm, 小口径 (5mm以下)
    - 超音波強度, 温度上昇の測定

# 高周波小型振動子

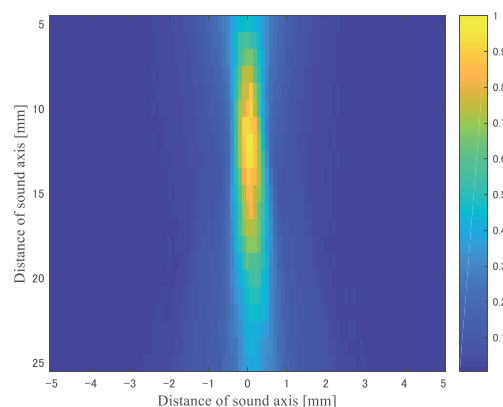
振動子	共振周波数	形状	曲率半径	圧電材料
測定用 送受兼用	10 [MHz]	円形：4mm $\phi$	15 mm	1-3コンポジット
加温用 送信専用	5 [MHz]	リング形状： 内径5mm $\phi$ 外径12mm $\phi$	15 mm	PZT

## 振動子の音場 マイクロフォンによる測定結果

加温用 5.0 MHz 送信

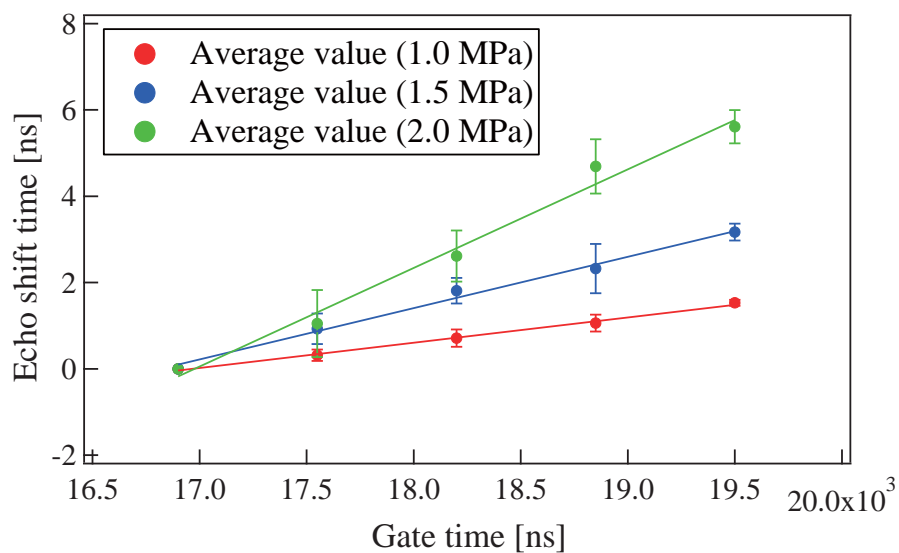


測定用 10.0MHz送信



ニードル型マイクロフォン(0.5mm  $\phi$ ) : HY05(東レエンジニアリング)

## TMMファントムの実験結果



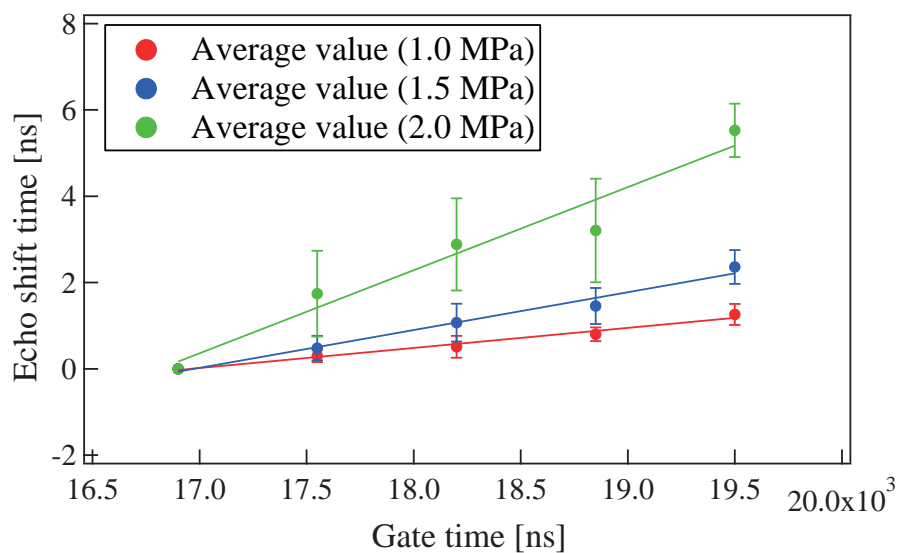
Hydrophone is a needle type PVDF (ONDA, HNP-0200)

## TMMファントムの測定結果

Sound pressure [MPa]	$\Delta\tau/\Delta t$	$\Delta c$ [m/s]	$dc/dT$ [m/s/°C]	$\Delta T$ [°C]
1.0	$5.9 \times 10^{-4}$	0.91	1.6	0.57
1.5	$1.2 \times 10^{-3}$	1.8		1.2
2.0	$2.3 \times 10^{-3}$	3.5		2.2



## 牛肝臓 実験結果



## 牛肝臓 測定結果

Sound pressure [MPa]	$\Delta\tau/\Delta t$	$\Delta c$ [m/s]	$dc/dT$ [m/s/°C]	$\Delta T$ [°C]
1.0	$4.7 \times 10^{-4}$	0.75	1.1	0.68
1.5	$8.8 \times 10^{-4}$	1.4		1.3
2.0	$1.9 \times 10^{-3}$	3.0		2.8

## 実験結果

- 超音波加温による生体組織の温度変化を超音波で測定した
  - 豚の脂肪組織と筋肉組織の音速の温度特性を測定した
  - パルスエコー法で超音波加温の温度上昇を1秒以内で最大 $1.5^{\circ}\text{C}^{1)}$ を誤差率10%以下で測定した
- 超音波加温による温度の時間変化率と音速変化率の関係を導き，熱的特性との関係を明らかにした
  - 豚の脂肪組織と筋肉組織の音速変化率を推定した
  - 推定した音速変化率は熱物性の参照値と誤差率10%以下で一致した
- 高周波振動子（10MHz,焦点距離12-15mm）を用いて超音波加温 5 MHz, 1-2.0MPa, 100msで温度上昇 $1-3^{\circ}\text{C}$ を測定した

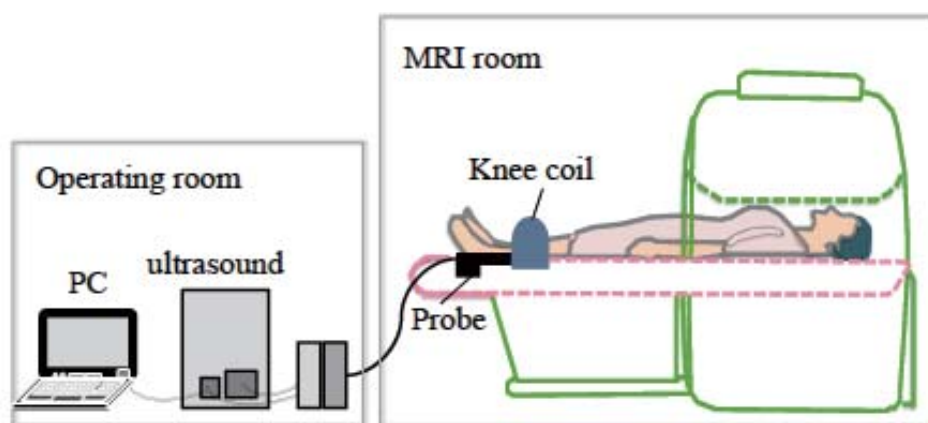
# MRと超音波を用いた音速の推定

稲垣拳, 新井慎平, 小南成史, 森泉裕貴, 秋山いわき(同志社大), 新田尚隆(産総研), 平井都始子(奈良県立医大)

## 目的

- MRI高磁場環境下に超音波プローブを配置し、超音波とMRIを同時撮像
  - 非磁性材料を用いた超音波プローブの開発
  - 相互に与える雑音を抑制する
- 同時撮像された2つの画像を融合した画像の形成
  - 超音波プローブに取り付ける、MRIマーカを開発し、画像を融合するアルゴリズムの開発
- 生体内部の音速分布のin vivo推定
  - MRIから空間距離を推定し、超音波画像から超音波伝搬時間を推定
  - 推定された音速分布から超音波画像の画質劣化補正

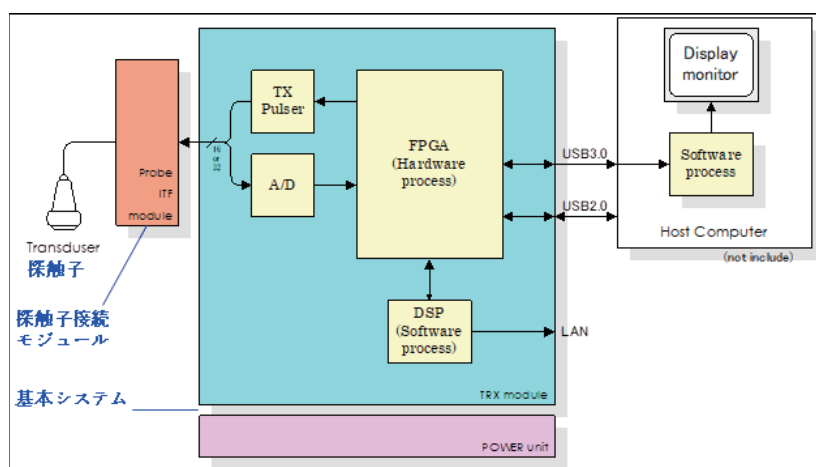
## 開発した同時撮像・システム



開発した非磁性プローブとMRIマーカ（ジャパンプローブ（株））



# 超音波イメージングシステム RSYS0006MRFP(マイクロソニック社)



プローブインターフェース入力チャンネル数	送受信チャンネル数	A/D 分解能	サンプリング周波数	キャプチャメモリ
最大256	128	12 bits	31.25MHz	256MB/ch

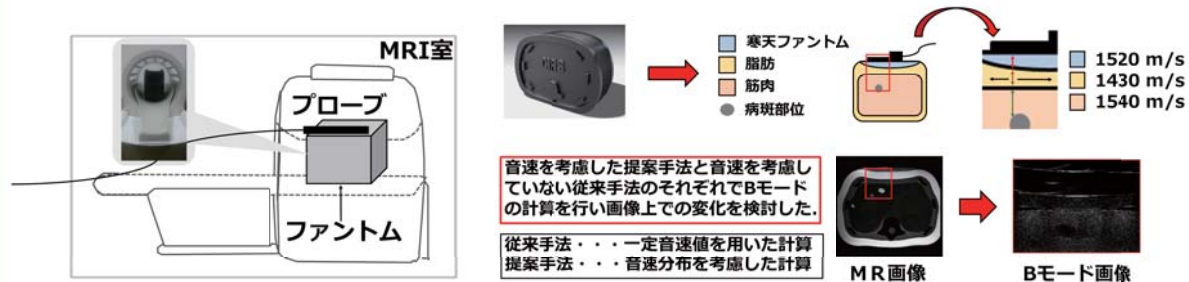
## MRI対応超音波プローブ

圧電素子	1-3コンポジット	圧電素子	1-3コンポジット
中心周波数	5MHz	中心周波数	8MHz
素子ピッチ	0.36mm	素子ピッチ	0.30mm
素子サイズ	0.26 × 10.0 mm	素子サイズ	0.20 × 8.0 mm
素子数	256	素子数	192
音響レンズ	なし	音響レンズ	焦点距離20mm

# ファントム実験

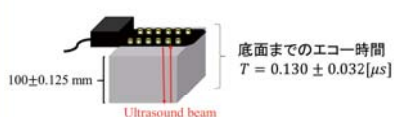
## 実験概要

MR撮像と超音波撮像による腹部ファントムの音速分布推定, 及びBモード画像の補正.



## 高磁場環境下超音波イメージング

### 位置精度の検討



超音波画像作成のため、ファントムの音速を推定した

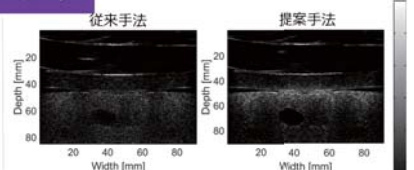
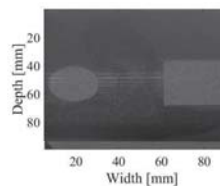
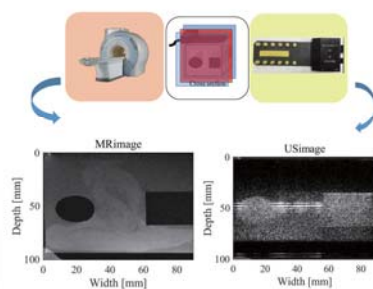
ファントム内の音速  $1520 \pm 18 \text{ [m/s]}$

それぞれのモダリティ画像におけるファントム底面から円錐までの距離測定を行った

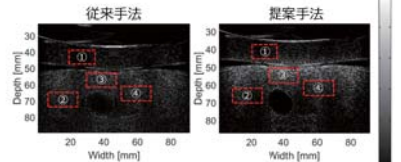
	MR画像	超音波画像	モダリティ誤差
距離[mm]	$36.8 \pm 0.125$	$34.6 \pm 0.3$	2.2

推定平面が実際の撮像断面と異なる可能性

改良した新プローブを開発中



二次元自己相関の半値幅による比較

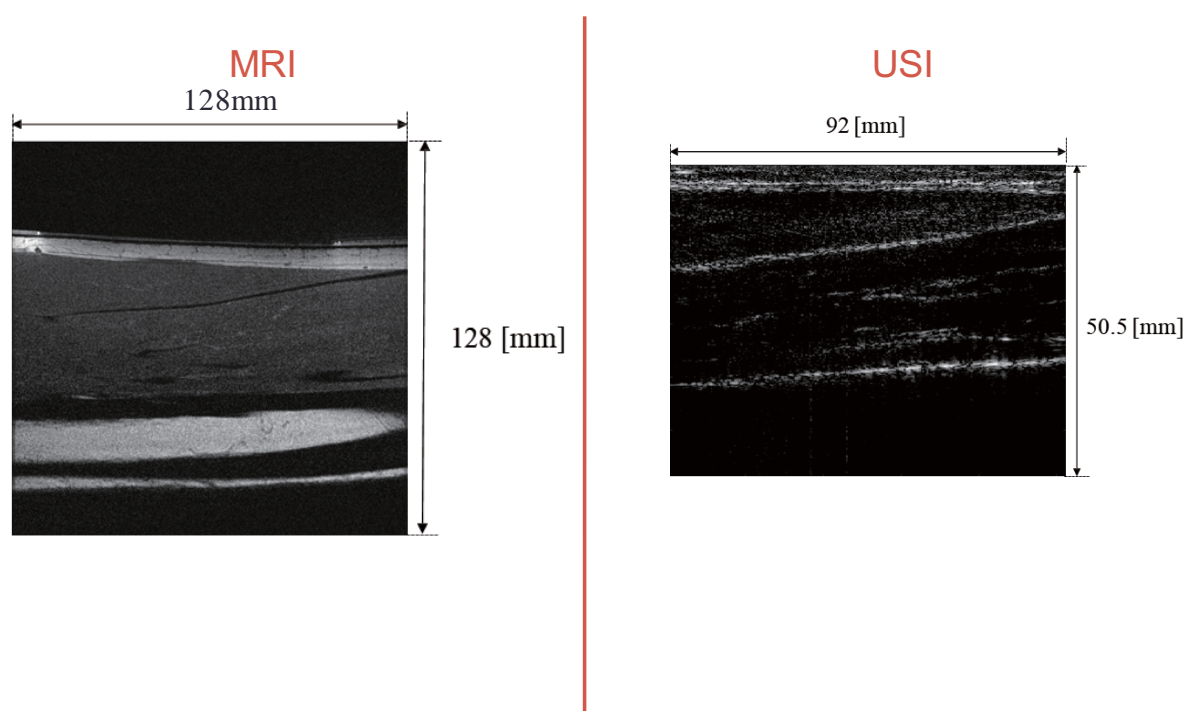


Area number	①	②	③	④
Half width ratio	0.5	0.9	0.8	0.8

提案手法において4箇所すべてで半値幅が小さくなった。

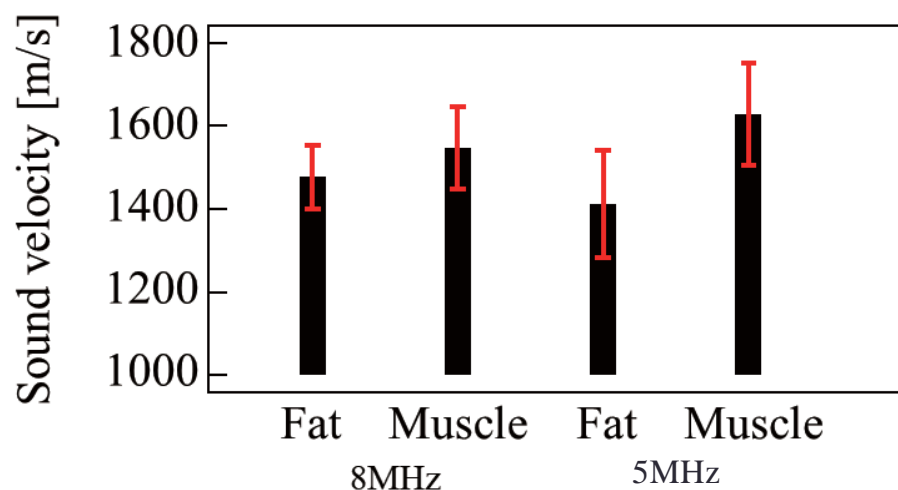
音速分布を考慮した電子フォーカスの補正によりBモード画像の分解能向上が確認できた。

## 撮像された下腿部のMRIとUSI

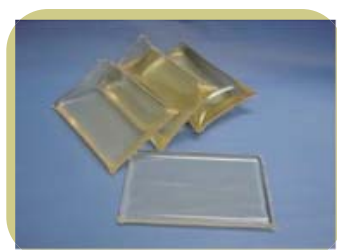
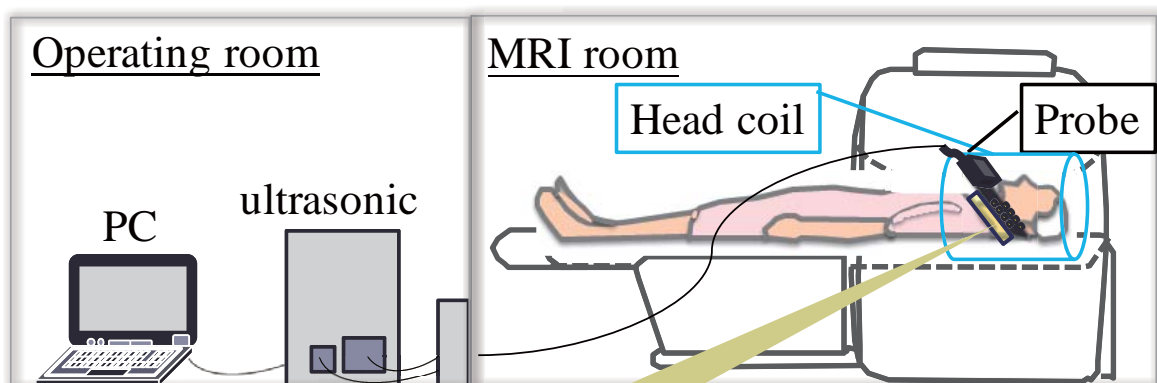


## 推定された筋肉と脂肪の音速値

Center frequency	8 MHz		5 MHz	
Tissue	Fat	Muscle	Fat	Muscle
V [m/s]	1477	1547	1412	1627
SD [m/s]	76.48	98.67	128.3	122.5



## 実験システムと配置

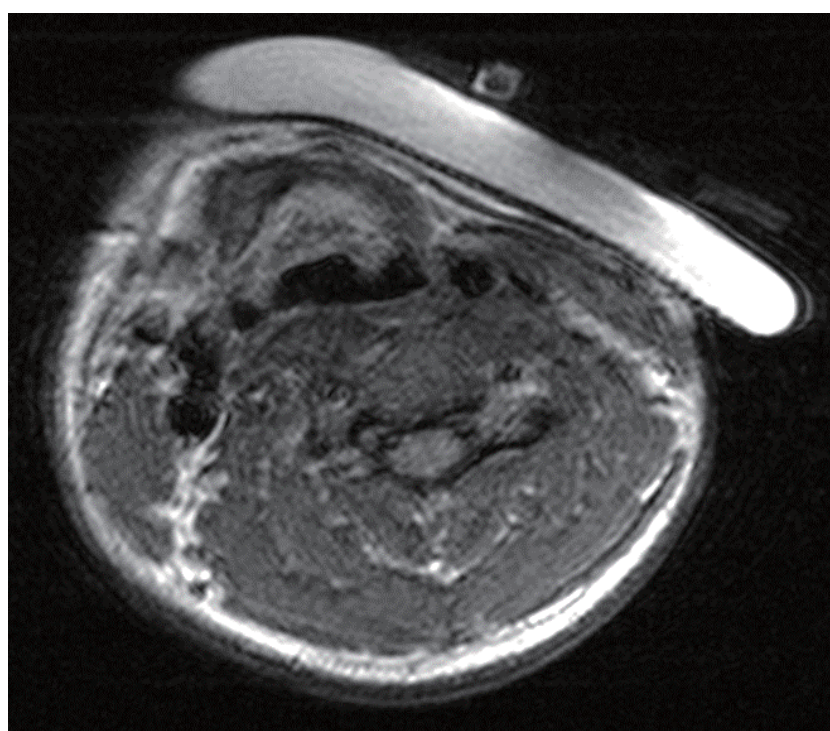


音響カプラ・ゲル・パッド  
音速 1410 m/s  
厚さ: 10mm

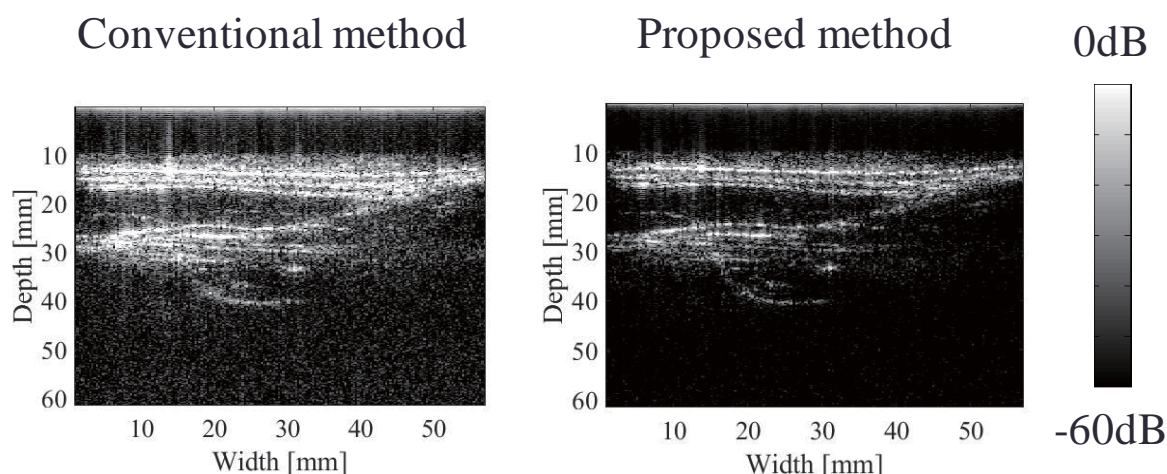
### Probe setting

Focal Length of Acoustic Lens : 20mm  
Number of elements : 192  
Element Pitch : 0.30mm  
Center frequency : 8 MHz

## 甲状腺を撮像したMR画像



## 超音波画像の音速分布補正



Constant value: 1540 m/s

Sound Coupler: 1410 m/s  
Constant value: 1540 m/s

## 実験結果

- MR(1.5T)と超音波の同時撮像・イメージング・システムを開発
  - 非磁性材料を用いた超音波プローブ 1-3コンポジット材・5MHz,8MHz
  - MRIの撮像時間が超音波より長いため, MRIの休止時間に超音波パルスを送受信して, 等価同時撮像を行った
- 同時撮像された2つの画像を融合した画像の形成
  - プローブ埋込型MRIマーカーを開発し, MRIの3次元座標系で超音波断面を推定するアルゴリズムの開発
  - ファントム撮像実験により, 融合画像を形成, 位置精度を検証した
- 生体内部の音速分布のin vivo推定とその応用
  - 下腿部筋肉組織と脂肪組織の音速を誤差率7%以下で測定した
  - 甲状腺の画像について音速分布補正による画質改善を確認した



## まとめ

- 生体組織の音速の温度特性に着目した超音波加温超音波測定法の臨床への可能性を検討した
  - 超音波出力に関する安全基準の範囲内での超音波加温によって、生体組織の音速変化を超音波パルスエコー法によって誤差率10%以下で測定した
- MRIと超音波の同時撮像システムを構築し、生体内部の音速をin vivoで測定した
  - 測定値の誤差率は7%以下
- 今後の展開
  - 体表組織への臨床応用
    - 超音波5MHz送信による加温
    - 超音波10MHz送受信による音速変化測定
    - 振動子試作済み

### 3.4. テーマ3 生物の補償行動アルゴリズムの医療技術への応用

同志社大学大学院生命医科学研究科・飛龍志津子，小林耕太

同志社大学 研究開発推進機構・藤岡慧明

同志社大学大学院生命医科学研究科・博士後期課程・長谷一磨，博士前期課程・佐藤寛，角屋志美，間井谷洋祐，玉井湧太

#### (1) 今年度の研究計画の概要

テーマ3では，生物の補償行動アルゴリズムの医療技術への応用をはじめとして，コウモリの高度な超音波利用の実態を行動学，生理学，工学的見地から明らかにし，新たな医療技術の設計指針等に役立つ知見を提供することを目的としている．特に，超音波医用診断技術とも密接にかかわるコウモリのドブラ計測手法に関するアルゴリズムや，信号混信状況での適応的反応などに着目し，様々な行動実験を実施してきた．また一部のコウモリが行う「補償行動」アルゴリズムに着目し，超音波ドブラ血流計測技術への応用展開に向けた実験的検討にも注力し，提案手法の有用性を実験的に明らかにしてきた．

コウモリは用いる超音波の時間周波数構造の違いから，大きくFM型とCF-FM型に分けられる．いずれのコウモリも，エコーロケーションには短い時間に周波数が変調するFM音を用いることが特徴としてあげられる．そこで本年度はコウモリが用いるFM音に着目し，ドブラ計測時の送信信号を周波数変調波とした上で，コウモリの周波数補償行動アルゴリズムを取り入れた超音波ドブラ血流計測についての検討を行った．さらに行動実験としては，コウモリのノイズ耐性に関する超音波運用の実態を調べるため，ノイズ音提示環境下におけるエコーロケーション行動の計測・分析も行った．群飛行や雑音提示環境などの音響的混信環境におけるコウモリの超音波利用に関する適応行動についても結果を報告する．

#### (2) 研究成果

##### 生体組織減衰のエコーへの影響と補償アルゴリズム

一部のコウモリは，飛行に伴うドブラ効果を補償すべく，送波信号の周波数を逐次変化させ，エコーの周波数を一定に維持する「ドブラシフト補償」<sup>[1]</sup>を行う（図1）．コウモリの聴覚系はごく限られた周波数帯域に高い感度を持つ．飛行中，コウモリは自らの進行方向正面にある静止物体からのエコーに対して，ドブラシフト補償を行う．これによって，獲物である昆虫の動きや，さらにはその羽ばたきによって生じるドブラ周波数を感度よく検知できるのである．また同じ行動は音圧に対しても見られ，エコー音圧補償行動と呼ばれる<sup>[2]</sup>．

このような補償アルゴリズムは、送信信号の特徴を一定に、受信側の信号変化を扱う従来の多くのセンシング手法とは、真逆の設計思想をコウモリが有することを意味している。

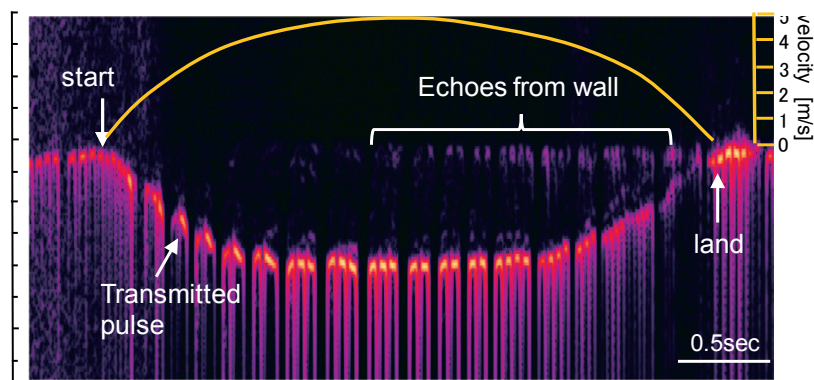


図1 コウモリのドブラシフト補償行動. 飛行中, コウモリは送信する超音波の周波数を飛行速度に応じて低下させ, 受け取るエコーの周波数を一定に保つ.

一方, 生体組織内を超音波パルスが伝搬すると, 周波数に依存した生体内の伝搬減衰によって, エコーの中心周波数が低域側へシフトする<sup>[3]</sup>. そのため送波パルスの中心周波数で直交検波をすると, 得られたエコー信号の信号対雑音比(SNR)が低下することに繋がる(図2). 携帯型の超音波診断装置等では, 直交検波を受波信号のサンプリングと同時に行う方式が採用されることがあるため, このような周波数依存減衰による SNR の低下が懸念される.

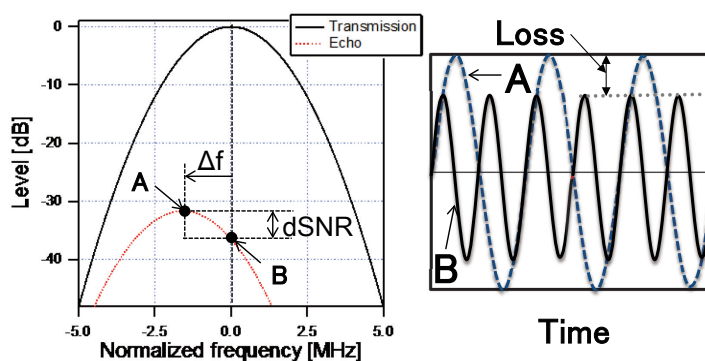


図2 周波数依存減衰による伝搬エコーの周波数特性の例(左). 中心周波数の低域シフトによりAD変換時にSNRが低下する(右)

そこで本研究では, この課題に対して, 上述するコウモリの補償アルゴリズムを応用したドブラ計測手法の提案及び検証を進めてきた<sup>[4]</sup>. すなわち, 受波信号の中心周波数のシフト量をもとに, 送波信号の中心周波数をあらかじめ補償して送波する, コウモリと同じドブラシフト補償アルゴリズムを組み入れた手法である. これまでのところ, 血管を模擬したチューブの中を流れる散乱体からのエコーからドブラ周波数の計測を行ったところ, ドブラ・ス

ペクトラムから算出した期待値は、補償によって上昇し、SNR の改善が期待される結果を得ている<sup>[5]</sup>。すなわち直交検波周波数を変えることなく、ドプラ周波数の測定時におけるSNR の低下を避けることができる可能性が示された。

### FM 信号を用いたドプラ周波数の計測

FM 信号を送信した際の、エコーの中心周波数のシフトを実験的に計測する。超音波診断装置 (Ula-Op, University of Florence) とセクタ型プローブ (PA230E, 日立メディコ社,  $f_c = 2.1$  MHz), 生体模擬ファントム (減衰定数: 0.7 dB/cm/MHz, 厚さ: 25 mm) を用いて、周波数 3.0~1.0 MHz の down chirp 信号のエコーを計測した。繰り返し周波数 (PRF) 2 kHz で印加し、プローブの正面に設置した反射対 (真鍮) からの受波信号のスペクトラムから、中心周波数のシフト量を計測し、補償後の最適周波数を決定する。具体的には、相互相関処理によりターゲットとする流速部からのエコーを特定し、周波数スペクトルを算出し、用いたプローブの中心周波数とエコーのピーク周波数との差を補償する。この際、送信信号と同じ周波数帯域におけるエコーエネルギーの積分値を指標とし、その大きさが最大になるように補償量の推定を進めた。その結果、今回用いた生体模擬ファントムにおける最適補償周波数は 0.5 MHz となった (図 3)。

次に脱気水を満たした水槽内に血管を模擬したチューブを水平から 15°傾けて通し、チューブ内にはデキストラン (Sephadex®, GE ヘルスケア) を含んだ脱気水を速度一定で流した。チューブ内の流速は、直流電源 (PMX18-5A, 菊水電子工業株式会社) によりリングポンプ (アクアテック) に加える電圧で制御した。設定流速から推定されるドプラ周波数は  $4.2 \times 10^2$  Hz である。チューブ内に流れるデキストランからのエコー信号を、超音波イメージング装置に接続したセクタ型プローブを用いて計測した。印加した信号は周波数変調波 (3.0~1.0 MHz/down chirp) である。使用した生体模擬ファントムは減衰定数: 0.70 dB/cm/MHz, 厚さ: 60 mm である。先ほど確認した最適補償周波数を基に送波信号の周波数を決定し、実験を行った。

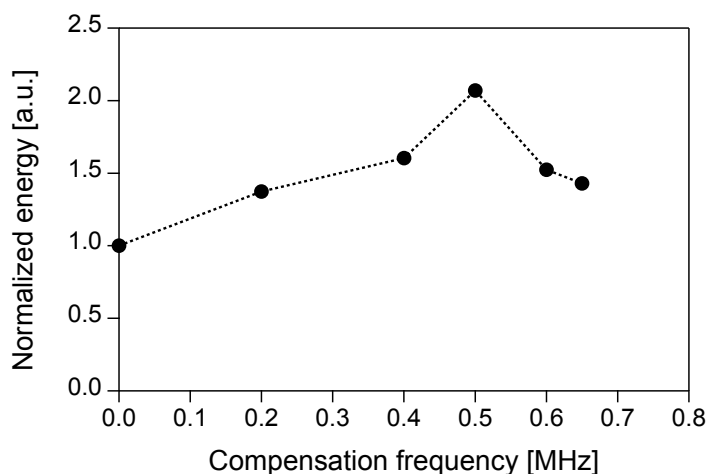


図 3 FM 信号使用時における周波数補償量とエコー音圧の関係

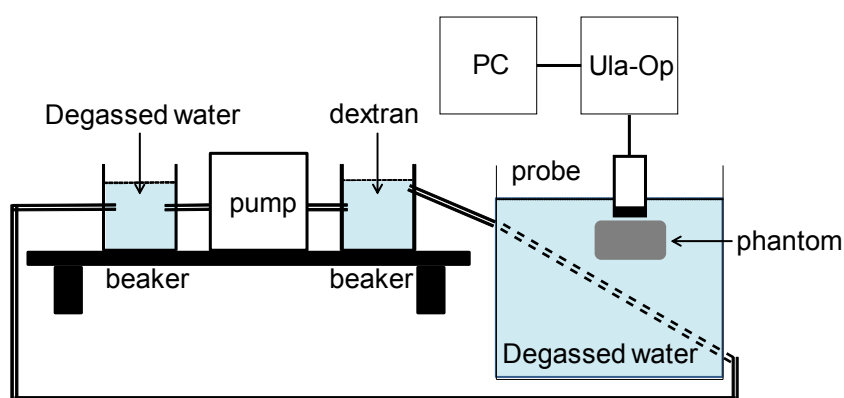


図 4 模擬血管を用いたドプラ周波数計測の実験系

図 5 は周波数を補償する前のドプラスペクトルである。送信信号としては 3.0~1.0 MHz の FM 信号と、プローブの中心周波数である 2.1 MHz の単一周波数の信号を用いた (2.5 us)。これより FM 信号の方が、ドプラスペクトルがより明確に出ていることがわかる。20~420 Hz 内におけるドプラ・スペクトラムを基に算出したエコーエネルギーは、FM 信号を用いることで約 24 % 上昇した。この要因としては、FM 信号を用いることで、クラッタであるチューブを空間的に弁別しやすくなり、0 Hz 付近に現れるスペクトル成分が減少している点が挙げられる。その結果、ターゲットエコーからのドプラ周波数の期待値が上昇し、SNR が改善されたと考えられる。また図 5 で示す結果より、周波数補償を行ったことにより、20~420 Hz 内におけるドプラ周波数のエネルギーは周波数補償前後で 14 % 上昇していることを確認した。

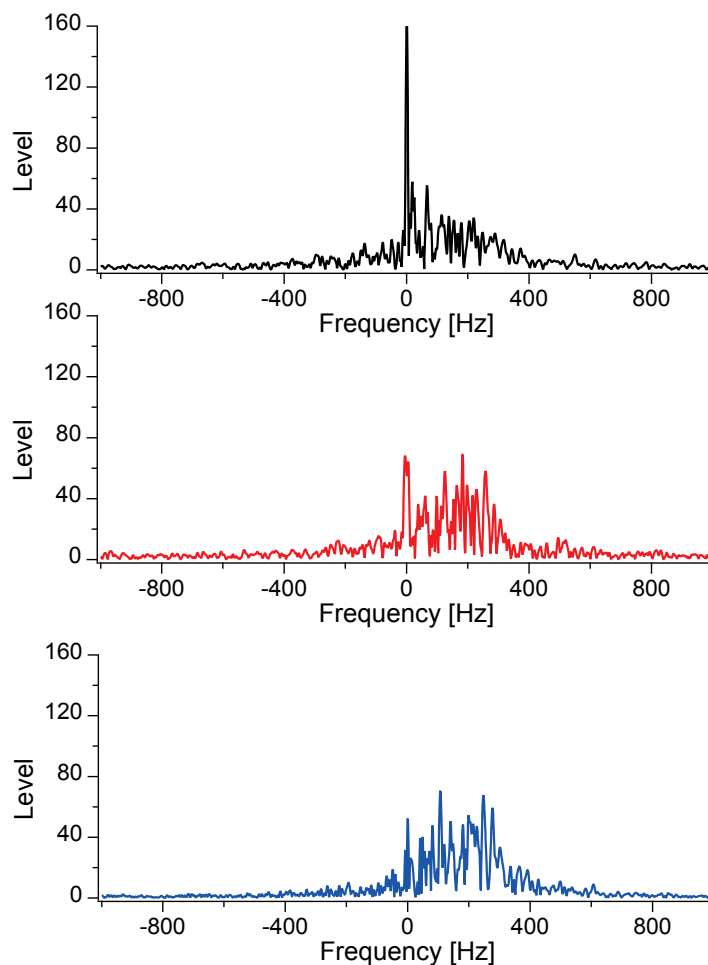


図5 模擬血管からのドプラ・スペクトラム

次にそれぞれ 30 回の計測結果を図 6 に示す．平均ドプラ周波数を表 1 にまとめた．これより周波数補償による平均周波数の上昇はわずかであるが確認できた．周波数補償による SNR 改善は，信号の広帯域化によってより効果が期待されることがわかっている<sup>[4]</sup>．今後，広帯域なプローブが一般化していくことで，周波数依存減衰に対応する SNR 改善の手段の 1 つとして，本提案手法の効果が期待される．

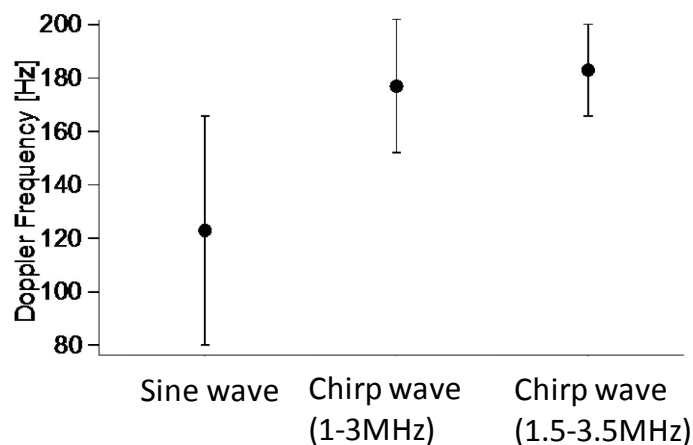


図 6 平均ドプラ周波数の変化

表 1 平均ドプラ周波数

Transmission waveform	Average frequency [Hz]
Sin wave / 2.1 MHz	$1.23 \times 10^2$
Chirp wave / 1 ~ 3 MHz	$1.77 \times 10^2$
Chirp wave / 1.5 ~ 3.5 MHz	$1.83 \times 10^2$
Theory	$4.20 \times 10^2$

## ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御

### 妨害音提示実験

コウモリのノイズ耐性に関する超音波運用の実態を調べるため、コウモリを用いた飛行実験を通じた検討も行った。ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御を調べるため、実験室内で飛行するコウモリに対して、ラウドスピーカより妨害音を提示し、その際のコウモリの行動を計測・分析した。用いたコウモリはニホンキクガシラコウモリ (*Rhinolophus ferrumequinum nippon*) で、鼻孔から超音波を放射する。基本周波数は約 30 kHz 付近で、数十ミリ秒の周波数定常部の前後に、数ミリ秒の短い FM 信号を伴う CF-FM 型パルスを発する (図 7 上図)。また、基底音は弱く、超音波は第 2 倍音が強く放射される。CF-FM 型のコウモリの脳内には、基底音と第 2 倍音の組み合わせ音刺激に対して反応する神経細胞が確認されており<sup>[6]</sup>、基底音は自身のみが聴取できることから、エコーに第 2 倍音を用い、その組み合わせ音刺激に対してのみ反応する機序により、他個体との信号混信を時間窓により回避していると考えられている。

本実験では、CF-FM 型コウモリの超音波パルスの倍音構造に着目し、妨害環境を構築した。具体的には、①2 種類の帯域制限ノイズ(30 - 35 kHz, 65 - 70 kHz) と、②定常部の周

波数が異なる二種類の CF-FM 型信号(CF = 66.5 kHz, 33.5 kHz)を妨害音として呈示し、実験を行った(図 8)。妨害音を呈示しない場合(off)と妨害音を呈示した場合(on)でコウモリに2分間の着地飛行を繰り返し行わせ、妨害音が提示された際のコウモリの放射パルスの音響特性の変化を調べた。

実験は観測室(9.0 × 4.5 × 2.35 m)をネットで区切った空間(1.0 × 4.5 × 2.35 m)内で行い、コウモリには自由飛行をさせた(図 7 下図)。空間の横に高さ 1.7 m で設置したスピーカ(PT-R7Ⅲ, PIONEER CORPORATION)4機から妨害音を呈示することで音響混信環境を構築した。音声はコウモリの背部に搭載した小型ワイヤレスマイクロホンを用いて取得し、妨害音の有無によるコウモリの音声の変化を分析した。またマイクロホンには、観測室の壁からのエコーも観測される。コウモリのドプラシフト補償行動を観察するため、壁に向かって飛行する際にマイクロホンに観測されたエコーの周波数を分析することで、妨害音呈示中のドプラシフト補償の精度についても検討を行った。

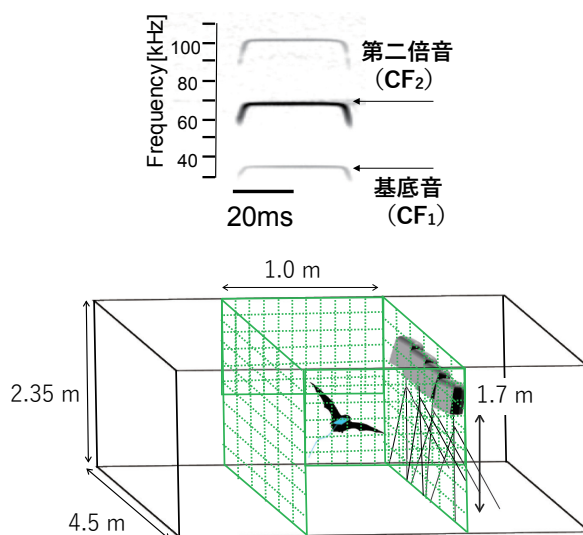


図 7 ニホンキクガシラコウモリの超音波(上)及び妨害音提示実験環境(下)

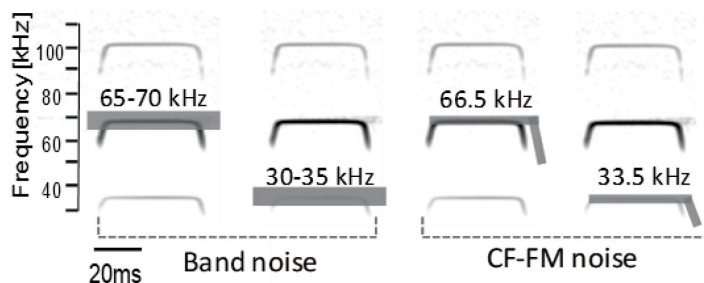


図 8 妨害音の種類



帯域制限ノイズ呈示・非呈示時におけるパルスの CF2 周波数，及びエコーの CF2 周波数の時間変化の一例を図 9A に示す．また，CF-FM 音を妨害音として呈示した際の一例を図 10A に示す．いずれの飛行でも，コウモリがパルスの周波数を変化させて，自身に届くエコーの周波数を一定に保つドプラシフト補償行動が確認できる．次に，各条件における CF2 周波数のエコーを図 9, 10B にそれぞれ示す．これらの結果から，帯域制限ノイズ・CF-FM 型妨害音によらず，妨害音呈示時と非呈示時におけるエコー CF2 周波数の分散に 有意な差は見られなかった．すなわち，コウモリは妨害音呈示環境下でも，精度を低下させることなくドプラシフト補償行動を行っていることがわかった．

これまでの研究で，2 個体を同時に飛行させた際におけるドプラシフト補償行動においても同様に，周波数補償の精度が変わらないことが報告されている[7]．本報告においてより定量的な音響的干渉条件を構築した評価においても，コウモリがロバストなドプラ計測を実現していることが明らかとなった．

次に帯域制限ノイズ，及び，CF-FM 型妨害音の呈示・非呈示時における CF 長の変化を図 9C, 10C にそれぞれ示す．これらの結果より，妨害音呈示時は，妨害音非呈示時に比べて CF 長が短くなるのがわかる．妨害音との時間的な重畳を回避するためと考えられる．

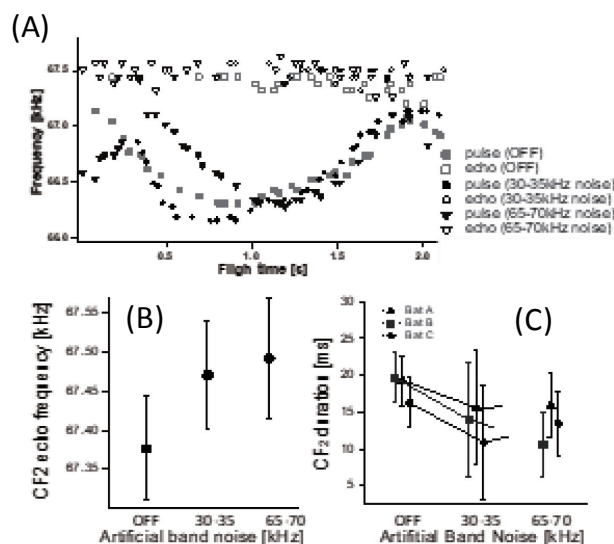


図 9 帯域制限ノイズ呈示時のコウモリの超音波パルスの周波数とエコーの周波数の時系列グラフ (A)，エコー周波数の平均値 (B)，CF 長の平均値 (C)

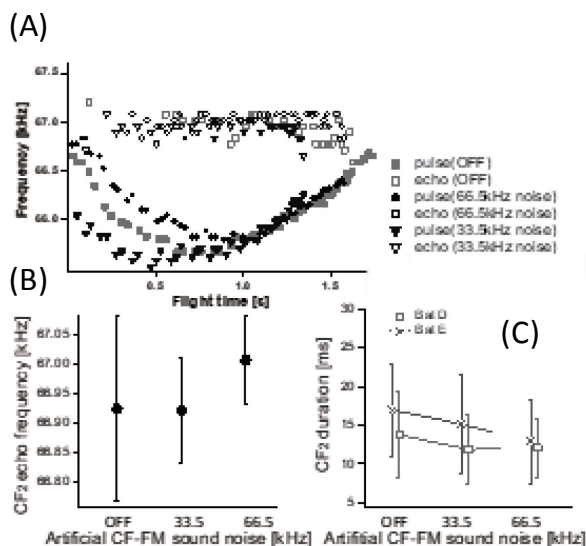


図 10 CF-FM 型妨害音提示におけるコウモリの超音波パルスの周波数とエコーの周波数の時系列グラフ(A), エコー周波数の平均値(B), CF長の平均値(C)

さらに、倍音構造に着目し、基本音と第2倍音のCF部の強さについて調べた。全パルスの最大音圧を基準として、妨害音提示・非提示時におけるCF1とCF2それぞれの音圧を図11に示す。これよりCF1成分に妨害音(33.5 kHz)を重畳させた際にパルスのCF1成分を僅かに強めて、一方CF2成分に妨害音(66.5 kHz)を重畳させると、CF1成分を弱めていることがわかった。このことから、妨害音に対するマスキング回避のために、重畳する調波成分毎に、パルス音圧を独立して調節していることが示唆された。

基底音は弱く発声されることから、発したコウモリ自らが利用する音である。一方で第2倍音は強く放射され、エコーとして用いる。すなわち調波構造を用いるコウモリにおいて、基底音と第2倍音それぞれには異なる役割がある。またコウモリの脳内には基底音のパルスと第2倍音のエコーが対となった場合に処理する神経基盤があり、基底音と第2倍音との音圧比は重要な要素であることが考えられる。今回の実験より、コウモリが調波構造の各成分の比を調整し、妨害音によるマスキングを回避している可能性が示唆された。今後、調波構造に関するコウモリの超音波利用についても、詳しい検討を行っていく。

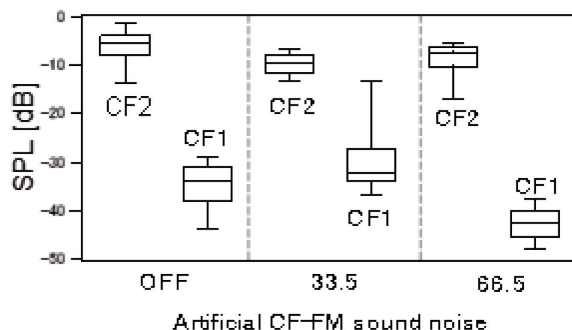


図 11 基底音と第 2 倍音成分の音圧の変化

### 群飛行中のコウモリの超音波信号

次に音響混信環境として、実際に複数のコウモリを同時に飛行させ、各コウモリの超音波の変化を調べた。過去の研究では、飛行中のコウモリに音声を模擬した FM 音を呈示すると、妨害音との周波数重畳に応じて放射パルスの TF (Terminal frequency) 変化させることが報告されている[8]。このことから、コウモリは同時飛行時、自身の TF と他個体の TF との重畳を回避することが予想される。そこで、混信下で自身の音声を抽出するために、コウモリがどのように自身の放射パルスを変化させるかを検討した。そのために、小型 FM ワイヤレスマイクロホンを用いてグループで飛行する各コウモリの放射パルスを計測した。また、パルスを模擬した FM 信号を作成し、音響特性の変化に対し信号間類似度がどのように変化するかを評価した。

実験には、ユビナガコウモリ (*Miniopterus fuliginosus*) を用いた。ユビナガコウモリはエコーロケーションパルスを口から放射する。パルスは 100 から 40 kHz に下降する FM 音である。19 個体を使用し、4 個体からなるグループを計 6 グループ作成した。実験は、観測室 (9 × 4.5 × 2.35 m) をネットで区切った空間 (6 × 4.5 × 2.35 m) 内で行った。はじめに、グループの各コウモリを単独飛行させた。その後、グループの 4 個体を同時に飛行させた。最後に、再び各コウモリを単独飛行させた。小型 FM ワイヤレスマイクロホンを搭載することで、全個体の音声を分離して記録した。またコウモリの飛行は、観測室に設置した 2 台のビデオカメラ (MotionXtra NX8-S1, IDT Japan, Inc.) で撮影し、解析ソフト (DITECT DippMotion PRO version 2.2.2.0) を用いて 3 次元飛行軌跡を算出した。

同時飛行する 4 個体のコウモリの音声と飛行軌跡を計測することに成功した。また最も TF が近い個体との TF の差を  $\Delta TF$  と定義したところ、 $\Delta TF$  は単独飛行時の  $0.6 \pm 0.6$  kHz から、複数個体飛行時には  $1.2 \pm 0.6$  kHz に有意に増加した (図 12, Tukey's HSD test,  $P < 0.05$ )。

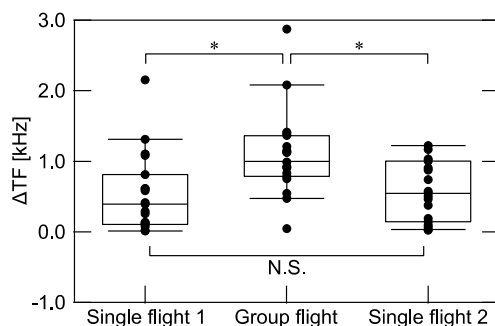


図 12 群飛行中の各個体の TF 差

次に確認された TF の変化が信号間類似度に及ぼす影響を調べるために、パルスを模擬した FM 音 (図 13a) と、そこから TF, IF (Initial frequency), Duration をそれぞれ変化した信号との相互相関を行った。結果、半値半幅は、IF と Duration では約 8%であったが、TF は約 2%, つまりわずか 1 kHz であった (図 13c-d)。これより、TF のわずかな差が信号分離に有用であることが示唆された。さらに各コウモリが発する超音波の類似度を相互相関を用いて評価したところ (図 14), 群飛行中の方が類似度が有意に低下していることがわかった (図 15)。同時飛行する複数のコウモリの放射パルスを分離して計測し、それぞれの音響特性について検討した例はこれが初めてである。これにより、コウモリは複数個体飛行時に自身の TF を僅かに変化させ、他個体の TF との差を広げることで、お互いの信号間類似度を効果的に低下させていることが明らかとなった。コウモリのこのような超音波利用の側面から、多くの超音波センシングが課題とする音響混信や信号分離に関する新たな知見に繋がることを期待している。

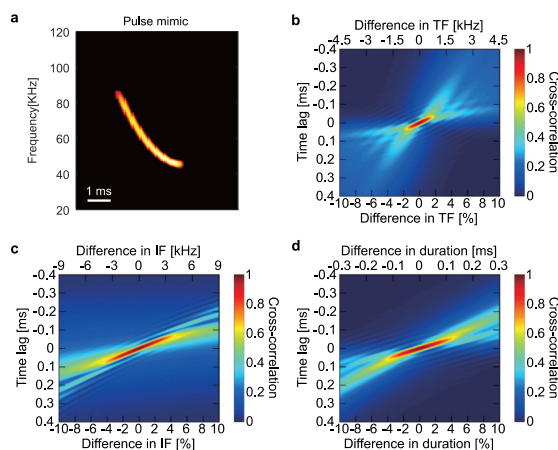


図 13 信号間の類似度評価。(a)コウモリの FM 信号を模擬した信号。(b-d)相互相関による信号の類似度評価。TF: terminal frequency, IF: initial frequency, duration:パルス

長

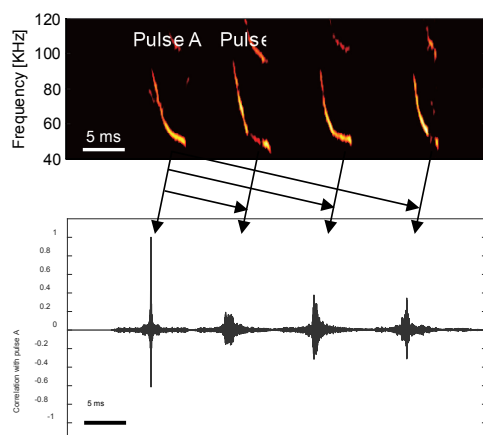


図 14 グループ飛行中のコウモリの超音波と相互相関波形

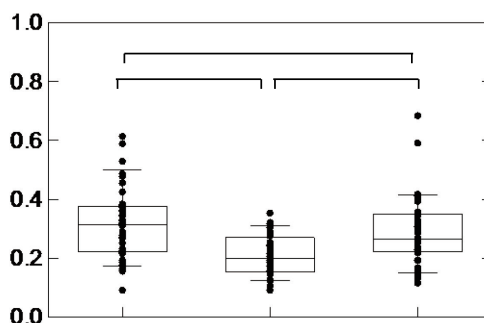


図 15 各個体間の超音波の類似度評価. コウモリの超音波の個体間類似度はグループ飛行中有意に低下.

### 超音波コミュニケーション音に対する聴覚皮質の応答の計測

哺乳類の知覚情報処理は皮質におけるマップ表現を起点として実行される. 音の皮質情報処についてはコウモリ (特にヒゲコウモリ) を対象とした実験データに依存しており, 音響的特徴の組み合わせに応答する神経である「組み合わせ選択性」を持つニューロンがマップを形成することでエコーロケーション情報を解読すると考えられている<sup>[6]</sup>. またコウモリ以外の哺乳類でも, 同様なネットワークが音声コミュニケーションの解読を実行するとされてきた. しかしこれらの知見は主として 90 年代に細胞レベルの記録 (細胞外電気記録) によって得られたデータを, 複数個体にわたり平均したものであり, 個体レベルの聴覚皮質における音の情報表現については依然として不明な点が多い. よって本研究では脳活動を広い範囲で計測し音声情報の皮質マップ表現を捉えるためにイメージングシステムを取り入れた.

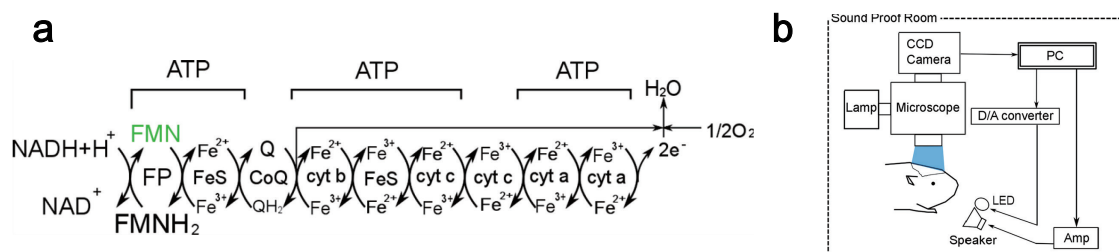


図 16 フラビン蛋白蛍光イメージング

本実験ではフラビン蛋白蛍光を利用した。フラビン蛋白はミトコンドリアの電子伝達系で活動する蛋白質の一つである。神経細胞が興奮することで細胞内カルシウム濃度が上昇し、神経細胞内のミトコンドリアの酸素代謝が亢進するとフラビン蛋白は還元型

(FMNH<sub>2</sub>) から酸化型 (FMN) に変化する。酸化型フラビン蛋白に青色励起光を照射すると緑色の自家蛍光を発する性質があるため、この緑色の自家蛍光を捉えることで脳活動を計測することができる (図 16)。フラビン蛋白蛍光イメージング法では外来性色素を使用しないため、染色や発現ムラがなく、シグナルも自家蛍光の中では強い (intrinsic signal に比べ約 10 倍)。また結果の再現性も高く安定性も高いことが分かっている [9]。

本研究では被験体として、聴覚生理学の標準動物であるスナネズミを使用した。特に経頭蓋的記録により聴覚皮質の特定が可能か検証することを目的とした。被験体の脳活動を記録するために、開頭手術を行った。頭蓋骨の透明性維持のために流動パラフィンを塗布した。左半球の大脳皮質野を観測した。蛍光実体顕微鏡 (SZX16, OLYMPUS) を介して、青色励起光 (450~470 nm) を照射し、緑色蛍光 (500~550 nm) の変化を冷却 CCD カメラ (BU61M, BITRAN) で撮影・記録した。

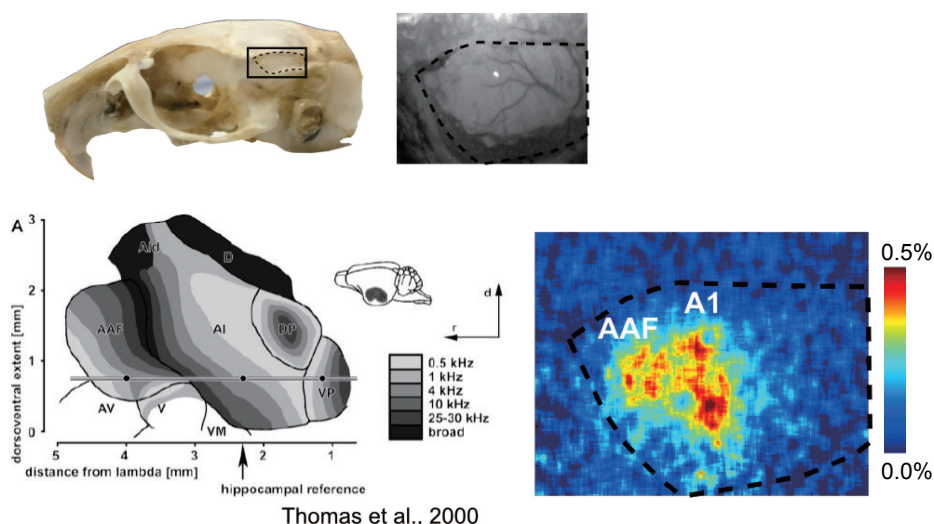


図 17 スナネズミ聴覚皮質のフラビン蛍光応答による同定

撮影が開始されてから 2 秒後に刺激が提示され、撮影時間は合計で 8 秒、シャッター速度は 0.1 秒であった。撮影開始から次の撮影までの時間は 20 秒であった。各刺激において 20 回計測を行った。刺激には聴覚刺激として音圧レベル 85 dB SPL のホワイトノイズ（周波数帯域：4～60kHz、サンプリング周波数：195kHz）を使用した。得られた画像は MATLAB（MathWorks, Natick）を用いて画像解析を行った。刺激提示前の画像 3 枚分の蛍光強度を平均し、基準値(F)とした。基準値との差を $\Delta F$ とし、蛍光応答は $\Delta F / F$ とした。最も強い蛍光応答が確認された領域を図 17 に示す。

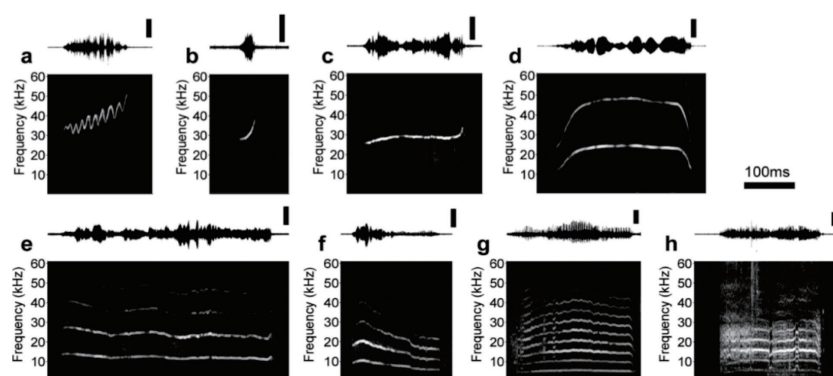


図 18 スナネズミの音声レポートリ

頭蓋縫合線および、血管走行に基づき決定された Primary auditory cortex (A1 および AAF) の解剖学的配置<sup>[10]</sup>と一致する部位でフラビン蛍光応答のピークが得られた。今後本手法により聴覚皮質における音のマップ表現を解析可能であることを示した。特にスナネズミは音声コミュニケーションのレポートリの正確な記述（図 18）が完了しており、音情報が「組み合わせ選択性」ニューロンによりどのように皮質に表現されているか検討することが可能になった。これらの研究は超音波を含む音響解析の脳内機構解明につながると期待できる。

### (3) 自己評価

#### A 期待通りの成果があった

本年度は、コウモリの超音波を模擬し、FM 信号を用いた補償アルゴリズムの有用性の検討を、水中実験を通じて実施した。その結果、FM 信号によって計測されるドプラ周波数の期待値が上昇することが確認できた。一方で、任意波形を用いたドプラ周波数の計測システム構築に時間を要したことも、より詳細な検討や分析に十分着手でいなかったことは反

省点として挙げられる。コウモリの生物ソナー行動をヒントに、目標であった超音波診断装置への応用展開としては、一定の成果があったと考えている。

またノイズ環境下でコウモリがどのような適応行動を示すのか、群飛行による音響計測と、音響プレイバックによる実験を実施した。前者は、信号の混信を回避するために個々のコウモリが自分の超音波の周波数をわずかにシフトさせることを見出すことができた。またプレイバック実験では、音圧を調査することで、基本周波数と第2高調波成分の音圧比をノイズ状況に応じて、調整していることもわかった。

#### (4) 成果発表など

##### 国際会議発表

- [1] Kazuma Hase, Yukimi Kadoya, Yosuke Maitani, Kohta Kobayashi, Shizuko Hiryu  
“Adaptive changes in vocal frequency by echolocating bats during group flight”, 第40回神経科学大会,幕張メッセ, 2017/7/20-23.
- [2] Shizuko Hiryu, “Laboratory and field studies on acoustic navigation of echolocating bats - Tracking of flight paths and ultrasounds,” The 6th International Seminar on Biodiversity and Evolution: Wildlife Science by New Biologging studies, 京都大学北部キャンパス理学研究科セミナーハウス, 2017/05/30
- [3] Yuta Tamai, Takashi Noguchi, Shizuko Hiryu, and Kohta I. Kobayasi, “A new behavioral paradigm for investigating auditory perception of untrained animals: Application of novel object recognition procedure to hearing research”, Society for Neuroscience, Washington, DC, USA, 2017/11/11-2017/11/15

##### 国内発表

- [4] 飛龍志津子, “生物ソナーに学ぶ超音波技術,” 第75回関西地区分科会(日立返仁会と日立製作所研究開発グループとの共催), 日立製作所, 2017/7/14
- [5] 飛龍志津子, “生物ソナー・コウモリの超音波センシング技術,” パナソニック講演会, Panasonic Wonder LAB Osaka, 9/23/2017
- [6] 氏野友裕, 中井元貴, 藤岡慧明, 飛龍志津子"採餌行動時における野生 CF-FM コウモリの超音波センシング戦略に関する検討“, 文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業 2017年度研究成果公開シンポジウム, 同志社大学, 2017/8/23



- [7] 角屋志美, 竹内由紀, 長谷一磨, 小林耕太, 飛龍志津子, “複数個体飛行時における CF-FM コウモリの混信回避戦略”, 文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業 2017 年度研究成果公開シンポジウム, 同志社大学, 2017/8/23
- [8] 間井谷洋祐, 長谷一磨, 鈴木優子, 小林耕太, 飛龍志津子, “音声の時間周波数構造の違いがコウモリの Jamming Avoidance 反応に与える影響”, 文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業 2017 年度研究成果公開シンポジウム, 同志社大学, 2017/8/23
- [9] 佐藤寛, 山名詩織, 藤岡慧明, 渡辺好章, 飛龍志津子, 秋山いわき, “コウモリの周波数変調波を用いた超音波ドプラ血流計測法の検討”, 文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業 2017 年度研究成果公開シンポジウム, 同志社大学, 2017/8/23
- [10] 角屋志美, 竹内由紀, 長谷一磨, 小林耕太, 飛龍志津子, “群れで飛行するコウモリはうるさい状況にどのように立ち向かうか—テレメトリ計測による混信回避の検討—”, 行動 2017, 東京大学駒場キャンパス, 2017/8/31-2017/9/1
- [11] 氏野友裕, 中井元貴, 藤岡慧明, 福井大, 依田憲, 飛龍志津子, “野生コウモリを追跡! GPS ロガーとマイクロホンアレイから見た音響採餌行動戦略”, 行動 2017, 東京大学駒場キャンパス, 2017/8/31-2017/9/1
- [12] Takara Miyamoto, Kazuma Hase, Yasufumi Yamada, Kentaro Ito, Kohta I. Kobayasi, Shizuko Hiryu), “Path control of group flying bats for collision avoidance”, 個体群生態学会大会, 九州大学西新プラザ, 2017/10/13-2017/10/15
- [13] 長谷一磨, 角屋志美, 間井谷洋祐, 小林耕太, 飛龍志津子, “集団飛行するコウモリの音響混信状況での信号抽出メカニズムに関する検討”, 日本音響学会 2018 年春季研究発表会, 日本工業大学宮代キャンパス, 2018/3/13-15

#### 展示

なし

#### 特許

なし

#### その他

1. 第 14 回 日本学術振興会賞(2018, 2, 7), 飛龍志津子
2. 行動関連学会・研究会の合同大会, 「行動 2017」 最優秀賞 角屋志美
3. 行動関連学会・研究会の合同大会, 「行動 2017」 優秀賞 氏野友裕

4. 日本音響学会関西支部若手研究者交流研究会 グッドポスター賞 玉井湧太  
 5. 第40回 日本神経科大会ジュニア研究者ポスター賞 今村基希

(6) 参考文献

- [1] S. Hiryu, Y. Shiori, T. Hosokawa, H. Riquimaroux, and Y. Watanabe, "On-board telemetry of emitted sounds from free-flying bats: compensation for velocity and distance stabilizes echo frequency and amplitude," *J Comp Physiol A*, vol. 194, pp. 841-851, 2008.
- [2] S. Hiryu, T. Hagino, H. Riquimaroux, and Y. Watanabe, "Echo-intensity compensation in echolocating bats (*Pipistrellus abramus*) during flight measured by a telemetry microphone," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 121, pp. 1749-1757, 2007.
- [3] 秋山いわき, "超音波イメージングにおける生体組織の周波数依存減衰の影響について—映像化距離に対する送信波形の検討—," *電子情報通信学会技術研究報告*, vol. 111, pp. 43-48, 2012.
- [4] 手嶋優風, 柏村祐樹, 飛龍志津子, and 秋山いわき, "受波信号によって送波信号を最適化する超音波ドプラ血流計測法の提案," in *日本音響学会 2015 年春季研究発表会*, 2015, pp. 136-137.
- [5] 佐藤寛, 山名詩織, 藤岡慧明, 渡辺好章, 飛龍志津子, and 秋山いわき, "コウモリの周波数変調波を用いた超音波ドプラ血流計測法の検討," in *文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業 2017 年度研究成果公開シンポジウム*, 同志社大学 2017/8/23, 2017.
- [6] N. Suga, "The extent to which biosonar information is represented in the bat auditory cortex," in *Dynamic aspects of neocortical function*, G. M. Edelman, W. E. Gall, and W. M. Cowan, Eds., ed New York John Wiley & Sons, 1984, pp. 315-373.
- [7] Y. Furusawa, S. Hiryu, I. K. Kobayashi, and H. Riquimaroux, "Convergence of reference frequencies by multiple CF-FM bats (*Rhinolophus ferrumequinum nippon*) during paired flights evaluated with onboard microphones.," *J Comp Physiol A*, vol. 198, pp. 683-693, 2012.
- [8] K. Hase, T. Miyamoto, K. I. Kobayasi, and S. Hiryu, "Rapid frequency control of sonar sounds by the FM bat, *Miniopterus fuliginosus*, in response to spectral overlap," *Behavioural processes*, vol. 128, pp. 126-133, 2016.
- [9] K. Shibuki, R. Hishida, H. Murakami, M. Kudoh, T. Kawaguchi, M. Watanabe, S. Watanabe, T. Kouuchi, and R. Tanaka "Dynamic imaging of somatosensory cortical activity in the rat visualized by flavoprotein autofluorescence" *J. Physiol.*, vol. 549, pp. 919-927, 2003.

- [10] H. Thomas, J. Tillein, P. Heil, and H. Scheich “Functional organization of auditory cortex in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). I. Electrophysiological mapping of frequency representation and distinction of fields.” *Eur J Neurosci*, vol. 5, pp. 882-897, 1993.

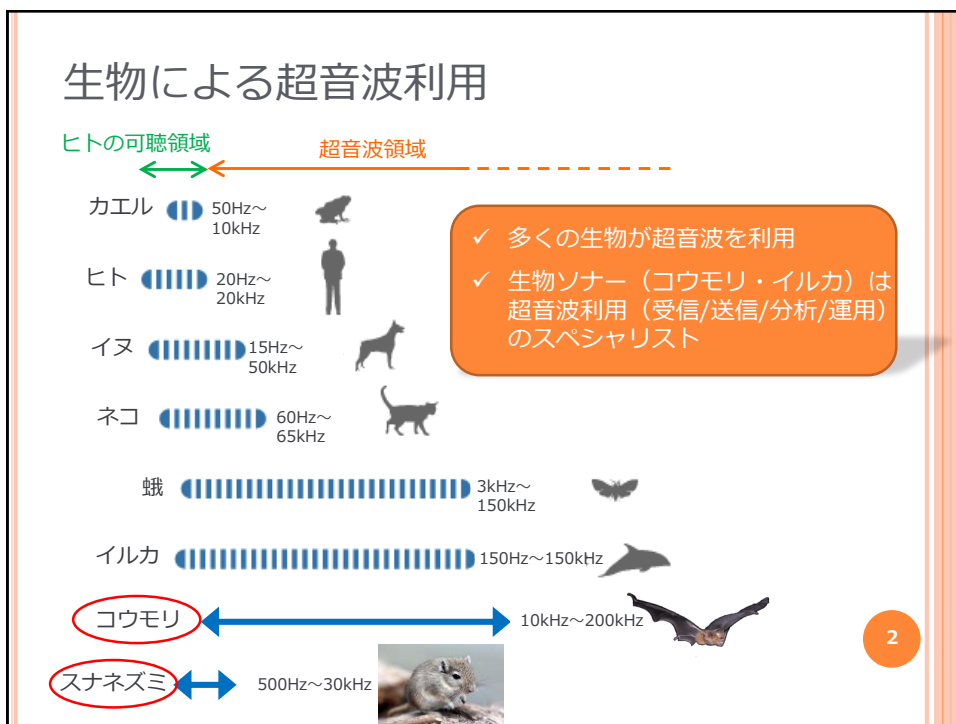
## テーマ3

「生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発」

## 生物による超音波利用技術

飛龍志津子・小林耕太（同志社大学 生命医科学部）

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業  
2017年度 研究成果公開シンポジウム



テーマ3 :

生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発



3

工学・生理・行動面から生物による超音波利用や音情報処理技術の解明

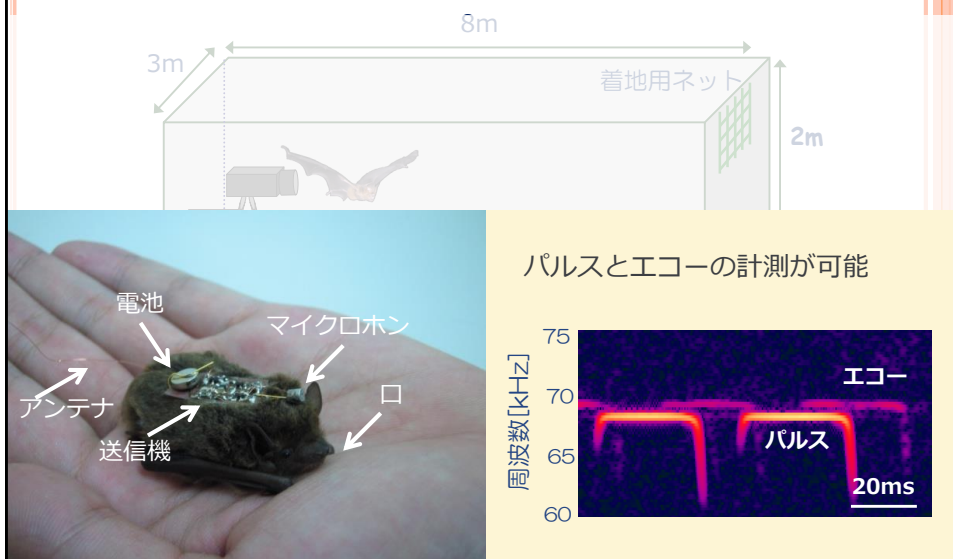
## 本日の内容



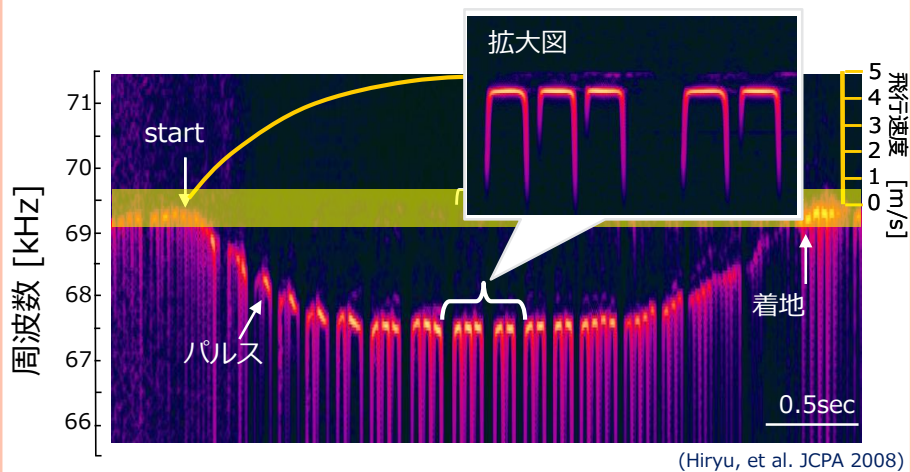
1. 生物補償行動アルゴリズムを用いたドプラ血流測定
2. ノイズ環境下におけるコウモリのソナー行動
3. レーザー照射による音知覚に関する研究

4

## 「生物補償行動」とは？

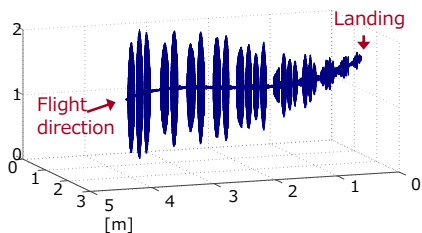


## ドップラーシフト補償行動

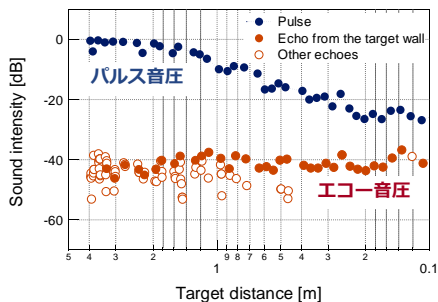


飛行中、コウモリはパルスの周波数を低下させている 6  
 (生理学的に高感度な周波数にエコーを維持, 高い周波数分析精度を実現)

## エコー音圧補償行動



(Hiryu, et al. JASA 2007)

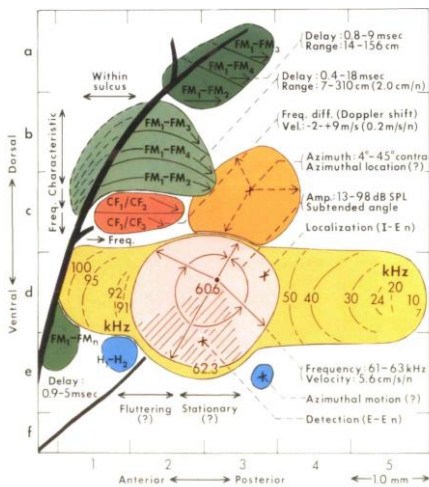


飛行中、コウモリはパルスの音圧も低下させている  
(生理学的に感度が高いレンジにエコー音圧を維持)

エコー音圧の安定化が、脳内の高精度な周波数分析をサポート

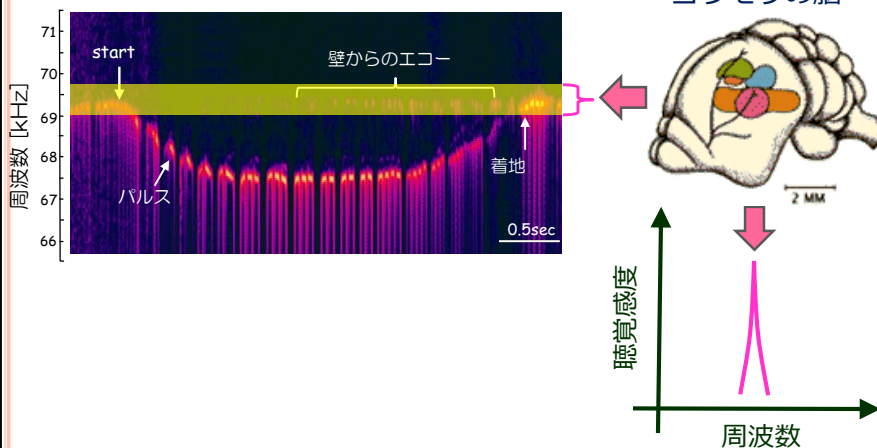
## コウモリの聴覚皮質における機能マップ

どの部位の神経が、どのような音刺激に対して最もよく反応するのか、電気生理学的手法により調査。



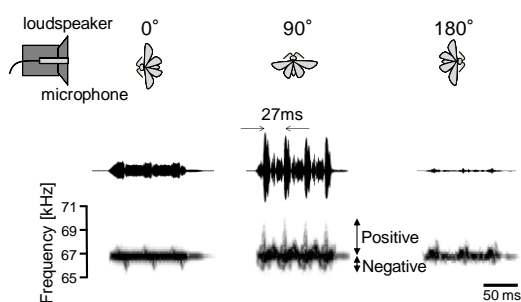
(Suga, J. Exp. Biol. 1989)

## パルスの周波数について



CF-FMコウモリの聴覚系は、特定の狭い周波数に対して非常に感度が高い→Q値の高い共振回路

## ドプラを利用して獲物の情報を検知



(Kinoshita, et al., JCPA, 2014)

昆虫の羽ばたきによって、振幅・周波数変調が生じる

昆虫の羽ばたきによる周波数・振幅の僅かな変化を、聴覚の感度が最も高いところで検知する

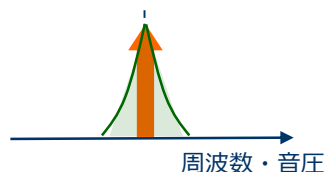
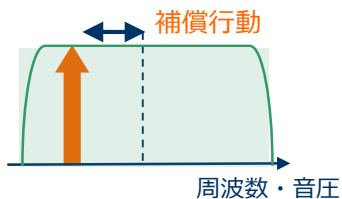


## 生物による補償行動

### 生物ソナーの場合

送信信号：変動（広帯域）

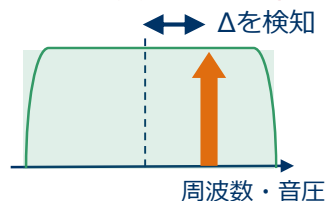
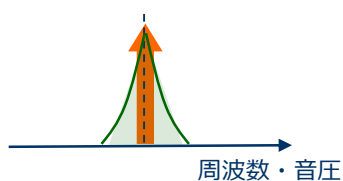
受信信号：固定（狭帯域）



### 一般的な計測方法

送信信号：固定（狭帯域）

受信信号：変動（広帯域）



## 超音波診断装置

二極化（ハイエンド化、小型化）



"Aixplorer", Super Sonic Imagine



"Vscan 1.2", GE Healthcare

従来ではエコーの信号処理によるSNR改善



小型化ではハード・ソフト面でよりシンプルな工夫が求められる

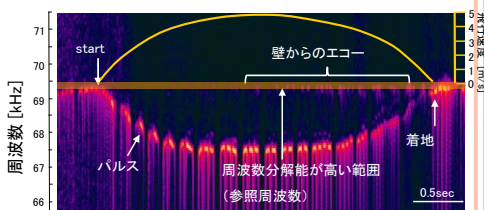
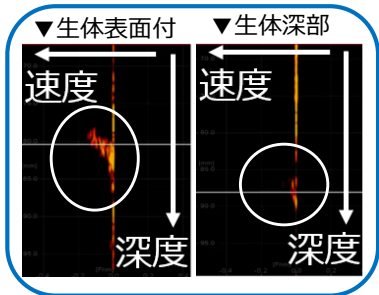


小さな脳で上手く超音波を利用しているコウモリに学べないか

### 問題点と解決案



ドップラーシフト補償行動の実装



壁に着地飛行する際のコウモリのパルスとエコー

**【問題点】**

周波数依存減衰による中心周波数のシフト→SNRの低下

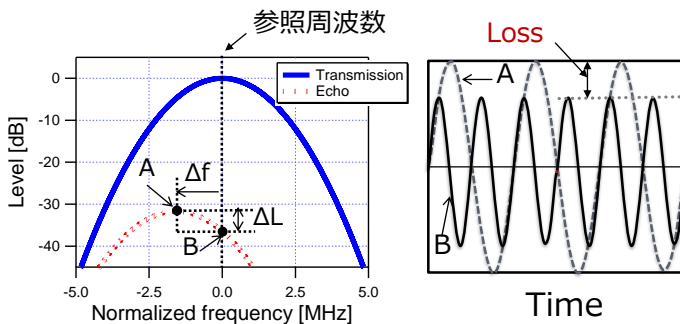
**【解決案】**

受信信号の周波数シフトを考慮した送信信号の制御

### 周波数依存性減衰 (Frequency dependent attenuation, FDA)

生体組織は周波数に依存した減衰定数をもつ

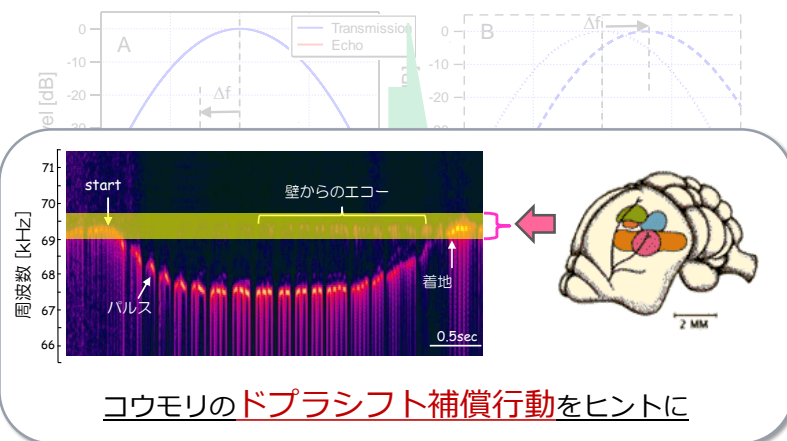
→エコーの中心周波数が低域側にシフト



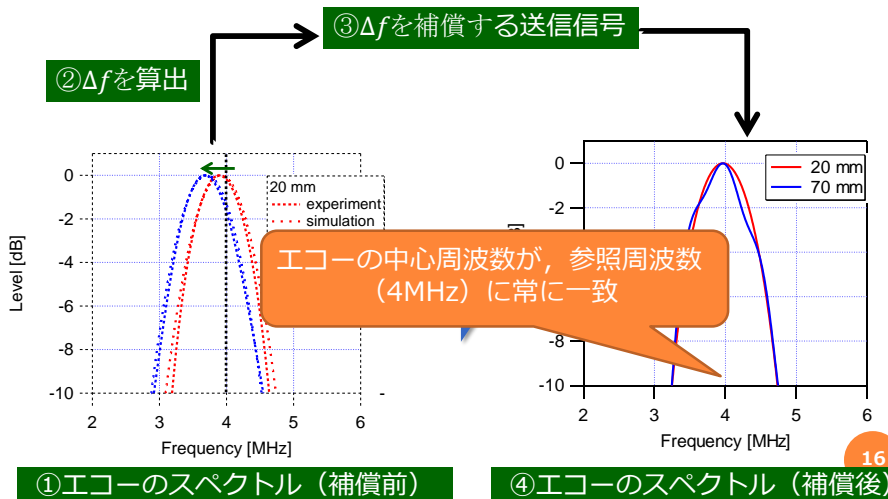
A/D変換時に対妨害波の信号対雑音比 (SNR) が低下

## 周波数補償アルゴリズム

エコーの中心周波数が参照周波数に一致するように、送信信号の周波数を補償.

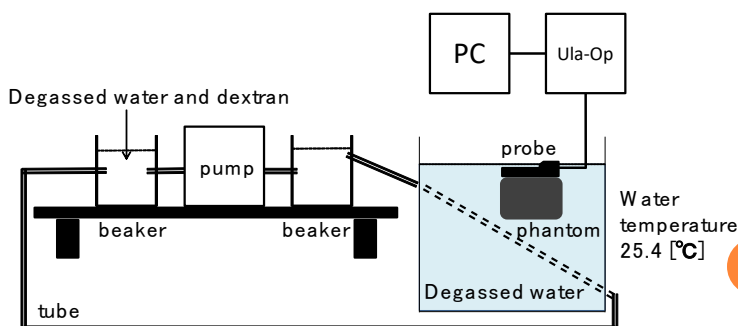


## 周波数補償アルゴリズム



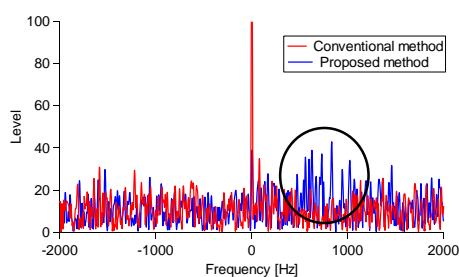
## ファントム実験による流速測定精度の検討

- ▼ probe : リニア型64素子, 4.6 MHz ( $f_c$ ), 95 % (帯域幅)
- ▼ phantom : 0.6 dB/cm/MHz
- ▼ 散乱体 : dextran (Sephadex®, GE Healthcare)
- ▼ 超音波診断装置 : Ula-Op (University of Florence)
- ▼ 流速 (定常流) の中心値 : 150 mm/s (ドブラ周波数 : 780 Hz)



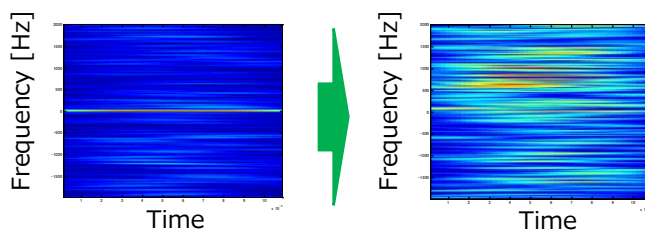
17

## 実験による流速測定精度の検討

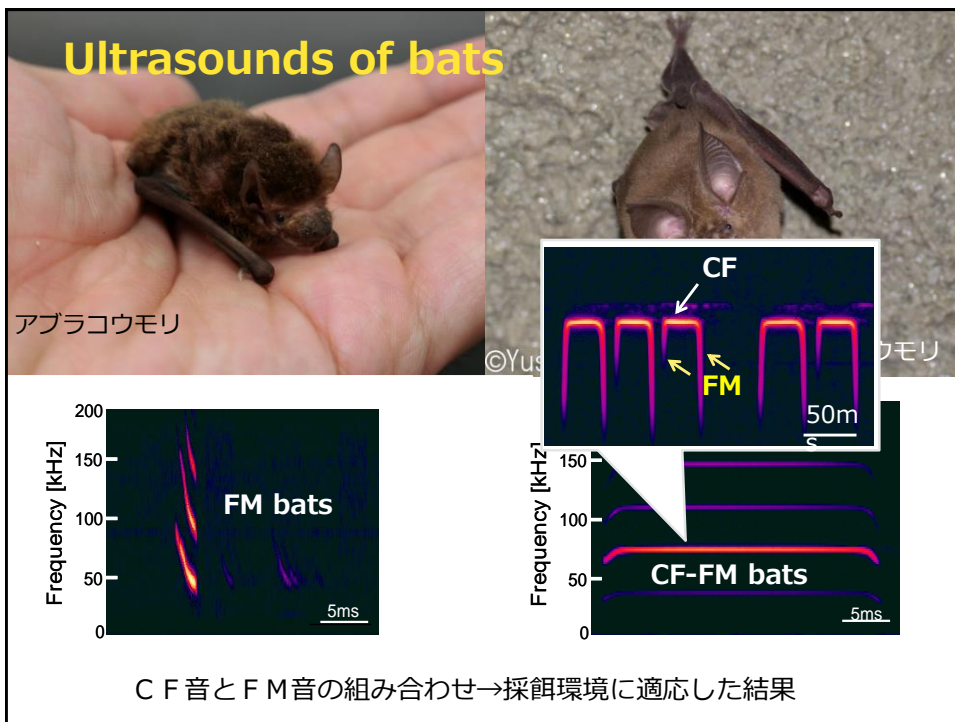


平均周波数 [Hz]

従来法	$-4.9 \times 10$
提案法	$6.4 \times 10^2$
理論値	$7.8 \times 10^2$



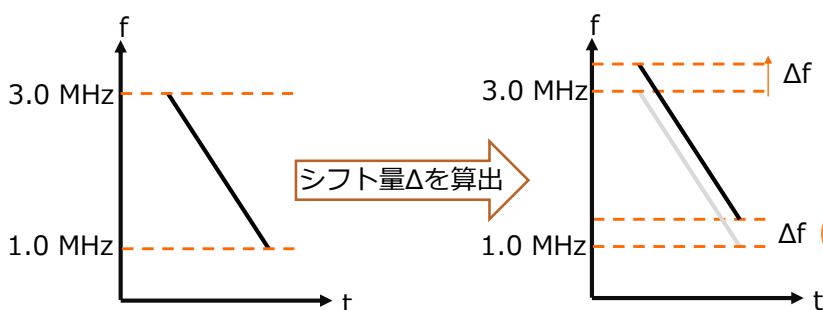
18



## FM信号を用いたドプラ周波数の計測

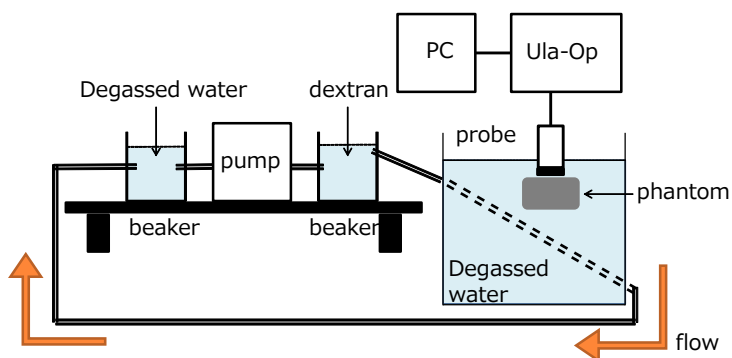


Ula-Op:  
Open platform designed  
※任意波形を用いた計測が可能

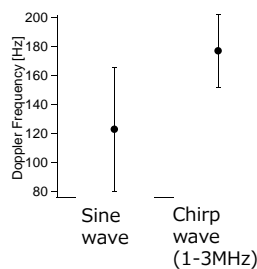
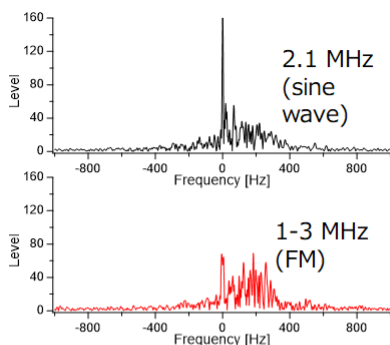


## 実験系

- **probe** : セクタ型64素子, 2.1 MHz ( $f_c$ ), 帯域幅 : 1.4 MHz ~ 4.0 MHz
- 生体模擬ファントム : 0.7 dB/cm/MHz (厚さ : 2.5 cm)
- 散乱体 : dextran (Sephadex®, GE Healthcare)
- 超音波診断装置 : Ula-Op (University of Florence)
- 流速のドプラ周波数 : 420 Hz



## FM信号を用いたドプラ周波数の計測

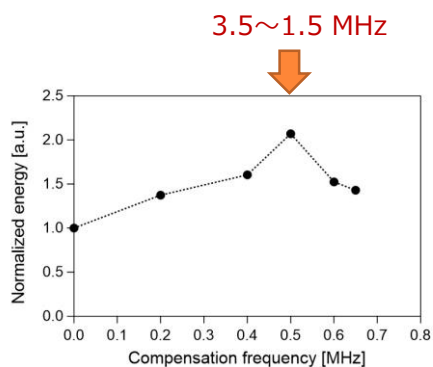
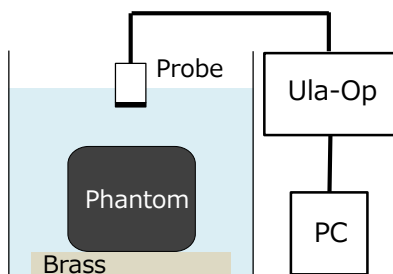


流速部からのエコーが空間的に弁別しやすくなり、  
ドプラ周波数の期待値↑

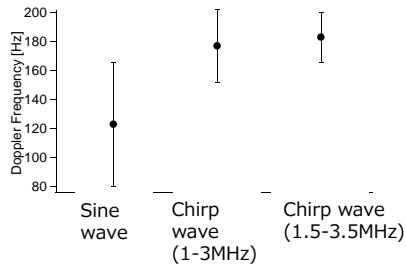
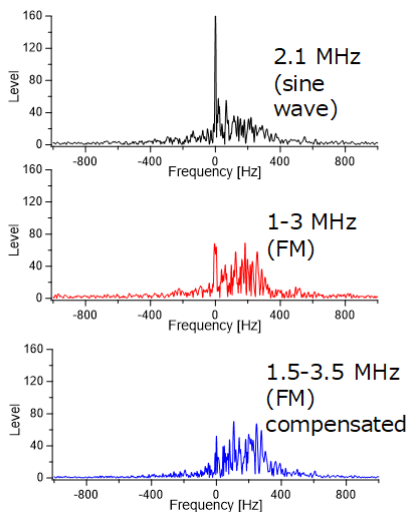
FM信号の利用によって  
24%のエネルギー増加

## 補償周波数の決定

- probe : セクタ型64素子, 2.1 MHz ( $f_c$ ), 帯域幅 : 1.4 MHz~4.0 MHz
- 生体模擬ファントム : 0.7 dB/cm/MHz(厚さ : 2.5 cm)
- 超音波診断装置 : Ula-Op (University of Florence)



## FM信号を用いたドプラ周波数の計測



流速部からのエコーが空間的に弁別しやすくなり、ドプラ周波数の期待値↑

周波数補償によって、さらに14%の増加

### テーマ3 :

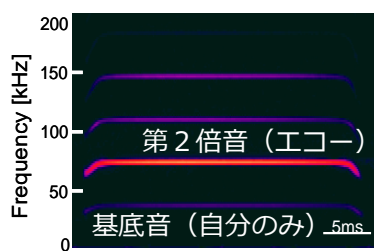
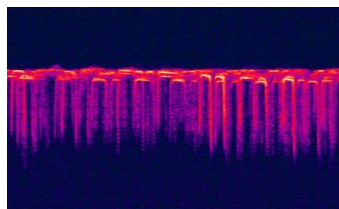
#### 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発



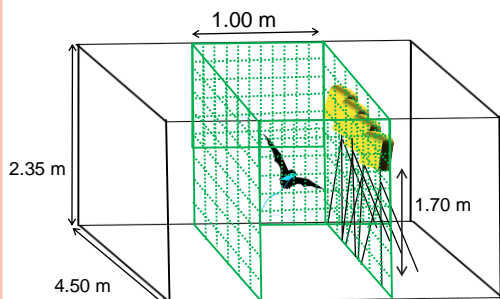
ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御に学ぶ



## ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御



## ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御

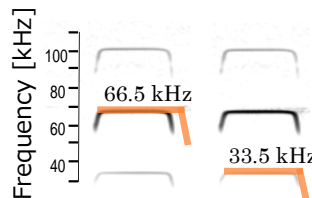
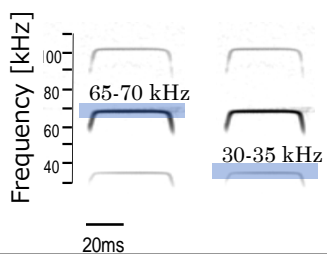


実験順

1. OFF (120 s)
2. CF 1 へのノイズ提示 (120 s)
3. CF 2 へのノイズ提示 (120 s)

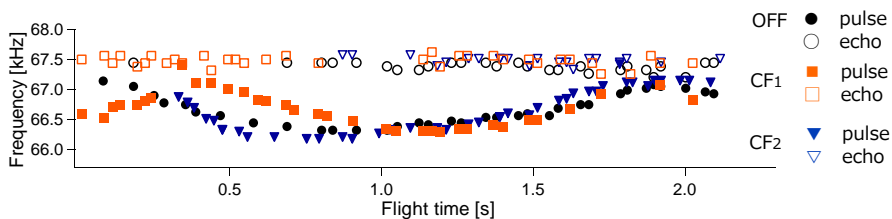
Band noise

CF-FM noise

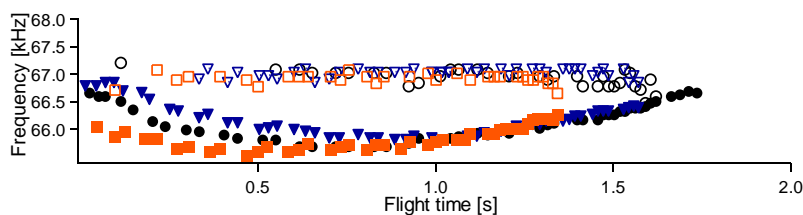


## ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御

### Band noise



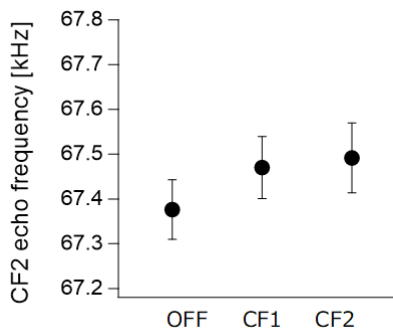
### CF-FM noise



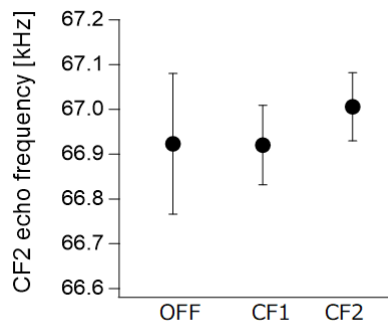
29

## ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御

### Band noise



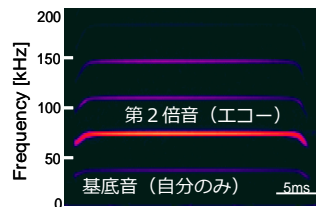
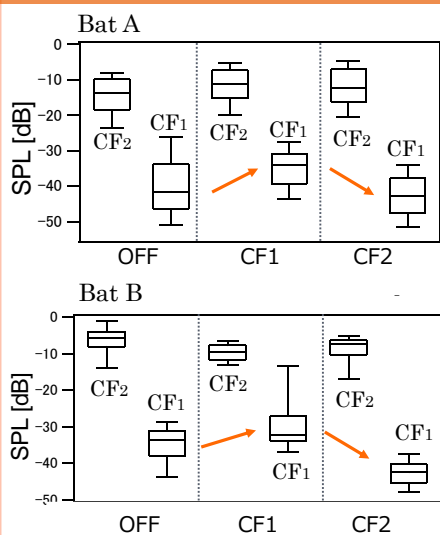
### CF-FM noise



ノイズ呈示環境下でもドップラーシフト補償行動が精度よく行われていた

## ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御

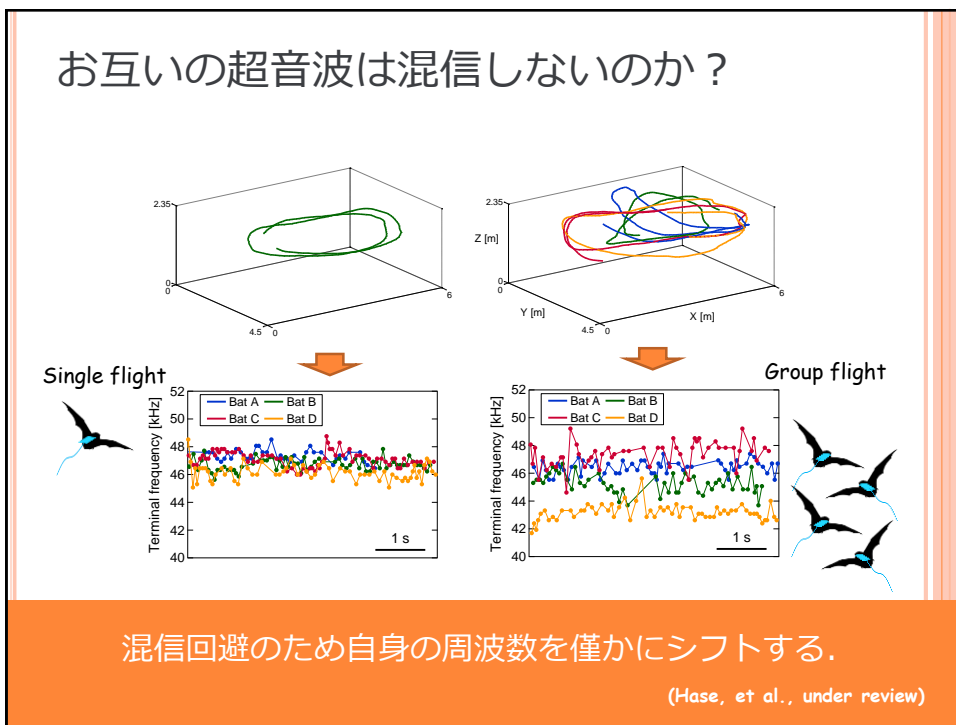
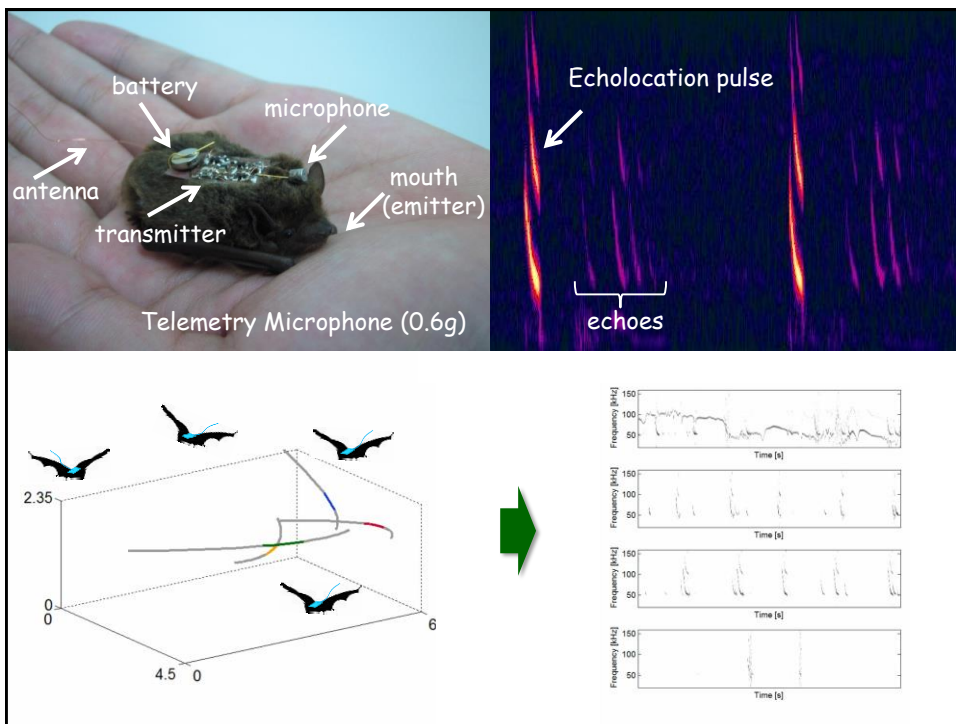
### CF-FM noise



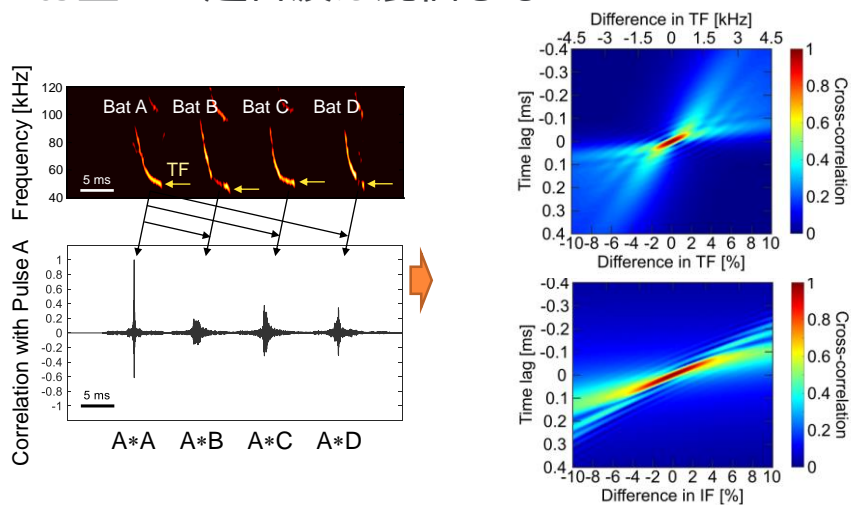
- CF1へのノイズ呈示  
CF1を強く放射  
→自身の声を聴きやすく
  - CF2へのノイズ呈示  
CF1を弱く放射  
→エコーを聴きやすく
- ↓
- CF1とCF2の音圧比を調整

なぜ、ぶつからないのか？



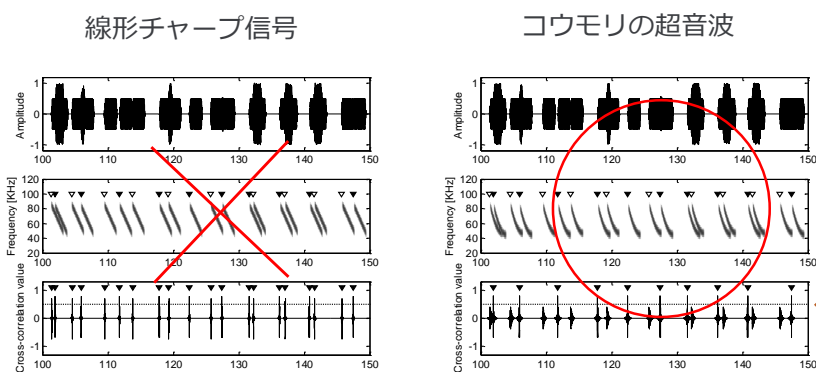


## お互いの超音波は混信しない



グループ飛行中、コウモリはお互いの信号の類似度を低下。  
TFの調整のみで効果的に類似度が低下する

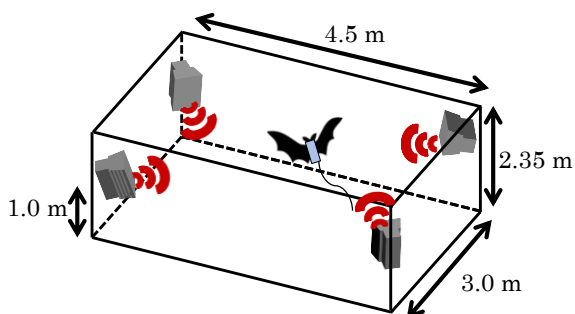
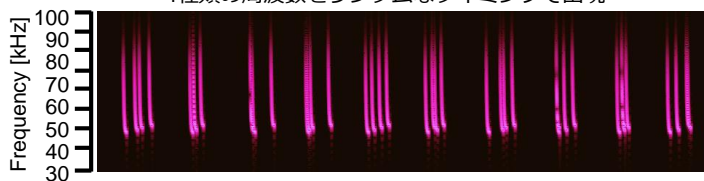
## お互いの超音波は混信しない



コウモリの超音波であれば、シンプルな相互相関処理で  
重畳した信号同士での分離が可能。

## プレイバック刺激による反応

4種類の周波数をランダムなタイミングで出現



Off1(10s)



On1

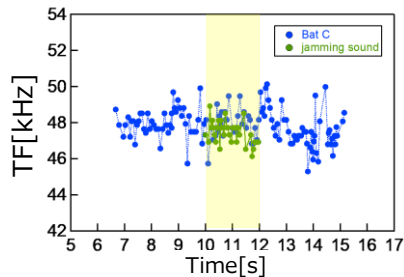
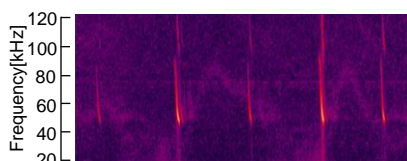
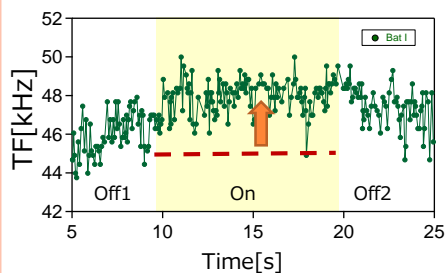
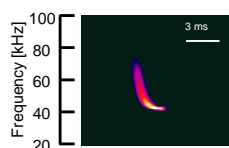


Off2(10s)

## コウモリの実音声に対する反応

FM人工音

飛行中のコウモリの実音声



周波数が重なっていても、実音声に対しては変化無し  
→コウモリの音声だけに含まれる音響的特徴がある可能性

テーマ3 :

生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発



超音波を含む音の情報処理に関する神経基盤の解明

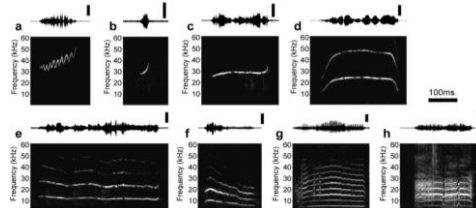
39

超音波コミュニケーション音に対する聴覚皮質の応答の計測

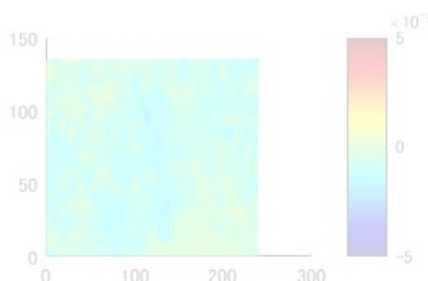


スナネズミ  
(*Meriones unguiculatus*)

小動物は超音波で会話している

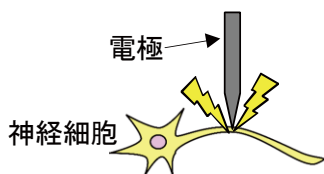


フラビン蛋白蛍光イメージングによる脳活動(代謝)の計測

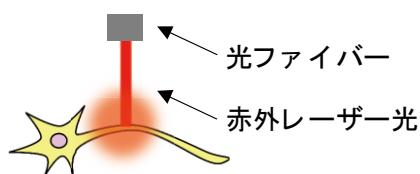


## 音の脳内情報処理機構：光で聴覚を生み出す

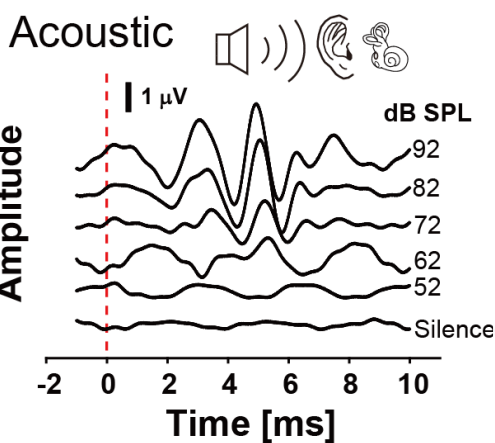
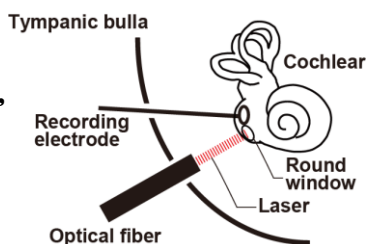
従来法：電気刺激



赤外線レーザー刺激



レーザーで神経に触れずに、  
(=手術等すること無く)  
神経を刺激し、聴覚を産み  
出す。



音を聞いている時の聴覚抹消  
の神経の応答 (ABR)

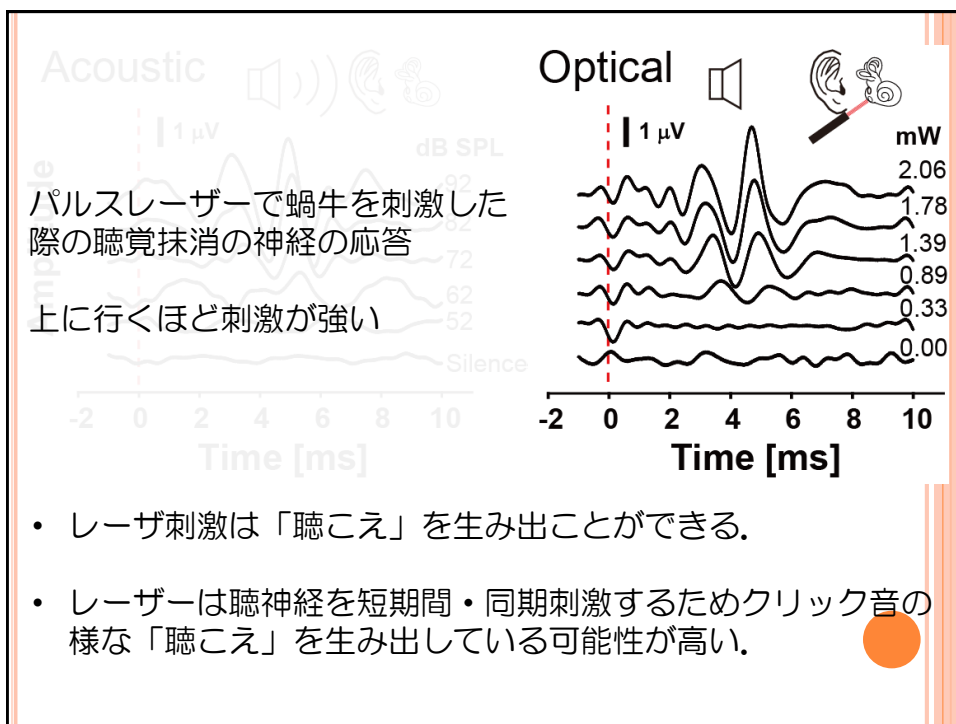
上に行くほど刺激音圧が高い



被験体







## まとめ

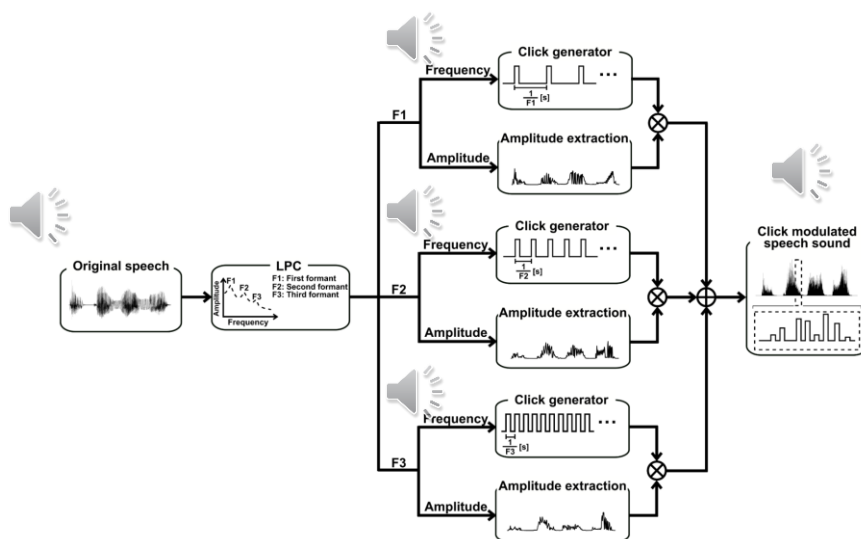
グループ3：  
生物ソナーの超音波利用の実態に学び、医療や工学分野への知見展開を目指す。

- 補償アルゴリズム  
簡易型で空間分解能の高い装置への応用展開に向けて、ドプラ計測の課題解決の一助となる可能性
- ノイズ環境下におけるコウモリの適応反応  
混信回避に求められる信号設計論。  
送信信号パラメータの柔軟性
- 音の脳内情報処理機構：光で聴覚を生み出す  
生体機能を利用した次世代補聴システムの開発

44

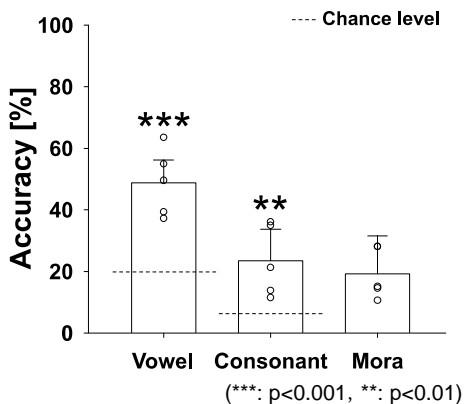
本研究は文科省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（平成25～29年度）ならびにJSTさきがけの補助を受けて実施した。

## レーザー（クリック列）による音声知覚の再建



原音声の振幅崩落とフォルマント周波数の情報を取り出して、  
赤外光レーザー人工内耳のシミュレーション音声を作成

## 赤外光レーザー人工内耳（クリック音列）による無意味音列の知覚



クリック列の組み合わせで音声知覚をある程度再建可能。

4モーラ（4文字）の無意味単語の知覚では、チャンスレベルより有意に正答率が高かった。

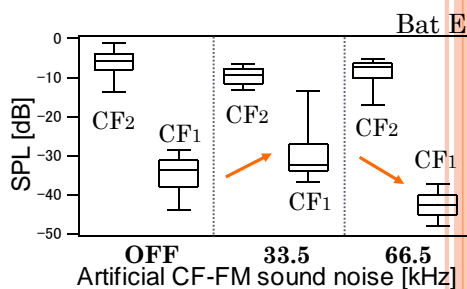
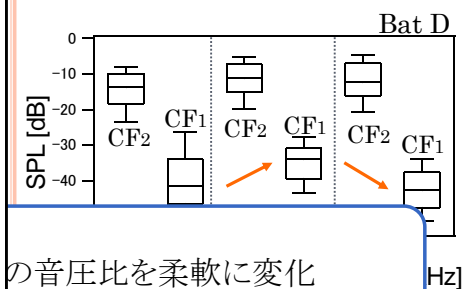
47

レーザーを刺激に用いた非侵襲人工内耳を開発可能

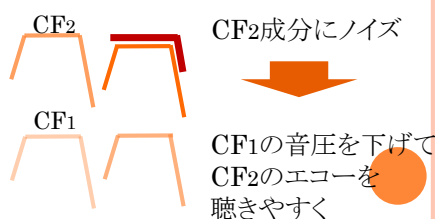
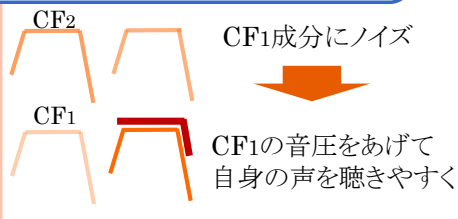
## results & discussion

CF-FM noise

パルス音圧



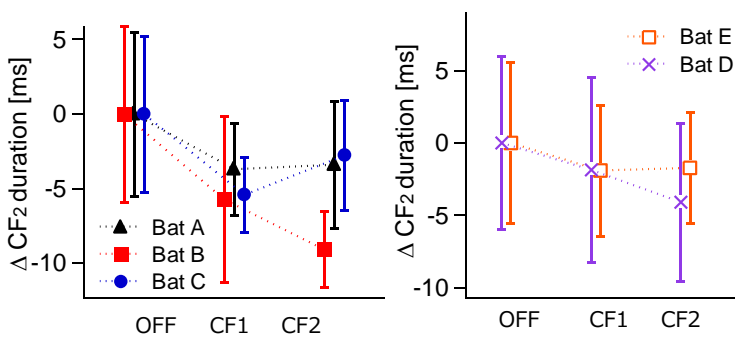
の音圧比を柔軟に変化 [Hz]



## ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御

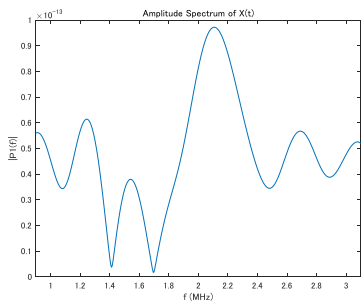
Band noise

CF-FM noise



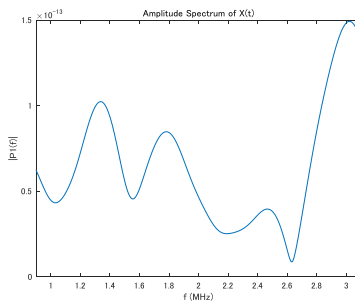
ノイズ呈示環境下では、信号長を短く

## エコースペクトルの積分値で比較



Sin wave

積分値  
0.061129



FM wave

積分値  
0.062515



### 3.5. テーマ4 生体組織の硬さ測定精度の向上

#### 3.5.1 骨組織の硬さ測定精度の向上

同志社大学大学院理工学研究科・松川真美,

同志社大学大学院理工学研究科博士前期課程・高野幸樹, Leslie Bustamante, 坂田祥  
崇

同志社大学大学院生命医科学研究科博士前期課程・森 駿貴, 中西翔子, 川瀬麻実

国立明石工業高等専門学校・細川 篤

神戸市立工業高等専門学校・長谷芳樹

#### (1) 今年度の研究計画の概要

骨の微細構造や組成が骨の超音波伝搬特性に及ぼす影響を検討する。特に、長崎大学医学部との共同研究により、HR pQCT で測定される in vivo ヒト橈骨の 3D CT 画像を用いて、音波伝搬の状況を可視化する。その際には、骨の不均一性にも十分留意する。27 年度以前の実験結果も加味し、橈骨を対象に圧電の寄与も考慮して、超音波伝搬の全体像を明らかにする。信号処理手法開発や骨の圧電性検討については、国内、海外の研究者との情報交換・意見交換も積極的に進める。

#### (2) 研究成果

##### 1) ヒト橈骨 CT データによる音波伝搬解析

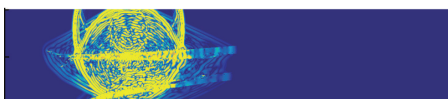
長崎大学医学部との共同研究を開始し、同志社大学と長崎大学の両大学で倫理審査委員会に申請したうえで、晒し骨の HR pQCT 画像 15 枚を撮影した。撮影範囲は橈骨遠位部から 15cm 程度である。臨床では、腕のわずかな動きなどで、広範囲の測定が難しいが、医学教育用に保存した骨を利用したため、正確な画像が取得できた。

前年度までの研究成果を応用し、この HR pQCT 画像を用いて、橈骨皮質骨を伝搬する超音波のシミュレーションを試みた。シミュレーション結果の一例を図 1 に示す。シミュレーション領

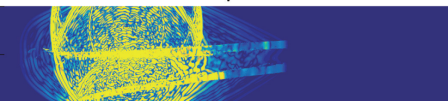
送波センサ(骨表面から0.67 mmの位置に設置)



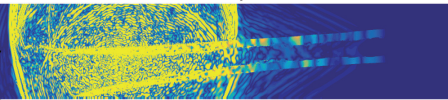
今回用いた骨モデル



12.4 $\mu$ s



16.6 $\mu$ s



24.8 $\mu$ s

1 MHzの  
正弦波1波 × ハニング窓

水中	縦波音速 : 1500 m/s 密度 : 1000 kg/m <sup>3</sup>
骨軸方向	縦波音速 : 4253 m/s 横波音速 : 2142 m/s
円周(半径)方向	縦波音速 : 3466 m/s 横波音速 : 1746 m/s
骨	密度 : 2000 kg/m <sup>3</sup>
センサ	1 mm 4 mm

図 1 ヒト橈骨 CT データを用いた音波伝搬

FDTD シミュレーション

域の制限のため、骨表面からわずかに離れた点からの音波送波を設定し、3次元 FDTD 法で音波伝搬シミュレーションを行った。

なお、これまでのウシ骨のシミュレーション結果から、骨の弾性的性質の不均一性や異方性は、音波伝搬波形や音速にわずかに影響を与えるが、伝搬状況の全体像にはあまり影響を与えない。そこで今回は、均一、等方の弾性モデルで検討を行った。シミュレーションの条件の詳細を図 1 に示す。図からわかるように、縦波、横波、骨表面からの漏えい波が明確に観測された。また、このように実際のヒト骨は、これまで模擬的に用いていたウシ骨などと比較して、皮質骨厚が 1-2 mm と薄い。このような骨中を伝搬する音波のモードについて、今後詳細に検討する必要がある。

## 2) 超音波による海綿骨評価と骨の圧電性

海綿骨評価については、これまでの 2 波伝搬現象に加えて、踵骨の既存装置の応用技術として音波の散乱現象の解析を始めた。ウシ大腿骨海綿骨試料を用い、海綿骨の配向方向を X 線 CT で解析し、配向に対して音波の伝搬方向を様々に変化させながら、前方散乱や後方散乱の計測を行った。配向に垂直に伝搬する音波の後方散乱は大きく観測されたが、その他の方向の音波伝搬では、海綿骨骨量との関連は見られず、評価手法としては 2 波伝搬現象より劣ることを確認した。また海綿骨の圧電性についても確認した。今後は海綿骨・皮質骨それぞれについて、弾性、異方性、不均一性、圧電性など様々なファクターを考慮して検討を進める予定である。

## (3) 自己評価

### A 期待通りの成果があった

日本で 1 台しか稼働していない HR pQCT 装置を用いて、比較的広い範囲の橈骨画像の取得に成功したことは非常に大きい意味がある。今後は、このデータを用いて、複雑な形状の橈骨皮質骨の音波伝搬現象をシミュレーションで解析し、臨床計測に生かしていく予定である。また、海綿骨についてはこれまで行っていなかった散乱現象に着目し、その概要を把握した。これまで我々のグループが先導的に研究を進めてきた 2 波現象と比して、計測で得られる情報量は少ないことがわかったが、現在日本国内で 8000 台以上稼働している踵骨装置にそのまま組み込み可能な技術であり、今後はより適切な散乱パラメータの検討も有用と考える。また、海綿骨に圧電性が確認されたのは、世界でも初めてであり、骨の物性解明に向けて大きな一歩となった。

## (5) 成果発表など

論文

- [1] S. Mori, T. Makino, D. Koyama, S. Takayanagi, T. Yanagitani, M. Matsukawa, Ultrasonically induced electrical potentials in demineralized bovine cortical bone, AIP Advances, Accepted.
- [2] K. Hirata, T. Kubota, D. Koyama, S. Takayanagi, M. Matsukawa, Fabrication of oriented hydroxyapatite film by RF magnetron sputtering, AIP Advances, Vol. 7, art.no. 085219, 2017.
- [3] K. Takano, Y. Nagatani, M. Matsukawa, Simulation study of axial ultrasound transmission in heterogeneous cortical bone model, Jpn. J. Appl. Phys., Vol. 56, No. 7S1, art.no. 07JF29, 2017.
- [4] S. Matsukawa, T. Makino, S. Mori, D. Koyama, S. Takayanagi, K. Mizuno, T. Yanagitani, M. Matsukawa, Effect of anisotropy on stress-induced electrical potentials in bovine bone using ultrasound irradiation, Appl. Phys. Lett., Vol. 110, No. 14, art. no.143701, 2017.
- [5] A. Hosokawa, Observations of experimental and numerical waveforms of piezoelectric signals generated in bovine cancellous bone by ultrasound waves, Jpn. J. Appl. Phys., Accepted.
- [6] A. Hosokawa, Structural dependence of piezoelectric signal in cancellous bone at an ultrasound frequency, Proc. Mtgs. Acoust. Vol. 32, 32, 020001, 2017.
- [7] A. Hosokawa, Investigation of piezoelectric anisotropy of bovine cortical bone at an ultrasound frequency by coupling an experiment and a simulation, J. Acoust. Soc. Am., Vol. 142, No. 2, pp. EL184-EL189, 2017.

#### Review

- [8] 松川真美, QUS による骨質評価, CLINICAL CALCIUM, Vol. 27, No. 8, pp. 1113-1120, 2017.

#### 国際学会発表

- [9] S. Mori, M. Kuraoka, T. Makino, Y. Sakata, M. Matsukawa, Induced electric potential in bone by low intensity ultrasound irradiation, 2017 International Congress on Ultrasonics, Hawaii, USA (2017.12)
- [10] [Invited] M. Matsukawa, I. Mano, Y. Yoneda, K. Horii, S. Umemura, E. Ozaki, In vivo radius bone evaluation in their teens by two longitudinal wave propagation, 174th Meeting of the Acoustical Society of America, New Orleans, USA (2017.12)
- [11] [Invited] H. Taki, Y. Nagatani, M. Matsukawa, S. Izumi, Two ultrasound longitudinal in cancellous bone acquired using a fast decomposition method with a phase rotation

- parameter for bone quality assessment, 174th Meeting of the Acoustical Society of America, New Orleans, USA (2017.12)
- [12] Y. Sakata, S. Mori, M. Kawase, M. Matsukawa, Application of laser ultrasound technique to evaluate wave velocity in bovine meniscus, 174th Meeting of the Acoustical Society of America, New Orleans, USA (2017.12)
- [13] M. Matsukawa, I. Mano, K. Horii, Y. Yoneda, S. Umemura, E. Ozaki, In vivo radius bone evaluation of teenagers by modified two wave ultrasound apparatus, 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium, Washington DC, USA (2017.9)
- [14] S. Nakanishi, Y. Kinoshita, M. Matsukawa, Effect of medullary cavity on the two wave phenomenon in the distal part of long bone, 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium, Washington DC, USA (2017.9)
- [15] M. Kawase, M. Matsukawa, H. Hayashi, Y. Shibagaki, M. Kawabe, Measurement of longitudinal wave velocity in articular cartilage by micro Brillouin scattering, 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium, Washington DC, USA (2017.9)
- [16] T. Kubota, K. Hirata, K. Mori, S. Tokuda, D. Koyama, M. Matsukawa, Fabrication of oriented hydroxyapatite film by RF magnetron sputtering, IBDW/ESUCB (2017.6)
- [17] T. Makino, K. Takano, T. Kubota, S. Matsukawa, S. Takayanagi, T. Yanagitani, M. Matsukawa, Ultrasonically induced electrical potentials in bovine cortical bone, IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)
- [18] Y. Nagatani, I. Mano, M. Matsukawa, K. Takano, K. Chiba, A real-size FDTD simulation of ultrasound propagation inside human radius, IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)
- [19] K. Takano, Y. Nagatani, M. Matsukawa, Simulation study on axial ultrasound propagation in cortical bone model - effects of shape and heterogeneity - , IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)
- [20] A. Hosokawa, Structural dependence of piezoelectric signal in cancellous bone at an ultrasound frequency, 2017 International Congress on Ultrasonics, Hawaii, USA (2017.12)
- [21] A. Hosokawa, Estimation of piezoelectric sensitivity at an ultrasound frequency in bovine cancellous bone, IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)

#### 国内学会

- [22] L. V. Bustamante, K. Takano, M. Matsukawa, Experimental evaluation for the shear axial transmission wave in in vivo bone, 第 65 回応用物理学会春季学術講演会 (2018.3)



- [23] 高野幸樹, 佐伯誠哉, 長谷芳樹, 松川真美, 時間反転波を用いた皮質骨中の超音波伝搬制御, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [24] 中西翔子, 村島和, 澤田紘一, 松川真美, 超音波散乱測定による海綿骨の異方性評価, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [25] 川瀬麻実, 安井寛和, 村島和, 葛原由紀, 池川雅哉, 松川真美, ラット糖尿病モデルの骨中音速評価 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [26] 牧野大輝, 森駿貴, 中西翔子, 小山大介, 高柳真司, 松川真美, MHz 域における皮質骨の逆圧電効果の実験的検討, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [27] 瀧宏文, 長谷芳樹, 松川真美, 出江紳一, 適応型ビームフォーミングを用いた高速分析法による海綿骨中の超音波 2 波伝搬 現象解析, 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [28] 高野幸樹, 佐伯誠哉, 長谷芳樹, 松川真美, 皮質骨中を伝搬する超音波の集束 - FDTD によるシミュレーション, 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [29] 牧野大輝, 高野幸樹, 中西翔子, 小山大介, 高柳真司, 柳谷隆彦, 松川真美, 横波超音波照射下における皮質骨中誘発電位の検討 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [30] [招待講演] 松川真美, MHz 域における骨の圧電性 - 超音波による骨の物性研究, 公益社団法人日本セラミックス協会第 30 回秋季シンポジウム (2017.9)
- [31] 村島和, 中西翔子, 松川真美, 糖化した海面骨が超音波二波伝搬現象に与える影響, 日本音響学会 2017 年秋季研究発表会 (2017.9)
- [32] 中西翔子, ラングトン クリスチャン, 松川真美, 固液共存媒質中の超音波の位相干渉 - 簡単なモデルにおける音線法および理論解析と実験データの比較 -, 日本音響学会 2017 年秋季研究発表会 (2017.9)
- [33] 牧野大輝, 高野幸樹, 中西翔子, 松川沙弥果, 高柳真司, 柳谷隆彦, 松川真美, 横波超音波照射下における皮質骨の誘発電位の検討, 第 37 回日本骨形態計測学会 (2017.6)
- [34] 村島和, 中西翔子, 上田涼平, 松川真美, 海綿骨の糖化による超音波音速の変化, 第 37 回日本骨形態計測学会 (2017.6)
- [35] [招待講演] 松川真美, 眞野功, 超音波による骨の計測と診断, 第 37 回日本骨形態計測学会 (2017.6)

- [36] [招待講演] 松川真美, 超音波法による骨計測, 日本超音波医学会第 90 回学術集会 (2017.5)
- [37] 壁下育弥, 細川篤, 海綿骨を用いた超音波センサの電極に関する検討, 2018 年電子情報通信学会総合大会 (2018.3)
- [38] 細川篤, 超音波によって海綿骨で発生する圧電信号の実験的・数値的観測, 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)

### 3.5.2 Shear wave Elastography における符号化 push pulse 照射法

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻・椎名 毅

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 修士課程 2 回生 ・高山 裕成

同 修士課程 1 回生 ・藤井 志桜里

同 修士課程 1 回生 ・松本 拓也

同 修士課程 1 回生 ・下野 剛拓

京都大学医学部人間健康科学科 4 回生 ・浅田 恭輔

同 4 回生 ・高岡 駿斗

同 4 回生 ・仲尾 勇輝

同 4 回生 ・三宅 架偉

#### (1) 今年度の研究計画の概要

Shear wave Elastography は, push pulse の音響放射力により体内に剪断波を生じさせ, その伝搬速度を計測することにより組織の弾性率を定量的に評価する手法として臨床に用いられている. 剪断波速度の測定精度を高めるには, 剪断波生成の push pulse の振幅を大きくすることや, パルス幅を広くするなど挙げられるがハードウェアの限界や安全規格上の制限がある. また push pulse の照射回数を増やし, 受信信号を加算平均する方法も考えられるが, これは計測時間がかかるという問題点がある. これらの課題を解決する方法として, 符号化 push pulse 照射法を考案した. これは, push pulse の照射系列を符号化することで, 少ない照射回数でも高 SNR 画像の再構成を可能とするものである. また, 複数点からの剪断波を計測する場合においても, 直交する複数の符号を用いた符号化 push pulse を同時照射することで, 計測時間を短くする方法を提案し, ファントム実験によって確かめた.

#### (2) 研究成果

##### Push pulse の符号化とパルス圧縮による高 SNR 画像構成法の実証<sup>2)</sup>

従来の SWE 法では push pulse を照射して shear wave を発生させ, 伝搬するせん断波の様子を, 計測パルス(imaging pulse)を複数回照射して観察する. これに対し, 符号化 push pulse 法では, 符号化した系列での push pulse と imaging pulse を交互に照射して, せん断波の変位を符号化することで, 得られた受信信号の復号によりパルス圧縮を行い単一の大振幅の push pulse の照射に相当する効果を得る.

表 1 に示す条件で実験システムを構築し，ファントム実験により，従来法と Push pulse 法（128bit Golay Code<sup>1)</sup>（GC））と比較した．その結果，符号化法は従来法を 128 回平均した場合と同程度の高い SNR が得られた．計測時間は 128bit GC が 0.28(s) で 128 回平均が 2.56(s) となり 128bit GC の方が短かった．これから，符号化 push pulse 法では，低音圧でも従来法より高速で高 SNR が得られることが検証された．

表 1 実験システム

PRF	2500Hz
撮像枚数	50 枚
素子数	128 個
素子間隔	0.3mm
中心周波数	5MHz

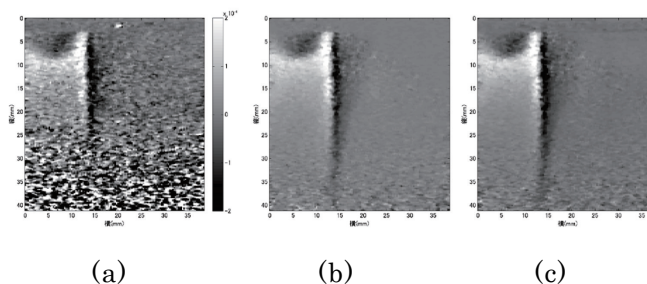


図 1 加振開始から 4ms 後の shear wave

### 同時照射法についての実験<sup>3)</sup>

Shear wave は伝搬により減衰するため，広範囲を計測するには，複数箇所での push pulse を照射する必要がある．この際，複数の push pulse で生じた，shear wave が干渉しないように，時間を空けて照射するため，計測時間が長くなる問題があった．

そこで，符号化した複数の push pulse を同時照射し，受信信号を復号化により分離することで，複数回に分けて照射する場合よりも計測時間を短くする方法を考える．

図 2(a) に示すように，弾性ファントムに対してプローブの右端と左端に push pulse を照射することで剪断波を生成する．この際，符号化を施さない場合は，左右で発生した shear wave は重なり合った状態で観察され，それぞれの剪断波の伝搬の測定は困難である．一方，32bit 直交 Golay Code を用いて符号化した push pulse を同時照射した場合は，同様に (b) のように左右の shear wave が重なるが，それぞれの符号で復号化することで (c)，(d) のように左右から発生した shear wave が分離できていることが確認された．

また、計測時間と SNR は表 2 に示すようになった。これから、同等の SNR のものとして、計測時間は、2 回に分けて符号化計測をした場合と比較して半分となり、32 回平均の場合と比較して約 10% と大幅に向上することが分かる。

これらの分離された剪弾波から弾性率分布を求めた結果を図 3 に示す。これから、単 1 照射では SNR が低いため十分な画質が得られていないが、32 回照射の加算平均では内包物の形状が明瞭に表示されている。符号化 push pulse による同時照射法でも同様の画質が得られていることが分かる

以上から、同時照射法の実験では同時照射した shear wave をそれぞれの箇所でも照射したものと分離でき通常の符号化より更に計測時間を短縮できることが実証された。

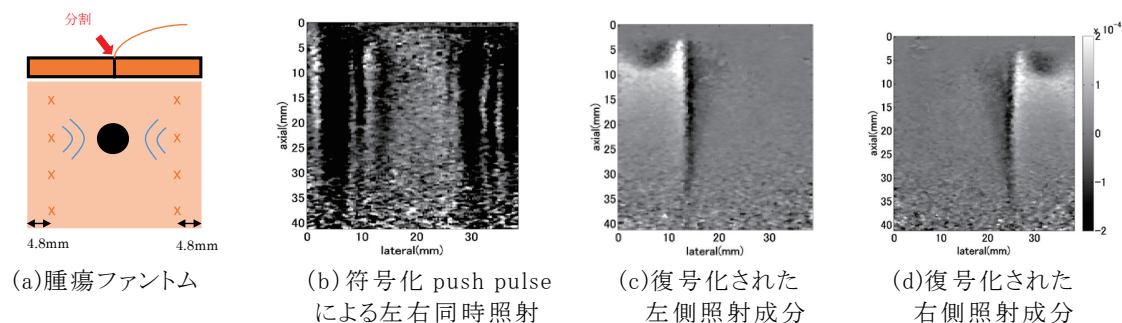


図 2 同時照射法における加算開始から 4ms 後の shear wave

表 2 計測時間と SNR の比較

	計測時間	SNR
32-bit Orthogonal Golay Code	0.129 sec	14.5 dB
32-bit Golay Code	0.258 sec	14.9 dB

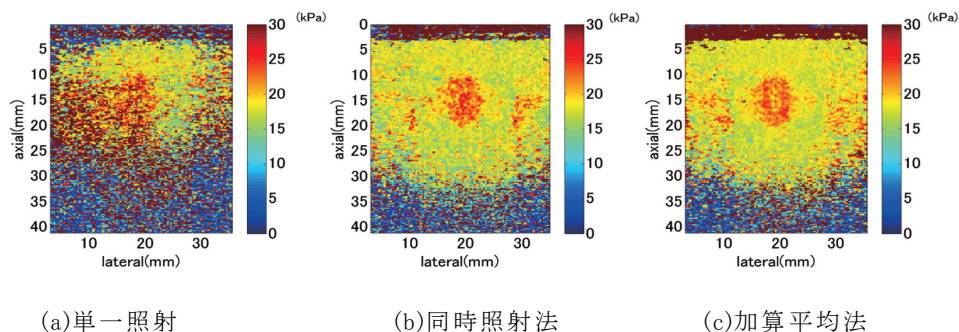


図 3 再構成した腫瘍ファントムの弾性率分布の比較

### (3) 自己評価

A+ 期待以上の成果があった

符号化 push pulse 法の理論的な解析とともに、実際の超音波診断用のプローブを用いて shear wave の計測と画像化が可能なシステムとして構築した。また、それを用いたファントム実験により、パルス圧縮による低音圧でも高 SN が画像再構成や、同時照射による高速化が可能なことを検証することで、今後、診断用装置として実用化が可能なことを実証することができた。

### (5) 成果発表など

#### 学会発表

(国際会議例)

- [1] T. Matsumoto, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, and T. Shiina, “Experimental validation of simultaneous excitation of orthogonal coded push pulses for fast shear wave elastography,” Proc. of 2017 IEEE Int. Ultrason. Symp., 2017. DOI: 10.1109/ULTSYM.2017.8092921
- [2] S. Fujii, M. Yamakawa, K. Kondo, T. Namita, M. Kudo, T. Shiina, “Evaluation of shear wave dispersion caused by fibrous structure and tissue viscosity using hepatic fibrosis progression and histological models,” Proc. of 2017 IEEE Int. Ultrason. Symp., 2017, DOI: 10.1109/ULTSYM.2017.8092713
- [3] Y. Takayama, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, T. Shiina, “ Quantitative elasticity imaging by shear wave speed evaluation using inverse filtering,” Proc. Sympo. Ultrason. Electron. 38, paper 3J1-1, 2017 年 10 月.

- [4] 椎名 毅, “Shear wave で軟組織の何をどう測るのか?,” 超音波医学, 44(Suppl.) p. S175, 2017 年 4 月.
- [5] 松本 拓也, 近藤 健悟, 浪田 健, 山川 誠, 椎名 毅, “Shear wave Elastography における直交符号化 push pulse の同時照射の実験的検討,” 超音波医学, 44(Suppl.) p. S454, 2017 年 4 月.
- [6] 藤井 志桜里, 近藤 健悟, 浪田 健, 山川 誠, 椎名 毅, “慢性肝炎の組織構造変化が粘弾性評価に及ぼす影響,” 超音波医学, 44(Suppl.), p. S454, 2017 年 4 月.

#### 招待講演

- [7] T.Shiina, “WFUMB Guidelines for Clinical Use of Ultrasound Elastography - Basic Principles and Terminology” WFUMB 2017, Taipei, 2017.10.15
- [8] M.Yamakawa, S. Fujii, T.Shiina “Evaluation of Shear Wave Dispersion Caused by Liver Fibrous Structure Using Hepatic Fibrosis Progression Model,” WFUMB 2017, Taipei, 2017.10.16.

#### 受賞

- [9] 平成 29 年度 中谷賞大賞受賞 「組織性状・機能情報の新規イメージング技術の先駆的研究と超音波エラストグラフィの開発」 2018. 2. 16.

#### (6) 参考文献・引用

- [1] R. Y. Chiao and L. J. Thomas, “Synthetic transmit aperture imaging using orthogonal Golay coded excitation,” Proc. IEEE Ultrason. Symp., vol. 2, pp. 1677–1680, October 2000.
- [2] K. Kondo, M. Yamakawa, and T. Shiina, “Coded Excitation Scheme for Acoustic Radiation Push pulse Compression,” Proc. IEEE Ultrason. Symp., pp. 341–343, July 2013.
- [3] T. Matsumoto, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, and T. Shiina, “Experimental validation of simultaneous excitation of orthogonal coded push pulses for fast shear wave elastography,” Proc. of IEEE Ultrason. Symp., 2017.

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援形成事業  
超音波を基軸とした新たな医療技術開発の拠点形成  
2017年度 研究成果公開シンポジウム  
2018年3月4日

## テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の 向上

Shear wave を用いた軟組織の硬さ計測の精度向上  
と

診断応用に関する研究

椎 名 毅

京都大学 大学院医学研究科 人間健康科学系専攻

同志社大学超音波医研究センター

## テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の向上

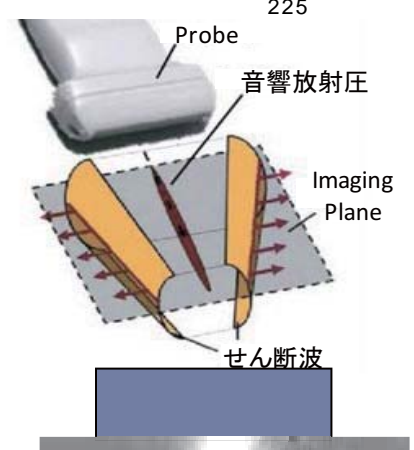
---

Shear wave を用いた軟組織の硬さ計測の精度向上と  
診断応用に関する研究

1. Shear waveの仮想集束による組織弾性評価法
2. Shear wave を用いた動脈壁の弾性率評価の高精度化
3. Shear wave elastographyにおける符号化push pulse法の開発



# 背景 : Shear Wave Elastography



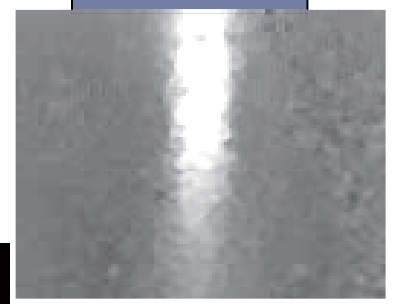
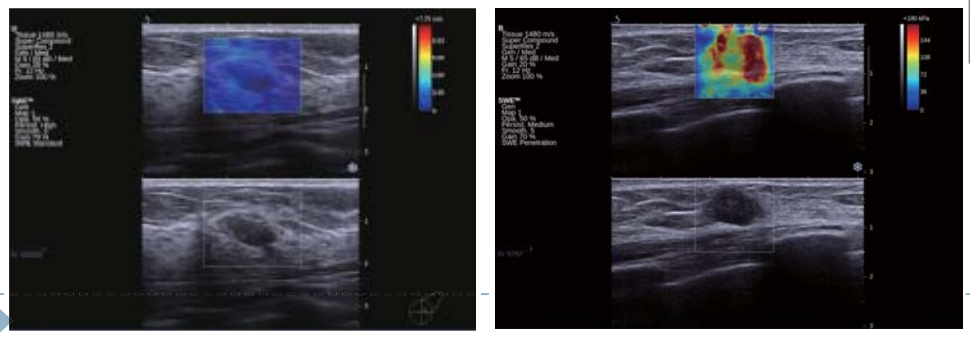
音響放射圧(Acoustic Radiation Force, ARF)によって生成されたせん断波の伝搬速度( $C_s$ )からヤング率( $E$ )が求められる

$$E = 3\rho C_s^2 \text{ [kPa]} \quad (\rho \text{ は密度})$$

👉 **せん断波速度( $C_s$ )の推定法が重要なポイント**

良性腫瘍

乳がん腫瘍



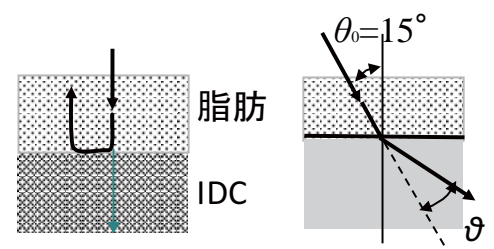
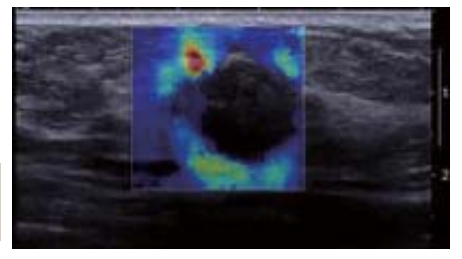
# 背景 Shear waveの反射、屈折の影響

・縦波の音速は、軟組織では、1500 m/s 前後(1450~1600)であるが、shear wave (横波)では、組織間で 1~10 m/s と大きく異なる。

	SW音速* (m/s)	ヤング率* (kPa)
脂肪	1.04	3.25±0.91
乳腺	1.04	3.24±0.61
Fibroadenoma	1.46	6.41±2.86
IDC	3.76	42.52±12.47

\* Samani et al. Phys. Med. Biol. 2007

反射、屈折が原因となるアーチファクトが生じやすい



	反射	屈折
縦波	5%	2°
Shear wave (横波)	56 %	55°

Shear waveが、反射、屈折ともに大きい  
縦波の音速は、脂肪1450m/s, IDC 1600 m/sとし、また、密度 $\rho=1\text{g/cm}^3$ として算出。

## テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の向上

### Shear wave を用いた軟組織の硬さ計測の精度向上と 診断応用に関する研究

1. Shear waveの仮想集束による組織弾性評価法
2. Shear wave を用いた動脈壁の弾性率評価の高精度化
3. Shear wave elastographyにおける符号化push pulse法の開発

5

## Shear waveの仮想集束による組織弾性評価法

— 多点でshear waveを発生させ、計算機上で仮想的に集束

(受動的) 拍動などの生じたshear wave  
⇒ Time Reversalの方法で集束

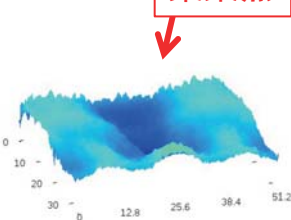
(能動的) 多点でのshear wave 励起  
⇒ 逆フィルタにより集束

- 様々な向きに伝搬する剪断波を観測  
計算機上で“**仮想的に集束**”させる。
  - 十分に集束(回折限界)したとき、スポットサイズは  
半値幅 =  $\lambda / 2$
  - **波長を求め、 $v = f\lambda$ より剪断波の速度を推定**



観測した剪断波  
(粒子速度)

集束点



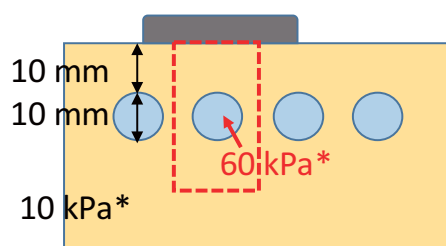
中心点へのTime-Reversal

Shear waveの伝搬方法  
を規定しない



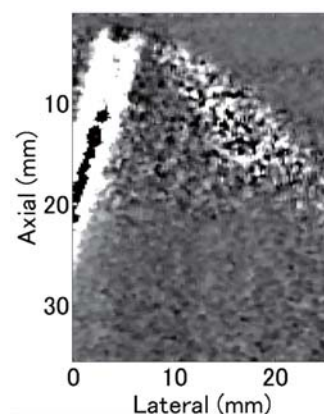
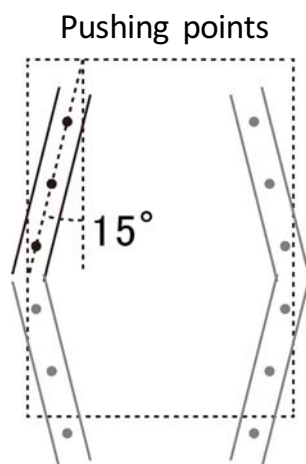
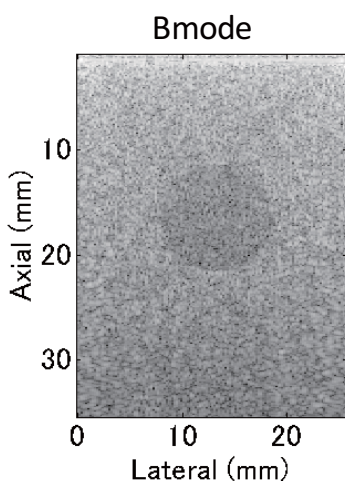
反射・屈折がある状況下でも  
アーチファクトを生じにくい

# 実験条件



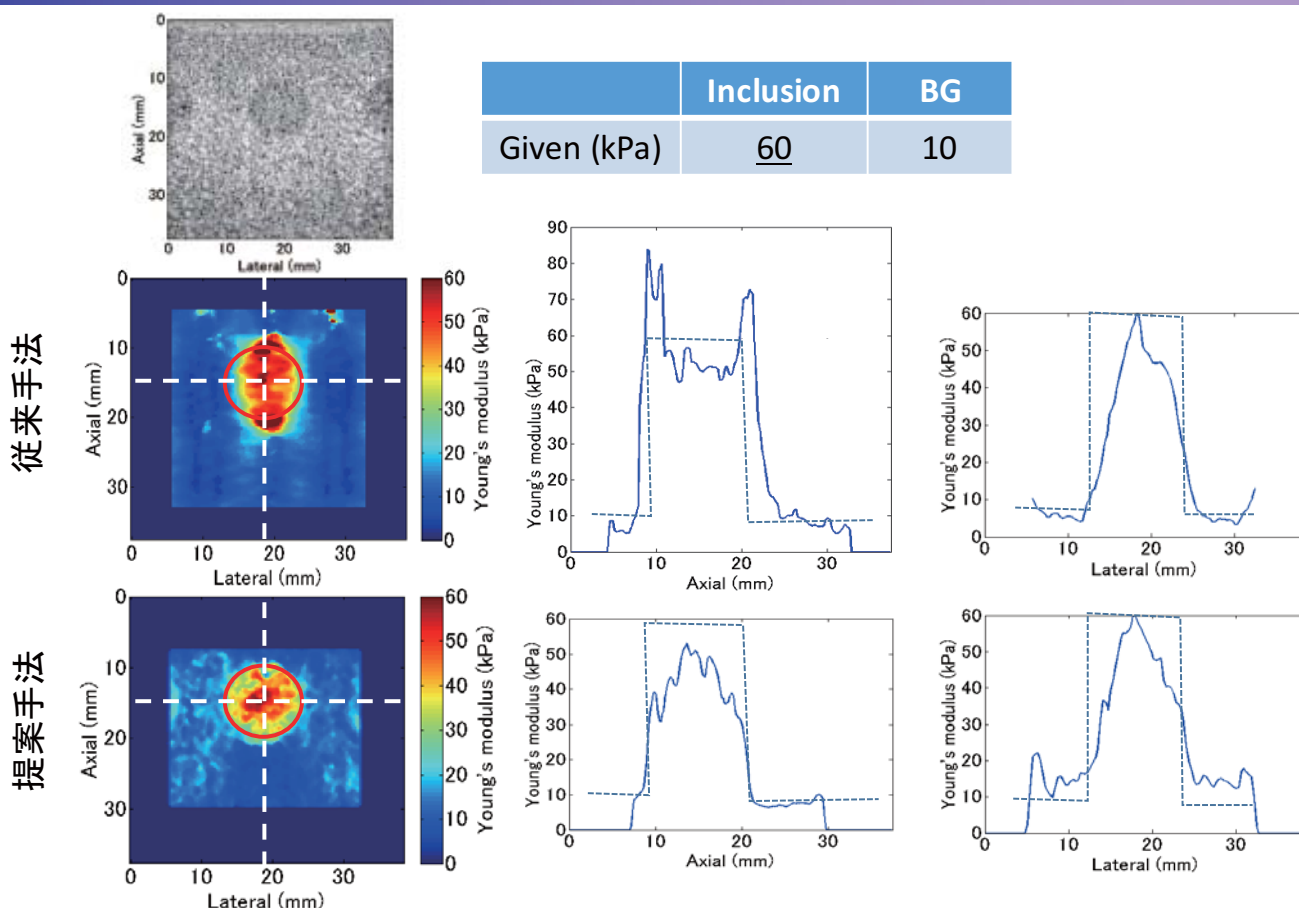
	Young's modulus
Inclusion	60 kPa*
BG	10 kPa*

\*Given by manufacturer



7

## 伝搬方向を仮定しないShear waveの速度推定法



提案手法は、内包物を等方的に描出できている

## テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の向上

### Shear wave を用いた軟組織の硬さ計測の精度向上と 診断応用に関する研究

#### 1. Shear waveの仮想集束による組織弾性評価法

#### 2. Shear wave を用いた動脈壁の弾性率評価の高精度化

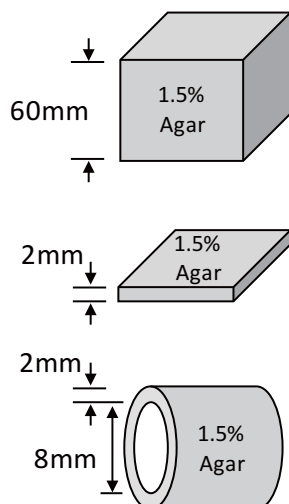
#### 3. Shear wave elastographyにおける符号化push pulse法の開発

9

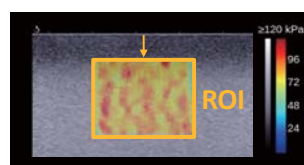
### 背景：媒質の形状による通常SWE法の結果

- ▶ 同じ寒天濃度に対し、形状により異なるせん断波速度( $C_S$ )や弾性率( $E$ )

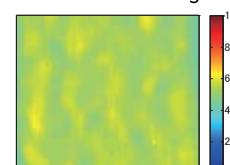
#### < 同じ硬さの寒天ファントム >



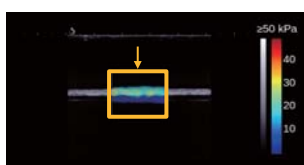
#### < 通常SWE結果 > < ROIにおける $C_S$ >



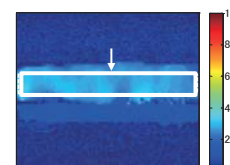
mean  $E = 84.9$  kPa



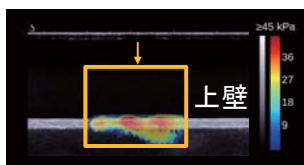
mean  $C_S = 5.3$  m/s



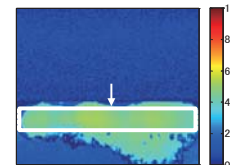
mean  $E = 24.5$  kPa



mean  $C_S = 2.8$  m/s



mean  $E = 62.8$  kPa

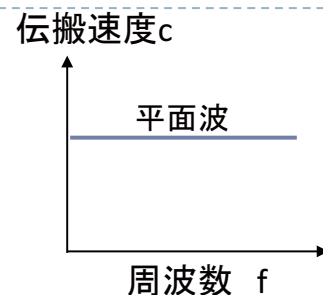


mean  $C_S = 4.5$  m/s

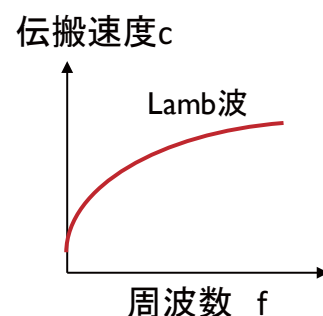
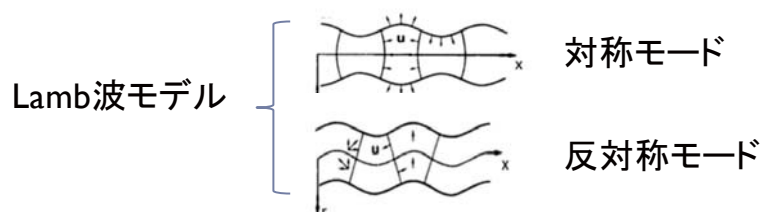
10

# 円管状媒質での波形伝搬モデルの導入の必要性

- 無限大で均質な媒質内での、せん断波の平面波伝搬  
 平面波  $\Rightarrow$  速度は周波数によらない  
 (粘性がない場合)



- 薄板状の媒質では、せん断波がガイド波として伝搬する  
 Lamb波の伝搬  $\Rightarrow$  速度分散を生じる



- 円筒状媒質を伝わるガイド波が定式化されていない  
 $\Rightarrow$  漏れLamb波モデルでの近似の可能性を検証

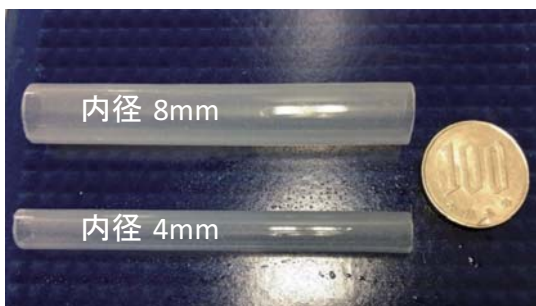


## 目的

- ▶ SWE法を用い動脈壁硬化を定量的に評価する
  - ①通常SWE法(TOF法)では薄板状媒質の  $C_s$  が正確に推定できない現象を、シミュレーションにより検証
  - ② 漏れLamb波を用い円管状媒質の  $C_s$  や  $E$  の高精度な推定法を提案
    - 2次元窓関数を用いたせん断波の円周方向成分の除去
    - 漏れLamb波の分散曲線のカーブ・フィッティング

# ファントム， 豚大動脈での実験

## ▶ 寒天チューブファントム製作



寒天濃度	厚み	内径
1.5% 柔	2 mm	4 mm
2% 硬		8 mm

(バルクファントム)

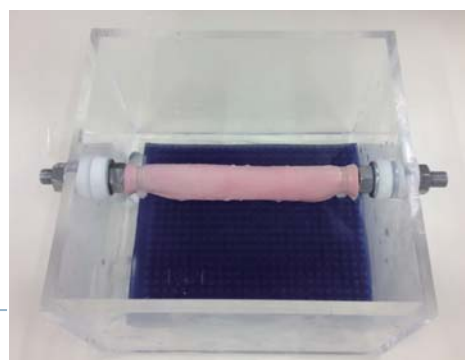
寒天1.5%は  $C_s = 5.3\text{m/s}$ ,

寒天2%は  $C_s = 7.3\text{m/s}$

## 豚大動脈を用いたEx Vivo実験



↓ 周囲組織  
除去



▶ 13

## 結果：円管状ファントム：漏れLamb波モデルでの推定

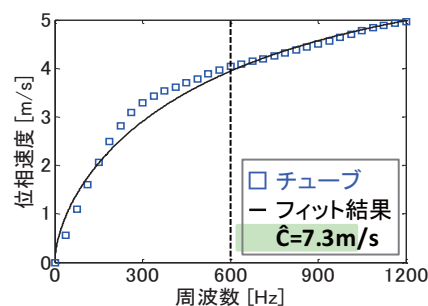
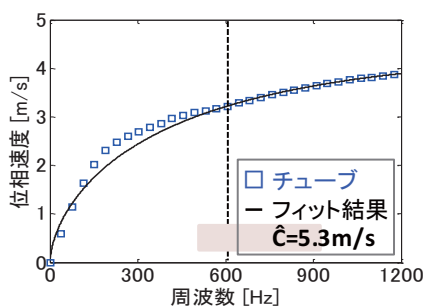
### ▶ 漏れLamb波と600Hz以上でカーブ・フィッティング

内径が小さくなる程，また硬くなる程，低周波数領域でLamb波による近似精度が低下する

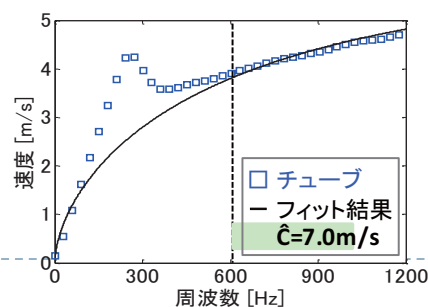
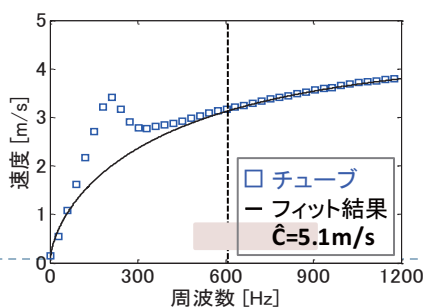
寒天濃度	1.5%	2%
一様ファントムでの $C_s$ (m/s)	$5.3 \pm 0.23$	$7.3 \pm 0.54$

< 寒天1.5% 柔 > ←————→ < 寒天2% 硬 >

< 内径=8mm >



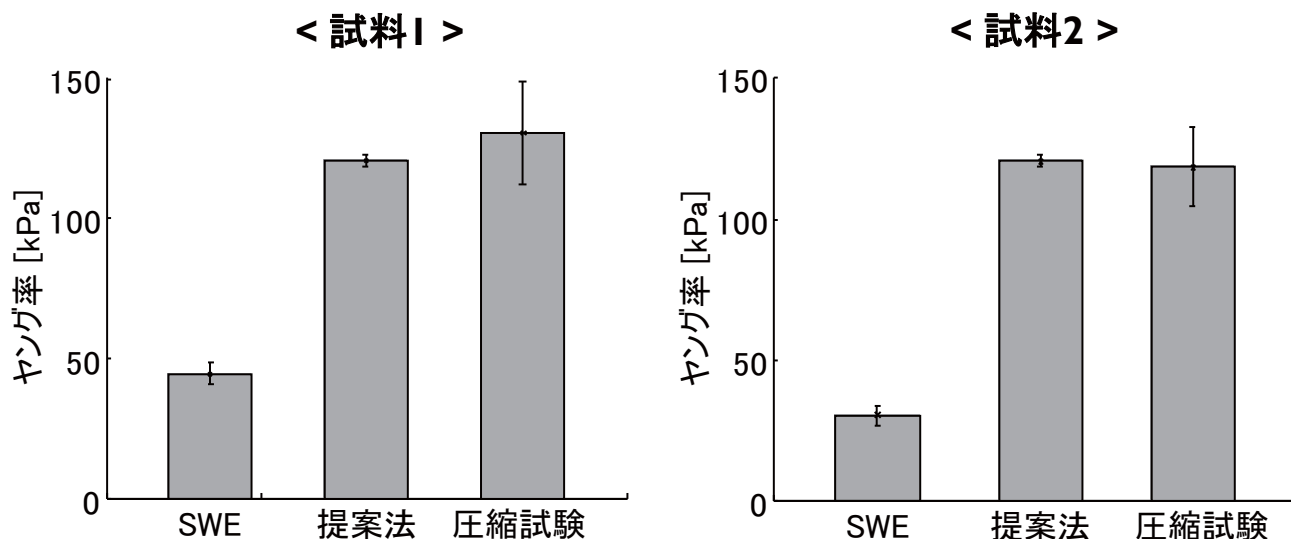
< 内径=4mm >



▶ 14

## 結果: Ex Vivo実験

- ▶ 通常SWE法、先行研究の近似式(n=5)、提案法(Lamb波基盤法、n=5)、圧縮試験(n=3)の結果を比較
  - ▶ 提案法の推定結果が圧縮試験値と最も近いため、提案法の有効性を検証



▶ 15

## テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の向上

Shear wave を用いた軟組織の硬さ計測の精度向上と  
診断応用に関する研究

1. Shear waveの仮想集束による組織弾性評価法
2. Shear wave を用いた動脈壁の弾性率評価の高精度化
3. Shear wave elastographyにおける符号化push pulse法の開発

# 背景：音響放射圧によるせん断波生成とその問題

- ▶ 音響放射圧のpushing time 通常の100倍以上
  - ▶ ARFI: 27.8  $\mu\text{s}$  (K. Nightingale, et al., 2003),
  - ▶ 280-320  $\mu\text{s}$  (B.J. Fahey, et al., 2004)
  - ▶ 100~200  $\mu\text{s}$  (SSI)
- ▶ cf. 通常の超音波診断装置のパルス幅:  $\sim 1\mu\text{s}$



- ▶ 発熱によるプローブ破損の可能性(?)
- ▶ 生体への安全性は十分か(?)



- ▶ より短いバースト長(あるいは低振幅push pulse)による shear wave imagingを検討する。

## 符号化push pulse法の開発

- ▶ 単純加算(低振幅push pulseでの加算平均でS/Nをあげる)
  - ▶ 1回のshear wave 音速計測に10 ms以上かかる
  - ▶ 100回以上の計測で、数秒以上  $\Rightarrow$  非現実的



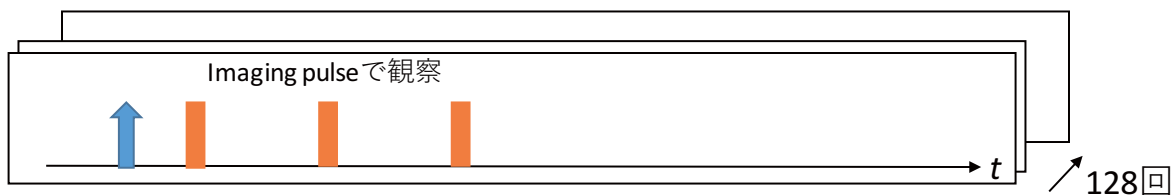
### ▶ push pulseによる変位を符号化

- ▶ パルス圧縮効果で、大振幅の push pulseと同等の変位  $\rightarrow$  より安全な、低振幅push pulseでも、高SNで、高速な計測を実現
- ▶ 時間方向にエネルギーを分散
- ▶ 直交符号を用いることで、複数箇所  $\rightarrow$  広領域での高速な画像化での同時加算



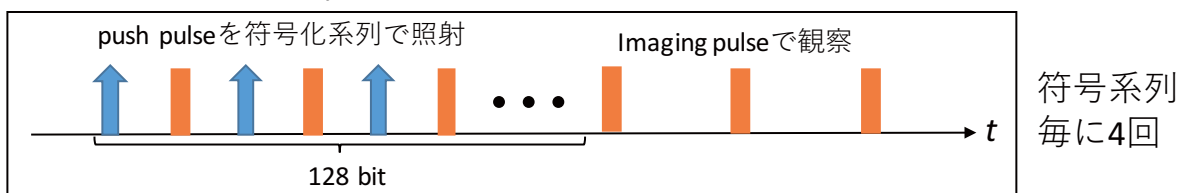
# Push pulse符号化による計測時間の短縮

- 加算平均(128回加算平均)



計測時間：**2.56 sec** ※PRF=2500Hz 撮像枚数=50枚

- 符号化 (128bit Golay符号)



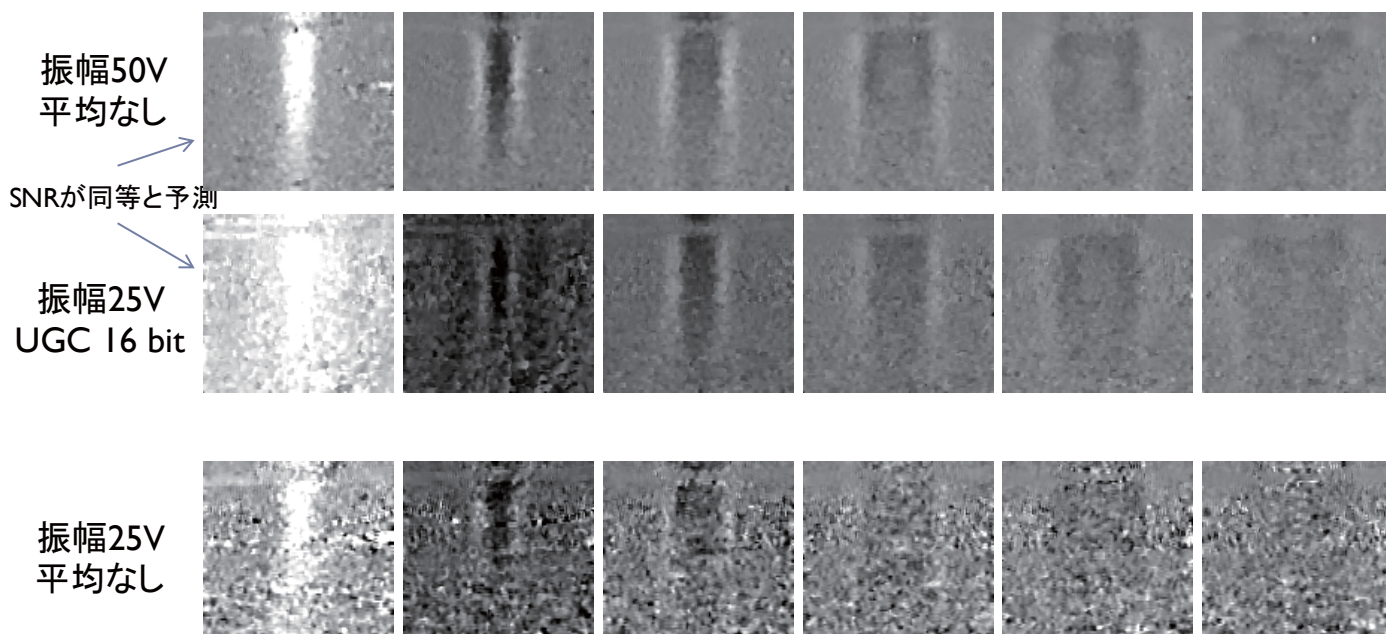
計測時間：**0.28 sec**

どちらも理論値ではSNRが21dB改善するが符号化の方が計測時間が**9.1倍**早い

符号化により加算平均に比較し、短時間で高SNRを得ることが可能<sup>19</sup>

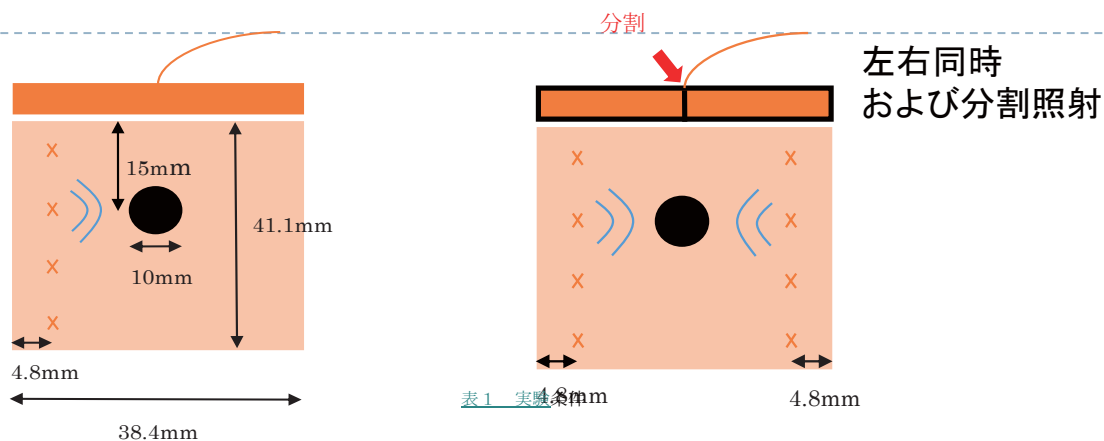
## Push pulse復号化結果：低振幅加振での比較

(push 50V $\longleftrightarrow$ 25V, 150  $\mu$ s, Frame Rate 1 kHz)



▶ Push pulseの振幅が半分でも、同程度のSN比を維持

## 同時照射法の検証（ファントム実験）

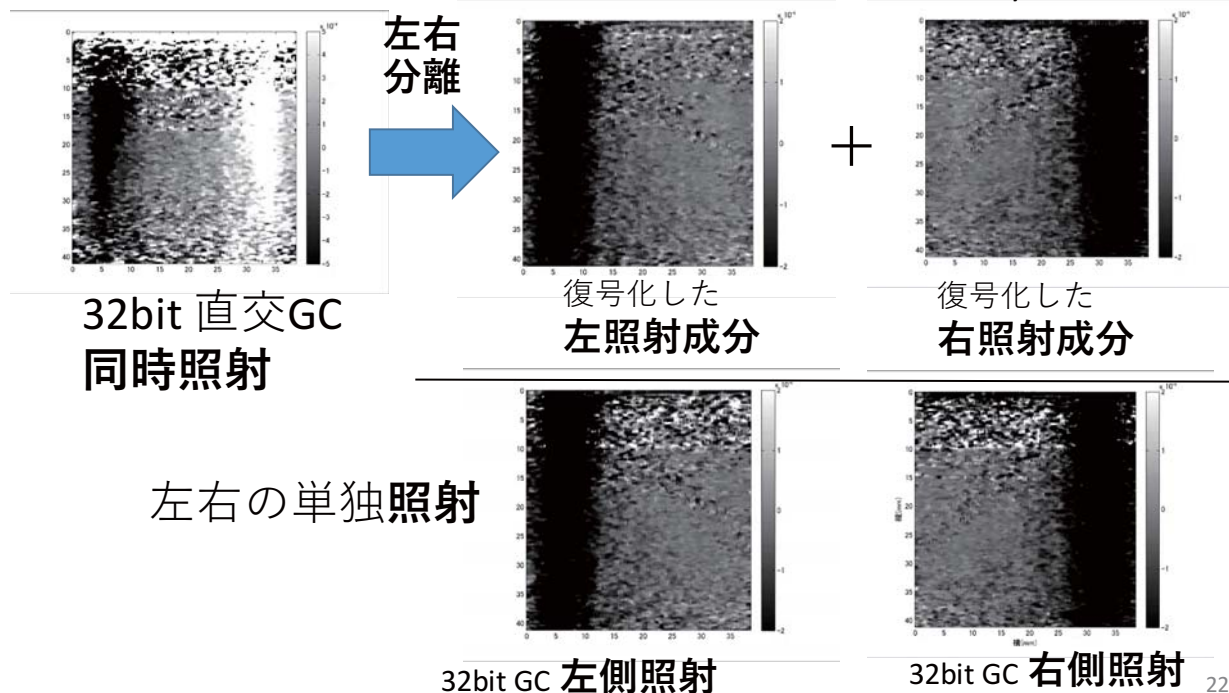


### 計測条件

PRF	2500Hz
撮像枚数	50枚
素子数	128個
素子間隔	0.3mm
中心周波数	5MHz
push pulse励起時間	12.8 $\mu$ s

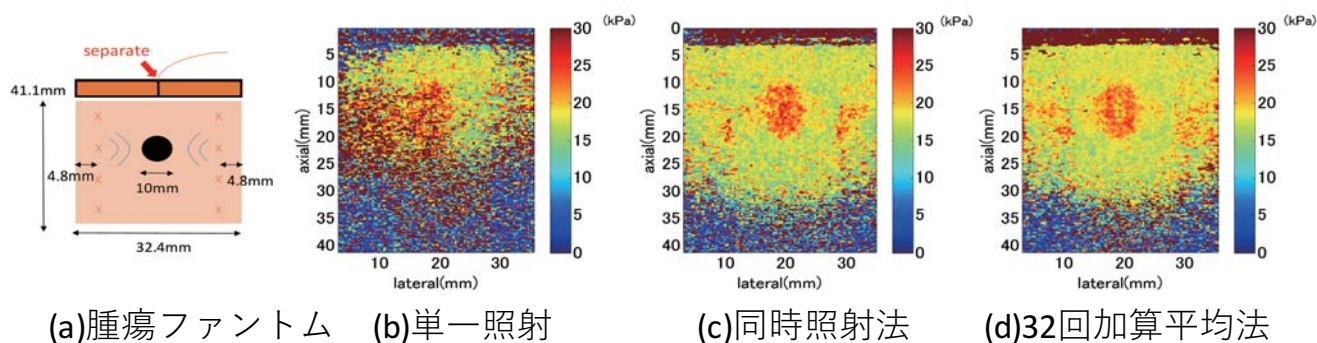
## 同時照射法の検証（粒子速度の動画）

※信号成分の振幅は全て通常の1回計測にそろえた ※GC : Golay Code



☞ 同時照射を復号して分離したものと、単独照射と同等の結果が得られている→時間が半分となる利点

# 腫瘍ファントムの弾性率分布の再構成の比較



再構成した腫瘍ファントムの弾性率分布の比較

## 計測時間の比較

	計測時間	SNR
同時照射 (32-bit Orthogonal Golay Code)	0.129 sec	14.5 dB
左右個別照射 (32-bit Golay Code)	0.258 sec	14.9 dB
加算平均 (32 average procedure)	1.28 sec	15.0 dB

☞ 単純加算と同程度のSNの画像再構成に必要なデータ取得に関し、同時照射により、1/10に時間短縮ができています

23

## まとめ Shear wave を用いた軟組織の硬さ計測の精度向上と診断応用に関する研究

### 1. Shear waveの仮想集束による組織弾性評価法

Shear waveの伝搬方向を仮定せず、仮想集束による組織弾性評価法を提案し、従来のTime-of-Flight法に比べ、アーチファクトを生じにくく、定量的な弾性像の再構成が可能なことが示された。

### 2. Shear wave を用いた動脈壁の弾性率評価の高精度化

厚みが薄く円管状の媒質を伝搬に対し、円周方向伝搬成分の除去とLamb波理論に基づく方法でCs推定における精度向上が図れることを示し、ファントムやex vivo実験で有効性を実証した

### 3. Shear wave elastographyにおける符号化push pulse法の開発

低音圧でも高SNでshear waveによる弾性計測を可能とするため、push pulseによる変位の符号化を提案し、実装した。ファントム実験で、符号化により加算平均と同様のSNR向上と、高速化が可能であることを検証できた

## 4. 自己評価

#### 4.1. 実施体制

自己評価を実施するため、各テーマの代表者で構成される委員会を設置した。以下に委員を示す。

テーマ1 医療用超音波技術の安全性の確立 渡辺 好章

テーマ2 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング 秋山 いわき

テーマ3 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発  
飛龍 志津子

テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の向上 松川 真美

#### 4.2. 研究成果の自己評価

各研究員からの報告書に基づいて以下のように報告する。A+期待以上の成果があった、A期待どおりの成果があった、A-期待どおりの成果があったが一部に遅れが認められた、B十分ではなかったが一応の成果があった、C十分な成果があったとは言い難い

テーマ1 医療用超音波技術の安全性の確立 A 期待通りの成果があった

##### 1) FGB センサによる超音波音圧と温度上昇の同時分離計測

A 期待通りの成果があった

FBG センサの周波数特性を測定した。生体組織模擬ファントムを用いて集束超音波照射による焦点での温度上昇と音圧波形を FBG センサで測定した。測定結果を熱電対による測定結果とハイドロフォンによる音圧波形と比較したところ一致した。

##### 2) ウサギ心臓超音波照射による不整脈の誘発

A 期待通りの成果があった

MI1.8 以上の条件下において、造影剤の持続静注下で不整脈が誘発されることを報告してきた。新しいシステムでは、Bモード画像を観察しながらこれまでより精密に照射対象をしぼってできるようになった。これまでの実験では、MI 値 1.8 の造影剤単回静注では不整脈が誘発されることはなかったが、本実験では、MI 値 1.8 以下でも造影剤単回静注で不整脈が誘発された。照射部位は刺激伝導系を考慮し 3 箇所に分けたが、部位により不整脈波形が変化することを明らかにした。また、外的刺激に対して

被刺激性の高い T 波の頂点前後の受攻期をターゲットに照射を行い、タイミングによって不整脈誘発に差がないことを報告してきたが、新システムの使用により照射部位と照射タイミングに関して、更に詳細な検討が可能になると考えられた。

### 3) メダカ超音波照射による遺伝的影響の検討

#### A 期待通りの成果があった

研究プロジェクトを通じて、世代のサイクルが短く、多産という特徴を有するメダカを検討対象として設定し、課題として遺伝子およびタンパクの評価プロトコルの確立をあげた。超音波の遺伝的影響を網羅的解析するための DNA マイクロアレイを実施し、遺伝子解析に対する相補的なデータをタンパク質もしくは代謝レベルで確認することを目指した。今年度は、タンパク質解析法の最適化および信頼性の確認を行った上で、AHCY B-like という分子に対する超音波照射の影響を確認した。代謝レベルでの影響を検討する手法としてイメージング質量分析を候補技術として選定し、メダカを対象にした評価プロトコルの確立、および一例として胆汁酸の組織内分布の可視化を実施した。遺伝子、タンパクレベルで評価対象分子を選定し、イメージング質量分析において関連分子の組織内分布を可視化することで代謝レベルでの作用を評価できることが期待される。

### 4) 超音波照射による DNA 二重鎖切断の検討

#### A+ 期待以上の成果があった

これまでの研究成果から、超音波照射による DNA 二重鎖切断に切断の閾値が存在し、ガンマ線や光誘起活性種などの他の DNA 損傷源にはない特徴をもつことを明らかにしてきたが<sup>1,2)</sup>、本研究によって、ミキシングによる機械刺激に起因する切断とも異なることが示され、超音波照射による DNA 二重鎖切断の特徴が鮮明になった。さらに、本研究によって、ミキシングの機械刺激によっても、DNA が二重鎖切断を受けることが明らかとなり、回転速度を調整することで、二重鎖切断を低減することができることを見出した。この研究成果は、これまで注目されていなかったが、ゲノムサイズ DNA を取り扱う際の重要な知見である。本研究で得られた研究成果は、超音波による DNA 二重鎖切断メカニズムを明確に特徴付けるもので、今後の医学・医療分野における超音波装置開発および安全指標作成に極めて重要な知見となるものである。

### 5) HeLa 細胞による超音波照射による培養の促進

## A 期待通りの成果があった

研究計画に沿って実験を行い，期待していた通りの成果が得られた．特に HeLa 細胞の培養制御技術について，細胞増殖がディッシュ上に励振される振動分布のみならず，培養液中の音場分布にも依存することがわかり，その培養メカニズムを明らかにすることができた．

## テーマ2 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング A 期待通りの成果があった

### 1) 生体組織の熱特性測定

#### A 期待通りの成果があった

超音波で加温し，超音波で音速変化を測定する実験システムを構築し，臨床で適用するための条件であった，測定時間 1 秒以下，温度上昇 1.5 度以下，測定誤差 10 % 以下で測定することができたので，当初予定していた成果があったと評価する．

### 2) MRI 同時撮像超音波イメージング

#### A- 概ね期待どおりの成果があったが，一部に遅れが認められた

MRI と超音波を同時撮像するマルチモダリティ・イメージング・システムを構築した．このシステムを用いて，下腿部の筋肉と脂肪の音速を *in vivo* 測定を行い，測定値の変動が 10 % 以下で測定した．また，MRI で計測された音速分布の情報を用いて超音波の画質補正を行った．画質改善の効果を確認した．しかし，腹部における音速測定や画質改善を行うことができなかった．この原因は MRI の撮像時間の長さ起因するもので，呼吸や拍動による生体内部の組織運動による位置ずれを解決する必要がある．この解決は MRI 本体の改善が必要であるため，プロジェクト期間に実現することができなかった．

## テーマ3 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発

### A 期待どおりの成果があった

本年度は，コウモリの超音波を模擬し，FM 信号を用いた補償アルゴリズムの有用性の検討を，水中実験を通じて実施した．その結果，FM 信号によって計測されるドプラ周波数の期待値が上昇することが確認できた．一方で，任意波形を用いたドプラ周波数の計測システム構築に時間を要したこともり，より詳細な検討や分析に十分着手でいなかったことは反省点として挙げられる．コウモリの生物ソナー行動をヒントに，目標であった超音波診断装置への応用展開としては，一定の成果があったと考えている．

またノイズ環境下でコウモリがどのような適応行動を示すのか、群飛行による音響計測と、音響プレイバックによる実験を実施した。前者は、信号の混信を回避するために個々のコウモリが自分の超音波の周波数をわずかにシフトさせることを見出すことができた。またプレイバック実験では、音圧を調査することで、基本周波数と第2高調波成分の音圧比をノイズ状況に応じて、調整していることもわかった。

#### テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の向上 A 期待通りの成果があった

##### 1) 骨組織硬さ測定

###### A 期待通りの成果があった

日本で1台しか稼働していないHR pQCT装置を用いて、比較的広い範囲の橈骨画像の取得に成功したことは非常に大きい意味がある。今後は、このデータを用いて、複雑な形状の橈骨皮質骨の音波伝搬現象をシミュレーションで解析し、臨床計測に生かしていく予定である。また、海綿骨についてはこれまで行っていなかった散乱現象に着目し、その概要を把握した。これまで我々のグループが先導的に研究を進めてきた2波現象と比して、計測で得られる情報量は少ないことがわかったが、現在日本国内で8000台以上稼働している踵骨装置にそのまま組み込み可能な技術であり、今後はより適切な散乱パラメータの検討も有用と考える。また、海綿骨に圧電性が確認されたのは、世界でも初めてであり、骨の物性解明に向けて大きな一歩となった。

##### 2) 軟組織 Shear Wave Elastography

###### A+ 期待以上の成果があった

符号化 push pulse 法の理論的な解析とともに、実際の超音波診断用のプローブを用いて shear wave の計測と画像化が可能なシステムとして構築した。また、それを用いたファントム実験により、パルス圧縮による低音圧でも高SNが画像再構成や、同時照射による高速化が可能なことを検証することで、今後、診断用装置として実用化が可能なことを実証することができた。

#### 4.3. 費用対効果

総額は240,000,000円支出した。それに対して研究成果は以下の通りであった。1000万円あたり原著論文1件という目標を設定した。合計44件となり、それを達成した。



また、国際会議発表が 86 件、招待・依頼講演が計 25、受賞が 10 件、特許出願 1 件あった。

表 各テーマにおける研究成果発表件数

テーマ	1	2	3	4	合計
原著論文	12	1	1	29	43
国際会議 (招待講演)	17 (6)	7 (1)	6	55 (5)	85 (12)
国内学会 (招待・依頼講演)	31 (6)	13 (1)	20	86 (6)	150 (13)
受賞	1	2	5	2	10
その他(特許)	0	4(1)	2	1	7(1)

#### 4.4. 研究成果リスト

全体

(招待講演) 秋山いわき, 同志社大学超音波医科学研究センターにおける超音波生体作用と新技術開発の試み, CAE POWER (東京) (2016.7)

##### テーマ 1 医療用超音波技術の安全性の確立

原著論文 計 12 件

- [1] K. Tani, K. Fujiwara, D. Koyama, "Adhesive cell patterning technique using ultrasound vibrations," *Ultrasound in Medicine and Biology*, (submitted)
- [2] R. Kubota, Y. Yamashita, T. Kenmotsu, Y. Yoshikawa, K. Yoshida, Y. Watanabe, T. Imanaka, K. Yoshikawa, "Double-Strand Breaks in Genome-Sized DNA Caused by Ultrasound, *ChemPhysChem*, Vol.18, pp.959-964, 2017.
- [3] M. Noda, Y. Ma, Y. Yoshikawa, T. Imanaka, T. Mori, M. Furuta, T. Tsuruyama, K. Yoshikawa, "A single-molecule assessment of the protective effect of DMSO against DNA double-strand breaks induced by photo-and g-ray-irradiation, and freezing", *Scientific Reports*, 7, 8557, pp1-8, 2017.
- [4] T. Mori, Y. Yoshikawa, K. Yoshikawa, "放射線が引き起こすゲノム DNA 二本鎖切断の可視化と定量化: DNA 凝縮と放射線耐性", *放射線生物研究 (Radiation Biology Research Communications)*, 52, pp.239-253, 2017.
- [5] K. Tani, M. Imura, D. Koyama, Y. Watanabe, Quantitative evaluation of hemolysis on bovine red blood cells caused by acoustic cavitation under pulsed ultrasound, *Acoust. Sci. & Tech.*, Vol. 38 (2017) No. 3, pp.161-164
- [6] Keisuke Imade, Takashi Kageyama, Daisuke Koyama, Yoshiaki Watanabe, Kentaro Nakamura & Iwaki Akiyama, "Measurement of sound pressure and temperature in tissue-mimicking material using an optical fiber Bragg grating sensor", *Journal of Medical Ultrasonics*, Vol.43, Issue 4, pp 473-479, 2016
- [7] Noriya Takakayama, Yasunao Ishiguro, Nobuyuki Taniguchi, Kazuki Akai, Hideki Sasanuma, Yoshikazu Yasuda, Naotaka Nitta, Iwaki Akiyama, "The effect of ultrasound with acoustic radiation force on rabbit lung tissue: a preliminary study". *J Med Ultrasonics* vol43, pp.481-485, 2016
- [8] Yasunao Ishiguro, Naotaka Nitta, Nobuyuki Taniguchi, Kazuki Akai, Noriya Takakayama, Hideki Sasanuma, Yukiyo Ogata, Yoshikazu Yasuda, Iwaki Akiyama, Ultrasound exposure (mechanical index 1.8) with acoustic radiation force impulse evokes extrasystolic waves in rabbit heart under concomitant administration of an ultrasound contrast agent. *J Med Ultrasonics* vol43, pp3-7, 2016.

- [9] N.Nitta, Y. Ishiguro, H. Sasanuma, N. Taniguchi, I. Akiyama, Experimental System for In-Situ Measurement of Temperature Rise in Animal Tissue under Exposure to Acoustic Radiation Force Impulse, *J Med Ultrasonics*, vol.42, pp39-46, 2015
- [10] Y. Ishiguro, H. Sasanuma, N. Nitta, N. Taniguchi, Y. Ogata, Y. Yasuda, I. Akiyama, The arrhythmogenic effect of ultrasonic exposure with acoustic radiation force (ARF) impulse on the rabbit heart with ultrasound contrast agent; perfluorobutane *J Med Ultrasonics*, vol.42, pp47-50, 2015
- [11] K Y. Ma, N. Ogawa, Y. Yoshikawa, T. Mori, T. Imanaka, Y. Watanabe, K. Yoshikawa, “Protective effect of ascorbic acid against double-strand breaks in giant DNA: Marked differences among the damage induced by photo-irradiation, gamma-rays and ultrasound”, *Chemical Physics Letters*, 638, pp. 205–209, 2015.
- [12] K. Yoshida, N. Ogawa, Y. Kagawa, H. Tabata, Y. Watanabe, T. Kenmotsu, Y. Yoshikawa, K. Yoshikawa, “Effect of low-frequency ultrasound on double-strand breaks in giant DNA molecules, *Applied Physics Letters*, 103, 063705/pp. 1-3, (2013).

国際会議 計 17 件 内招待講演 6 件

- [1] (Invited) Kenichi Yoshikawa,  
How to Bridge the Gap between Life and Matter,  
Italy meets Asia: Scientific Venue in Kyoto 2017 (Nov. 11, 2017), Kyoto, Japan.
- [2] (Invited) Kenichi Yoshikawa,  
Playing with Crowding: Creation of Cell-Mimicking Structure & Function,  
First International Symposium on Chemistry for Multimolecular Crowding Biosystems (CMCB2017) (Dec. 12-13, 2017), Kobe, Japan.
- [3] (Invited) Kenichi Yoshikawa,  
Emergence of Cell-Like Structure & Function under Crowding Condition,  
International Conference: The Origin of Life (May 29-30, 2017), Tokyo, Japan.
- [4] E. Matsumoto, K. Kawanabe, K. Yoshida, I. Akiyama, M. Hirose, M. Ikegawa, Y. Watanabe, “Proteomic analysis of developmental effect on medaka embryo exposed by ultrasound”, *Proc. 2017 International Congress on Ultrasonics*, 2017
- [5] (Invited) I. Akiyama, W. Takano, K. Rifu, N. Takayama, H. Sasanuma and N. Taniguchi, “Effect on Rabbit Heart Exposure to Ultrasound with Long Pulse Duration” *International Congress on Ultrasonics (ICU)*, December 18 -20, Honolulu Hawaii, USA, 2017

- [6] W. Takano, M. Furuya, C. Okamoto, H. Ichikawa, I. Akiyama, “The promotion of muscle synthesis of skeletal muscle cell exposed to ultrasound”, International Congress on Ultrasonics (ICU), December 18 -20, Honolulu Hawaii, USA, 2017
- [7] H. Sasanuma, N. Takayama, K. Rifua, W. Takano, Y. Ishiguro, N. Taniguchi, A. Kawarai Lefor and I. Akiyama, “The Effect of Ultrasound with Acoustic Radiation Force Impulse on the Lung: A Preliminary Study in Rabbits”, International Congress on Ultrasonics (ICU), December 18 -20, Honolulu Hawaii, USA, 2017
- [8] M. Noda, Y. Yoshikawa, T. Imanaka, T. Mori, M. Furuta, T. Kenmotsu, T. Tsuruyama, K. Yoshikawa, “Protective effect of DMSO on DNA double-strand break among different lesions: gamma-ray, photo-induced active oxygen and freezing”, The American Society for Cell Biology, San Francisco, USA, 2016.
- [9] K. Tani, M. Imura, D. Koyama, Y. Watanabe, Quantitative evaluation of hemolysis induced by pulsed ultrasound exposure, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.11)
- [10] K. Imade, D. Koyama, I. Akiyama, Simultaneous measurement of sound pressure and temperature of tissue mimicking material by an optical fiber Brag grating sensor, Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting (2015.5)
- [11] K. Akai, Y. Ishiguro, N. Nitta, H. Sasanuma, N. Taniguchi, I. Akiyama, “On the thermal effect in biological tissues exposed to ultrasound of longer pulse duration after administration of contrast agents”, IEEE International Ultrasonics Symposium, 2015
- [12] (Invited) Iwaki Akiyama, “Safety of Medical Ultrasound”, Asian Symposium on Advanced Ultrasound Technology, Taipei, Taiwan, 2015
- [13] R. Kubota, N. Ogawa, Y. Kagawa, Y. Yoshikawa, Y. Watanabe, T. Kenmotsu, T. Mori, T. Imanaka, K. Yoshikawa, “Double-strand breaks caused by ultrasound and gamma-ray in a genome size DNA evaluated through single-molecule observation: Marked decrease of lesion on its compact state”, International Workshop on Polyelectrolytes in Chemistry, Biology and Technology at NTU, Singapore, January, 2015.
- [14] (Invited) Iwaki Akiyama, “Biological effects of tissue exposed to ultrasound with acoustic radiation force”, The 11th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, 2014.
- [15] Y. Ma, Y. Yoshikawa, K. Yoshikawa, T. Mori, T. Imanaka, “Protective Effect of Ascorbic Acid on Double-strand Breaks of Giant DNA induced by photo- and gamma-irradiation.”, 8th IUPAP International Conference on Biological Physics, Beijing, China, June, 2014.

- [16] Notaka Nitta, Yasunao Ishiguro, Hideki Sasanuma, Nobuyuki Taniguchi, Iwaki Akiyama, Proceedings of IEEE International Ultrasonics Symposium, pp. 1175-1178, 2014
- [17] T. Kageyama, D. Koyama, I. Akiyama, “Multipoint measurement of sound pressure and temperature in biological tissues by using optical fiber sensors”, 166th Meeting of the Acoustical Society of America, (2013.12)

国内学会 計 31 件 内招待講演 1 件、依頼講演 5 件

- [1] (依頼講演) 利府数馬, 笹沼英紀, 高山法也, 高野わかな, 石黒保直, 小形幸代, 秋山いわき, 谷口信行, 造影剤投与後の音響放射力インパルスを伴う超音波照射による期外収縮の誘発, 日本超音波医学会第 9 1 回学術集会, (2018.6)
- [2] (依頼講演) 高山法也, 笹沼英紀, 利府数馬, 高野わかな, 石黒保直, 秋山いわき, 谷口信行, 音響放射力インパルスが肺に及ぼす影響—ウサギを用いた動物実験—, 日本超音波医学会第 9 1 回学術集会, (2018.6)
- [3] (依頼講演) 池川雅哉, 松本恵李那, 吉田憲司, 秋山いわき, 廣瀬まゆみ, 渡辺好章, 超音波照射によるメダカ胚のプロテオーム解析, 日本超音波医学会第 9 1 回学術集会, 2018.6
- [4] 谷健太郎, 藤原滉二, 小山大介, 超音波振動を用いた接着細胞のパターニング技術 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [5] 藤原滉二, 谷健太郎, 小山大介, 超音波振動を用いた細胞パターニング, 日本音響学会 2018 年春季研究発表会 (2018.3)
- [6] 阪口裕暉, 松本恵李那, 辻雄大, 池川雅哉, 秋山いわき, 中邨智之, 廣瀬まゆみ, 渡辺好章, “生体影響解析システムとしてのメダカのおミクス解析”, 第 23 回 Hindgut Club Japan シンポジウム, 2017.
- [7] 山下 悠介, 吉田 憲司, 渡辺 好章, 秋山 いわき, 剣持 貴弘, 吉川 研一, 吉川 祐子, “MHz 帯超音波照射に伴う巨大 DNA 分子の二重鎖切断の音圧依存性,” 日本音響学会・春季研究発表会論文集, 1-9-21, pp.31, 2017.
- [8] 松本恵李那, 吉田憲司, 秋山いわき, 廣瀬まゆみ, 池川雅哉, 渡辺好章, “超音波照射されたメダカ胚のプロテオーム解析”, 平成 29 年度第 2 回アコースティックイメージング研究会, 2017

- [9] 高山法也, 笹沼英紀, 利府数馬, 高野わかな, 新田尚隆, 石黒保直, 秋山いわき, 谷口信行, 音響放射力インパルスが肺に及ぼす影響—ウサギを用いた動物実験, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, (2017.5)
- [10] 谷健太朗, 小山大介, 渡辺好章, 超音波振動を用いた HeLa 細胞の培養制御, 日本組織培養学会第 90 回大会 (2017.7)
- [11] 谷健太朗, 小山大介, 培養ディッシュの超音波振動を用いた細胞培養の制御, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (2017.12)
- [12] (依頼講演) 石黒保直, 新田尚隆, 赤井一輝, 高野わかな, 高山法也, 小杉幸代, 笹沼英紀, 安田是和, 谷口信行, 秋山いわき, 音響放射力インパルス (ARFI) を伴う超音波と期外収縮, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 2016.5
- [13] (依頼講演) 新田尚隆, 石黒保直, 赤井一輝, 笹沼英紀, 谷口信行, 高野わかな, 秋山いわき, 音響放射力を伴う超音波による生体組織の温度上昇, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 2016.5
- [14] 山田健人, 阪口裕暉, 松本恵李那, 吉田憲司, 殿山泰弘, 廣瀬まゆみ, 秋山いわき, 渡辺好章, “音響キャビテーションに伴うメダカ胚への影響,” 日本音響学会・春季研究発表会講演論文集, 1-Q-28, pp. 55, 2016
- [15] Y. Ma, Y. Yoshikawa, K. Sadakane, T. Kenmotsu, K. Yoshikawa, “Phase transition of genomic DNA molecules in solutions with different concentration of propanol”, 第 54 回日本生物物理学会大会, つくば, 2016.
- [16] 松尾晃佑, 秋山いわき, “FBG センサによる MHz 超音波音圧計測”, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 2016
- [17] 野田雅美, 吉川祐子, 森利明, 古田雅一, 鶴山竜昭, 吉川研一, “Protective effect of DMSO against DNA double-strand break among different lesions:  $\gamma$ -ray, photo-induced active oxygen and freezing”, 第 39 回日本分子生物学会, 横浜, 2016.
- [18] 谷健太朗, 居村真人, 小山大介, 渡辺好章, パルス超音波照射による溶血に造影剤が与える影響, 日本超音波医学会第 89 回学術集会 (2016.5)
- [19] 今出圭亮, 松尾晃佑, 小山大介, 秋山いわき, ファイバブラッググレーティング (FBG) センサを用いた超音波音圧と温度の同時計測, 第 56 回光波センシング技術研究会講演会, 2015
- [20] Yue Ma, N. Ogawa, Y. Yoshikawa, T. Mori, T. Imanaka, K. Yoshikawa, “Protect Effects of Ascorbic Acid against Double-strand Breaks in Giant DNA Molecules: Comparison among the Damages”, 日本生物物理学会第 53 回年会, 2015.

- [21] R. Kubota, Y. Yamashita, Y. Kagawa, Y. Yoshikawa, Y. Watanabe, T. Kenmotsu, T. Imanaka, K. Yoshikawa, “Pulsing stimuli of ultrasound causes larger damage on DNA than its CW mode: Single DNA observation on double-strand breaks”, 日本生物物理学会第 53 回年会, 2015.
- [22] Yue Ma, “Protective Effect of Ascorbic Acid against Double-strand Breaks in Giant DNA”, 第 148 回ビタミン C 研究委員会, 2015.
- [23] (招待講演) K. Yoshikawa, “Double-Strand Break in Genomic DNA: Is ultrasound safe enough?” 超音波研究会, 2015 (京都) .
- [24] Y. Ma, Y. Yoshikawa, T. Mori, T. Imanaka, K. Yoshikawa, “Protective Effect of Ascorbic Acid on Double-strand Breaks of Giant DNA induced by photo- and gamma-irradiation”, Biophysical Society 52th Annual Meeting, September, 2014 (札幌) .
- [25] R. Kubota, N. Ogawa, Y. Kagawa, Y. Yoshikawa, Y. Watanabe, T. Kenmotsu, T. Mori, T. Imanaka, K. Yoshikawa, “Comparison of the damages by gamma-ray and ultrasound to cause double-strand breaks of DNA with the attention of the effect on its higher-order structure”, Biophysical Society 52th Annual Meeting, September, 2014 (札幌)
- [26] 野田雅美、吉川祐子、今中忠行、吉川研一、“DNA 二本鎖切断の DMSO による保護作用：直接観察による定量的計測”、第 37 回分子生物学会、November, 2014 (神戸)
- [27] 今出圭亮、陰山誉、小山大介、秋山いわき、“光ファイバセンサを用いた超音波・温度の同時多点計測”, 日本音響学会 2014 年春季研究発表会, 1333-1334, 2014
- [28] 上田優都、山田健人、吉田憲司、殿山泰弘、清水信義、渡辺好章、“超音波照射がメダカに与える影響の検討,” 2014 年第 61 回応用物理学会春季学術講演会, 18p-F5-14, 2014.
- [29] 山田健人、上田優都、吉田憲司、殿山泰弘、清水信義、渡辺好章, “低周波超音波により引き起こされたメダカ胚における卵黄球の収縮と出血,” 第 52 回日本生物物理学会年会, p. S103, 2014.
- [30] 陰山誉、小山大介、秋山いわき、光ファイバセンサを用いた超音波と温度変化の分離測定, 電子情報通信学会超音波研究会, 東北大学, 2013
- [31] 石黒保直、新田尚隆、笹沼英紀、安田是和、秋山いわき、谷口信行. 超音波造影剤投与下のウサギ心臓における音響放射力インパルス (ARFI:Acoustic Radiation

Force Impulse)の心電図波形に与える影響についての検討； 日本超音波医学会 基礎技術研究会資料， p51-54, 2013.

#### 受賞

- [1] 日本音響学会第15回学生優秀発表賞 山下悠介、MHz帯超音波照射に伴う巨大DNA分子の二重鎖切断の音圧依存性、2017

#### テーマ2 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング

##### 原著論文 計1件

- [1] Yukako Tsujimoto, Mai Morimoto, Naotaka Nitta, Iwaki Akiyama, Ultrasonic measurement of sound velocity fluctuations in biological tissue due to ultrasonic heating and estimation of thermo-physical properties, Journal of Medical Ultrasonics, (投稿中)

##### 国際会議 計7件 内招待講演1件

- [1] Ken Inagaki, Shinpei Arai, Iwaki Akiyama, “Development of simultaneous ultrasonic imaging system under high magnetic fields of MRI”, 40<sup>th</sup> International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Honolulu, HI, 2018
- [2] (Invited) Iwaki Akiyama, “Simultaneous Ultrasonic Imaging under Magnetic Resonance Imaging”, 13th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, 2018.5
- [3] Iwaki Akiyama, Yukako Tsujimoto, Measurement of thermal properties of the biological tissues by ultrasonic heating, Artimino Conference 2017 on Medical Ultrasound Technology, June 11-14, 2017
- [4] M. Morimoto, Y. Tsujimoto, I. Akiyama, Proposal of Ultrasonic Imaging of thermophysical property distribution in vivo by ultrasonic heating, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.12)
- [5] M. Sugiyama, H. Kanayama, I. Akiyama, Measurement of volumetric heat capacity of biological tissues heated by ultrasound exposure, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.12)
- [6] Akihisa Morita, Mai Morimoto, Yoshiaki Watanabe, Iwaki Akiyama: Measurement of temperature rise of tissue heating by ultrasonic pulse-echo method, 11th Congress of Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Kuala Lumpur, Malaysia (2014.10)



- [7] Utako Yamamoto and Tomoyuki Hiroyasu, "Fiber tractography based on curvature and torsion for fibers crossing area," Proceedings of Neuroscience 2013, San Diego, USA, 2013.

国内学会 計 13 件 内依頼講演 1 件

- [1] (依頼講演) 秋山いわき, MR と超音波のマルチモダリティイメージング, 日本超音波医学会第 91 回学術集会, (2018.6)
- [2] 辻本祐加子, 森本 舞, 新田尚隆, 秋山いわき, 超音波加温による生体組織の熱物性の超音波測定, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, (2017.5)
- [3] 金山寛明, 杉山真璃子, 新田尚隆, 秋山いわき, 超音波加温による生体組織の体積熱容量の測定, 日本超音波医学会第 90 回学術集会, (2017.5)
- [4] 稲垣拳, 小南成史, 秋山いわき, 生体内部の音速分布を考慮した超音波イメージング -超音波と MR の同時撮像による音速分布の推定とその補正-, 日本音響学会 2017 年春季研究発表会 (2017.3)
- [5] 新井慎平, 森泉裕貴, 小南成史, 稲垣拳, 二矢川和也, 秋山いわき, MR 高磁場環境下で行う超音波イメージングの開発, 第 56 回生体医工学会大会(2017.5)
- [6] 小南成史, 稲垣拳, 秋山いわき, MR で撮像された画像情報を用いた超音波イメージングの歪み補正, 日本超音波医学会第 43 回関西地方会学術集会 (2016.10)
- [7] 森泉裕貴, 新井慎平, 二矢川和也, 秋山いわき, MRI で撮像された画像情報を用いる超音波イメージング -高磁場対応超音波プローブの試作-, 日本超音波医学会第 43 回関西地方会学術集会 (2016.10)
- [8] 三原伸公, 秋山いわき, 渡辺好章, MRI の画像情報を用いた生体組織の音速推定について -T1・T2 値と音速の関係-, 日本超音波医学会 第 42 回関西地方会学術集会 (2015.9)
- [9] 森本舞, 森田晟央, 渡辺好章, 秋山いわき, 超音波パルスエコー方式による生体内部の温度上昇分布のイメージング, 日本超音波医学会第 88 会学術集会 (2015.5)
- [10] 杉山真璃子, 清水冠太郎, 渡辺好章, 秋山いわき, 超音波加温による生体組織の体積熱容量の測定法, 日本超音波医学会第 88 会学術集会 (2015.5)
- [11] 三原伸公, 高杉一等, 渡辺好章, 秋山いわき, 音速分布を考慮した超音波イメージング -MRI の T1・T2 値による音速の推定-, 2015 年電子情報通信学会総合大会 (2015.3)

- [12] 五島僚太郎, 大谷真穂, 渡辺好章, 山谷裕哉, 丸上永晃, 平井都始子, 秋山いわき, 音速分布を考慮した超音波イメージング –MRIによる音速推定の試み– 日本超音波医学会第87回学術集会 (2014.5)
- [13] 五島僚太郎, 小南成史, 渡辺好章, 山谷裕哉, 丸上永晃, 平井都始子, 秋山いわき, 超音波Bモード像における音速分布の補正, 日本超音波医学会第41回関西地方会学術集会 (2014.11)

#### その他の発表

- [1] (依頼講演) 秋山いわき, 超音波照射による生体への影響について, バイオメクスフォーラム2017, 大阪大学, (2017.7)
- [2] 秋山いわき, 超音波照射による先端医療技術開発について, 同志社大学第5回新ビジネスフォーラム, 2018年1月29日
- [3] 特願 2015-140910 超音波診断装置及びその画像形成方法 発明者 秋山いわき (2015-7-15 出願)
- [4] 秋山いわき: 医用超音波技術の最新動向、Innervision vol.31, No.3 pp2-4 (2016.3)

#### 受賞

- [1] 日本音響学会学生第15回優秀発表賞 稲垣拳, 生体内部の音速分布を考慮した超音波イメージング –超音波とMRの同時撮像による音速分布の推定とその補正–, 2017
- [2] 日本超音波医学会関西地方会第42回学術集会新人賞 三原伸公 MRIの画像情報を用いた生体組織の音速推定について –T1・T2値と音速の関係–,

#### テーマ3 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発

##### 原著論文 計1件

- [1] E. Takahashi, K. Hyomoto, H. Riquimaroux, Y. Watanabe, T. Ohta and S. Hiryu, “Adaptive changes in echolocation sounds by *Pipistrellus abramus* in response to artificial jamming sounds”, Journal of Experimental Biology, Vol. 217, pp.2885-2891, 2014.

##### 国際会議 計6件

- [1] Kazuma Hase, Takara Miyamoto, Yukimi Kadoya, Kohta I. Kobayasi, Shizuko Hiryu, “Spectral jamming avoidance by FM bats during group flight, revealed by on-board sound recordings from each individual”, 日本比較生理生化学会/国際シンポジウム” Environmental Sensing and Animal Behavior” , 2016/6/10 @東京大学先端科学技術研究センター(RCAST)
- [2] Shizuko Hiryu, “Laboratory and field studies on acoustic navigation of echolocating bats - Tracking of flight paths and ultrasounds,” The 6th International Seminar on Biodiversity and Evolution: Wildlife Science by New Biologging studies, 京都大学北部キャンパス 理学研究科セミナーハウス, 2017/05/30
- [3] Yuta Tamai, Takashi Noguchi, Shizuko Hiryu, and Kohta I. Kobayasi, “A new behavioral paradigm for investigating auditory perception of untrained animals: Application of novel object recognition procedure to hearing research”, Society for Neuroscience, Washington, DC, USA, 2017/11/11-2017/11/15
- [4] Jun Nishimura, Yu Teshima, Shizuko Hiryu, Iwaki Akiyama, A compensation method of frequency-dependent attenuation for pulsed Doppler systems by adapting the transmitting waveform, The Journal of the Acoustical Society of America 138, 1746 (2015)
- [5] Kazuma Hase, Takara Miyamoto, Yoshiaki Watanabe, Hiroshi Riquimaroux, Tetsuo Ohta and Shizuko Hiryu, Changes in spectro-temporal features of echolocation pulses emitted by flying FM bats (*Miniopterus fuliginosus*) in reaction to FM jamming sounds, Neuroscience 2015 Chicago, USA 2015/10/17-21
- [6] Daiki Goto, Shizuko hiryu, Kohta I. Kobayasi and Hiroshi Riquimaroux, How flying CF-FM echolocating bats adapt to acoustically jammed, 170th Meeting of the Acoustical Society of America @ Jacksonville, Florida, USA 2015/10/31-11/8

国内学会 計 20 件

- [1] 長谷 一磨, 角屋 志美, 間井谷 洋祐, 小林 耕太, 飛龍 志津子, “集団飛行するコウモリの音響混信状況での信号抽出メカニズムに関する検討”, 日本音響学会 2018 年春季研究発表会, 日本工業大学宮代キャンパス, 2018/3/13-15
- [2] 角屋志美, 竹内由紀, 長谷一磨, 小林耕太, 飛龍志津子, “群れで飛行するコウモリはうるさい状況にどのように立ち向かうか—テレメトリ計測による混信回避の検討—”, 行動 2017, 東京大学駒場キャンパス, 2017/8/31-2017/9/1
- [3] 氏野友裕, 中井元貴, 藤岡慧明, 福井大, 依田憲, 飛龍志津子, “野生コウモリを追跡! GPS ロガーとマイクロホンアレイから見た音響採餌行動戦略”, 行動 2017, 東京大学駒場キャンパス, 2017/8/31-2017/9/1

- [4] Takara Miyamoto, Kazuma Hase, Yasufumi Yamada, Kentaro Ito, Kohta I. Kobayasi, Shizuko Hiryu), “Path control of group flying bats for collision avoidance”, 個体群生態学会大会, 九州大学西新プラザ, 2017/10/13-2017/10/15
- [5] 氏野友裕, 藤岡慧明, 福井大, 飛龍志津子, “コウモリの大規模・小規模空間における採餌行動時のソナー戦略の分析～GPS イベントロガーとマイクロホンアレイを用いた動態音響計測～”, 第 64 回日本生態学会大会, 2017/3/14-18@早稲田大学
- [6] 佐藤寛, 手嶋優風, Jun Nishimura, 渡辺好章, 飛龍志津子, 秋山いわき, “パルスドプラ血流計測における生体組織の周波数依存減衰の影響とその補正”, 日本超音波医学会第 89 回学術集会 2016/05/27-28
- [7] 氏野友裕, 吉村洗基, 藤岡慧明, 飛龍志津子, “CF-FM コウモリの異なるクラッタ環境におけるパルス音響特性の比較・検討”, 海洋音響学会 2016 年度研究発表会 2016/05/19-20@東京大学生産技術研究所
- [8] 藤岡慧明, “Echolocating bats use future-target information for optimal foraging”, 海洋音響学会 2016 年 談話会・シンポジウム, 2016/6/22 @東大生研プレゼンテーションルーム
- [9] Yuta Tamai, Shizuko Hiryu, Kohta I. Kobayasi, “Dose cochlear stimulation with pulsed infrared laser create the intelligible perception of speech sounds? : The multidiscipline approach convincing animal electrophysiology and human psychology”, 日本神経科学大会, 2016/7/20-22@パシフィコ横浜
- [10] 佐藤涼, 玉井湧太, 野口峻, 飛龍志津子, 小林耕太, “Double flash illusion in Mongolian Gerbil :The ethological approach using novel object recognition procedure”, 日本神経科学大会, 2016/7/20-22@パシフィコ横浜
- [11] Yuta Tamai, Yuka Shinpo, Kensuke Horinouchi, Makoto Arimura, Sizuko Hiryu, Kohta I. Kobayasi, “Development of novel hearing aid using noninvasive cochlear stimulation”, 比較生理学会若手の会夏の合宿, 2016/9/1-2 @八王子大学大学セミナーハウス
- [12] Yuuta Harada, Hiroyuki Miyawaki, Sizuko Hiryu, Kota Kobayasi, “Attention enhances peripheral sensitivity for listening weak communication sounds in Mongolian gerbil”, 動物心理学会第 76 回学会, 2016/11/23-26@北海道大学
- [13] Kotaro Onoue, Yuta Tamai, Suguru Matusi, Shizuko Hiryu, Kohta I Kobayasi, “Does action potentials generated by pulsed infrared laser irradiation to the cochlea, create

- sound perception in the brain”, 動物心理学会第 76 回学会, 2016/11/23-26@北海道大学
- [14] 佐藤寛、手嶋優風、Jun Nishimura, 渡辺好章、飛龍志津子、秋山いわき受波信号によって送波信号を最適化する超音波パルスドプラ法—生体組織の周波数依存減衰の影響と測定精度の向上、日本音響学会 2016 年春季研究発表会, 2016
- [15] 手嶋優風、柏村祐樹、飛龍志津子、秋山いわき, "受波信号によって送波信号を最適化する超音波ドプラ血流計測法の提案," 日本音響学会 2015 年春季研究発表会, 2015, pp. 136-137.
- [16] 長谷一磨、宮本聖、渡辺好章、力丸裕、太田哲男、飛龍志津子, “jamming 音呈示下での飛行中コウモリにおけるエコーロケーション音声の時間周波数構造の変化”, 第 38 回日本神経科学大会 2015/7/30@神戸国際会議場
- [17] 長谷一磨、高橋依里、宮本聖、渡辺好章、力丸裕、太田哲男、飛龍志津子, “ソナー信号混状況における FM コウモリの超音波パルス特性変化”, 超音波研究会, 金沢大学, 2014.
- [18] 角谷美和、渡邊翔太郎、藤岡慧明、合原一究、渡辺好章、力丸裕、太田哲男、飛龍志津子 “採餌飛行時におけるコウモリの複数ターゲットに対するソナー戦略の分析”, 日本動物行動学会 第 32 回大会, 広島大学, 2013.
- [19] 角谷美和、渡邊翔太郎、藤岡慧明、合原一究、渡辺好章、力丸裕、太田哲男、飛龍志津子, “複数ターゲットに対する野性コウモリの超音波センシング戦略について—パルス放射方向および飛行軌跡に関する実験的・数理的検討—”, 第 30 回センシングフォーラム, 信州大学, 2013.
- [20] 渡邊翔太郎、角谷美和、藤岡慧明、合原一究、渡辺好章、力丸裕、太田哲男、飛龍志津子, “獲物探索飛行中における野性コウモリのソナー行動戦略-マイクロホンアレイシステムを用いた 3 次元飛行軌跡とパルス放射方向の分析-”, 超音波研究会, 同志社大学, 2013.

#### その他の発表

- [1] 飛龍志津子, “生物ソナーに学ぶ超音波技術,” 第 75 回関西地区分科会 (日立返仁会と日立製作所研究開発グループとの共催), 日立製作所, 2017/7/14
- [2] 飛龍志津子, “生物ソナー・コウモリの超音波センシング技術,” パナソニック講演会, Panasonic Wonder LAB Osaka, 9/23/2017

受賞 計 5 件

- [1] 第 14 回 日本学術振興会賞(2018, 2, 7), 飛龍志津子
- [2] 行動関連学会・研究会の合同大会, 「行動 2017」 最優秀賞 角屋志美
- [3] 行動関連学会・研究会の合同大会, 「行動 2017」 優秀賞 氏野友裕
- [4] 日本音響学会関西支部若手研究者交流研究会 グッドポスター賞 玉井湧太
- [5] 第 40 回 日本神経科大会ジュニア研究者ポスター賞 今村基希

テーマ 4 生体組織のかたさ測定精度の向上

原著論文 計 29 件

- [1] S. Mori, T. Makino, D.Koyama, S.Takayanagi, T.Yanagitani, M.Matsukawa,  
Ultrasonically induced electrical potentials in demineralized bovine cortical bone, AIP  
Advances, Vol.8, p.045007, 2018
- [2] K. Hirata, T. Kubota, D. Koyama, S. Takayanagi, M. Matsukawa, Fabrication of oriented  
hydroxyapatite film by RF magnetron sputtering, AIP Advances, Vol. 7, art.no. 085219,  
2017.
- [3] K. Takano, Y. Nagatani, M. Matsukawa, Simulation study of axial ultrasound  
transmission in heterogeneous cortical bone model, Jpn. J. Appl. Phys., Vol. 56, No. 7S1,  
art.no. 07JF29, 2017.
- [4] S. Matsukawa, T. Makino, S. Mori, D. Koyama, S. Takayanagi, K. Mizuno, T.  
Yanagitani, M. Matsukawa, Effect of anisotropy on stress-induced electrical potentials in  
bovine bone using ultrasound irradiation, Appl. Phys. Lett., Vol. 110, No. 14, art.  
no.143701, 2017.
- [5] A. Hosokawa, Observations of experimental and numerical waveforms of piezoelectric  
signals generated in bovine cancellous bone by ultrasound waves, Jpn. J. Appl. Phys.,  
Accepted.
- [6] A. Hosokawa, Structural dependence of piezoelectric signal in cancellous bone at an  
ultrasound frequency, Proc. Mtgs. Acoust. Vol. 32, 32, 020001, 2017.
- [7] A. Hosokawa, Investigation of piezoelectric anisotropy of bovine cortical bone at an  
ultrasound frequency by coupling an experiment and a simulation, J. Acoust. Soc. Am.,  
Vol. 142, No. 2, pp. EL184-EL189, 2017.

- [8] T. Hata, Y. Nagatani, K. Takano, M. Matsukawa, Simulation study of axial ultrasonic wave propagation in heterogeneous bovine cortical bone, *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 140, No. 5, pp. 3710-3717 (2016)
- [9] T. Hachiken, S. Nakanishi, M. Matsukawa, Effect of medullary cavity in cancellous bone on two-wave phenomenon, *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 55, No. 7S1, pp. 07KF16-1-5 (2016)
- [10] J. Jang, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, T. Shiina, "Study on the application of shear-wave elastography to thin-layered median and tubular structure: Finite-element analysis and experiment verification," *Jap. J. of Applied Physics*, Vol. 55, pp. 07KF08-1-8, 2016
- [11] T. Kitazaki, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, "Shear wavelength estimation based on inverse filtering and multiple-point shear wave generation," *Jap. J. of Applied Physics*, Vol. 55, pp. 07KF10-1-6, 2016 2016
- [12] H. Taki, Y. Nagatani, M. Matsukawa, K. Mizuno, T. Sato, "Fast characterization of two ultrasound longitudinal waves in cancellous bone using an adaptive beamforming technique", *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol.137, No. 4, pp. 1683-1692 (2015)
- [13] I. Mano, K. Horii, M. Matsukawa, T. Otani, "Two-wave propagation in in vitro swine distal ulna", *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 54, No. 7S1, pp. 07HF02 (2015)
- [14] I. Mano, K. Horii, H. Hagino, T. Miki, M. Matsukawa, T. Otani, "Estimation of in vivo cortical bone thickness using ultrasonic waves", *J. Med. Ultrasonics*, Vol. 42, No. 3, pp.315-322 (2015)
- [15] S. Kawasaki, R. Ueda, A. Hasegawa, A. Fujita, T. Mihata, M. Matsukawa, M. Neo, "Ultrasonic wave properties of human bone marrow in the femur and tibia", *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 138, No. 1, pp. EL83-EL87 (2015)
- [16] A. M. Groopman, J. I. Katz, M. R. Holland, F. Fujita, M. Matsukawa, K. Mizuno, K. A. Wear, J. G. Mille, "Conventional, Bayesian, and Modified Prony's methods for characterizing fast and slow waves in equine cancellous bone", *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 138, No. 2, pp. 594-604 (2015)
- [17] C. Liu, T. Tang, F. Xu, D. Ta, M. Matsukawa, B. Hu, W. Wang, "Signal of interest selection standard for ultrasonic backscatter in cancellous bone evaluation", *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol.41, No.10, pp. 2714-2721 (2015)
- [18] Y. Imoto, R. Tsubota, M. Kawabe, M. Saito, K. Marumo, M. Matsukawa, "Effects of abnormal collagen crosslinks on hypersonic longitudinal wave velocity in bovine cortical bone", *Glycative Stress Research*, Vol.2, No.3, pp.101-103 (2015)

- [19] H. Tsuneda, S. Matsukawa, S. Takayanagi, K. Mizuno, T. Yanagitani, M. Matsukawa, Effects of microstructure and water on the electrical potentials in bone induced by ultrasound irradiation, *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 106, p. 073704 (2015).
- [20] A. Hosokawa, “Numerical simulation of piezoelectric effect of bone under ultrasound irradiation,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol.54, pp. 07HF06-1–07HF06-7, 2015.
- [21] A. Hosokawa, “Numerical analysis of ultrasound backscattered waves in cancellous bone using a finite-difference time-domain method: Isolation of the backscattered waves from various ranges of bone depths,” *IEEE Trans. Ferroelectr. Freq. Control*, vol.62, no.2, pp. 1201–1210, 2015.
- [22] T. Shiina, “Ultrasound elastography: Development of novel technologies and standardization,” *Jpn. J. Appl. Physics*. vol. 53, pp. 07KA02-1~7, 2014.
- [23] T. Umemoto, E. Ueno, T. Matsumura, M. Yamakawa, H. Bando, T. Mitake and T. Shiina, “Ex Vivo and In Vivo Assessment of The Non-Linearity of Elasticity Properties of Breast Tissues for Quantitative Strain Elastography,” *Ultrasound in Medicine and Biology* vol. 40, no.8, pp. 1755-1768, 2014.
- [24] 椎名 毅, “超音波エラストグラフィの研究開発の現状・動向,” *Medical Imaging Technology*, vol. 32, no. 2, pp. 63-68, 2014.
- [25] Y. Nagatani, K. Mizuno, M. Matsukawa, “Two-wave behavior under various conditions of transition area from cancellous bone to cortical bone”, *Ultrasonics*, Vol. 54, No. 5, pp.1245-1250 (2014).
- [26] M. Matsukawa, R. Tsubota, M. Kawabe, K. Fukui, “Application of a micro-Brillouin scattering technique to characterize bone in the GHz range”, *Ultrasonics*, Vol. 54, No. 5, pp.1155-1161 (2014).
- [27] I. Mano, K. Horii, F. Fujita, Y. Nagatani, M. Matsukawa, T. Otani, “Influence of the circumferential wave on the fast and slow wave propagation in small distal radius bone, *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 53, No. 7S, pp. 07KF07-1-3 (2014).
- [28] K. Wear, Y. Nagatani, K. Mizuno, M. Matsukawa, “Fast and slow wave detection in bovine cancellous bone in vitro using bandlimited deconvolution and Prony’s method”, *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol.136(4), pp. 2015-2024 (2014).
- [29] F. Fujita, K. Mizuno, M. Matsukawa, “An experimental study on the ultrasonic wave propagation in cancellous bone: Waveform changes during propagation”, *Journal of the acoustical society of America*, Vol.134, pp.4775-4781, 2013.



- [1] S. Mori, M. Kuraoka, T. Makino, Y. Sakata, M. Matsukawa, Induced electric potential in bone by low intensity ultrasound irradiation, 2017 International Congress on Ultrasonics, Hawaii, USA (2017.12)
- [2] [Invited] M. Matsukawa, I. Mano, Y. Yoneda, K. Horii, S. Umemura, E. Ozaki, In vivo radius bone evaluation in their teens by two longitudinal wave propagation, 174th Meeting of the Acoustical Society of America, New Orleans, USA (2017.12)
- [3] [Invited] H. Taki, Y. Nagatani, M. Matsukawa, S. Izumi, Two ultrasound longitudinal in cancellous bone acquired using a fast decomposition method with a phase rotation parameter for bone quality assessment, 174th Meeting of the Acoustical Society of America, New Orleans, USA (2017.12)
- [4] Y. Sakata, S. Mori, M. Kawase, M. Matsukawa, Application of laser ultrasound technique to evaluate wave velocity in bovine meniscus, 174th Meeting of the Acoustical Society of America, New Orleans, USA (2017.12)
- [5] (Invited) T. Shiina, "WFUMB Guidelines for Clinical Use of Ultrasound Elastography - Basic Principles and Terminology" WFUMB 2017, Taipei, 2017.10.15
- [6] (Invited) M. Yamakawa, S. Fujii, T. Shiina, "Evaluation of Shear Wave Dispersion Caused by Liver Fibrous Structure Using Hepatic Fibrosis Progression Model," WFUMB 2017, Taipei, 2017.10.16.
- [7] M. Matsukawa, I. Mano, K. Horii, Y. Yoneda, S. Umemura, E. Ozaki, In vivo radius bone evaluation of teenagers by modified two wave ultrasound apparatus, 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium, Washington DC, USA (2017.9)
- [8] S. Nakanishi, Y. Kinoshita, M. Matsukawa, Effect of medullary cavity on the two wave phenomenon in the distal part of long bone, 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium, Washington DC, USA (2017.9)
- [9] M. Kawase, M. Matsukawa, H. Hayashi, Y. Shibagaki, M. Kawabe, Measurement of longitudinal wave velocity in articular cartilage by micro Brillouin scattering, 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium, Washington DC, USA (2017.9)
- [10] T. Kubota, K. Hirata, K. Mori, S. Tokuda, D. Koyama, M. Matsukawa, Fabrication of oriented hydroxyapatite film by RF magnetron sputtering, IBDW/ESUCB (2017.6)
- [11] T. Makino, K. Takano, T. Kubota, S. Matsukawa, S. Takayanagi, T. Yanagitani, M. Matsukawa, Ultrasonically induced electrical potentials in bovine cortical bone, IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)
- [12] Y. Nagatani, I. Mano, M. Matsukawa, K. Takano, K. Chiba, A real-size FDTD simulation of ultrasound propagation inside human radius, IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)

- [13] K. Takano, Y. Nagatani, M. Matsukawa, Simulation study on axial ultrasound propagation in cortical bone model - effects of shape and heterogeneity - , IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)
- [14] A. Hosokawa, Structural dependence of piezoelectric signal in cancellous bone at an ultrasound frequency, 2017 International Congress on Ultrasonics, Hawaii, USA (2017.12)
- [15] A. Hosokawa, Estimation of piezoelectric sensitivity at an ultrasound frequency in bovine cancellous bone, IBDW/ESUCB, Monastery Banz, Germany (2017.6)
- [1] T. Matsumoto, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, and T. Shiina, "Experimental validation of simultaneous excitation of orthogonal coded push pulses for fast shear wave elastography," Proc. of 2017 IEEE Int. Ultrason. Symp., 2017. DOI: 10.1109/ULTSYM.2017.8092921
- [2] S. Fujii, M. Yamakawa, K. Kondo, T. Namita, M. Kudo, T. Shiina, "Evaluation of shear wave dispersion caused by fibrous structure and tissue viscosity using hepatic fibrosis progression and histological models," Proc. of 2017 IEEE Int. Ultrason. Symp., 2017, DOI: 10.1109/ULTSYM.2017.8092713
- [3] Y. Takayama, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, T. Shiina, " Quantitative elasticity imaging by shear wave speed evaluation using inverse filtering," Proc. Sympo. Ultrason. Electron. 38, paper 3J1-1, 2017 年 10 月 .
- [4] [Invited] K. Wear, A. Groopman, J. Katz, M. Holland, Y. Nagatani, K. Mizuno, M. Matsukawa, J. Miller, Signal processing methods for through-Transmission measurements of fast and slow waves in bovine and equine cancellous bone, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.11)
- [5] [Invited] M. Matsukawa, S. Nakanishi, I. Mano, K. Horii, Y. Yoneda, S. Umemura, E. Ozaki, In vivo radius bone evaluation of woman in their late teens by two wave apparatus, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.11)
- [6] S. Mori, S. Matsukawa, M. Kawase, S. Takayanagi, M. Matsukawa, Induced electric potential in cortical bone and cartilage by ultrasound irradiation, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.11)
- [7] K. Takano, Y. Nagatani, M. Matsukawa, Simulation study of ultrasound propagation in anisotropic and heterogeneous cortical bone model, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan (2016.11))
- [8] S. Matsukawa, S.Mori, I. Mano, T. Yanagitani, K. Mizuno, S. Takayanagi, M. Matsukawa, Anisotropic behavior of induced electric potentials in bone by ultrasound irradiation, 2016 IEEE International Ultrasonics Symposium (2016.9)

- [9] T. Shiina, "Elasticity imaging of inhomogeneous media using inverse filtering with multiple shear wave generation," Proc. of 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and Acoustical Society of Japan, Honolulu, 2016
- [10] M. Matsukawa, S. Matsukawa, H. Tsuneda, "Piezoelectric response of bone in the MHz range", Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting, USA (2015.5)
- [11] A. Groopman, K. Wear, Y. Nagatani, K. Mizuno, M. Matsukawa, H. Taki, J. Katz, M. Holland, J. Miller, "Sample thickness dependence of Bayesian and modified least squares Prony's analysis methods on systematically shortened bovine cancellous bone", Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting, USA (2015.5)
- [12] Y. Nishimura, S. Kawasaki, M. Matsukawa, "Ultrasonic wave velocities in radial direction of bovine cortical bone", Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting, USA (2015.5)
- [13] A. Hosokawa, "Numerical simulation of piezoelectric effect under ultrasound irradiation: Consideration of the conductivity," Proc. Symp. Ultrasonic Electronics, no.1P5-1, Tsukuba, Japan, 2015.
- [14] A. Hosokawa, "Numerical analysis of fast and slow waves backscattered from various depths in cancellous bone," Proc. IEEE Int. Ultrasonics Symp., no.P1C6-5, pp.1-4, Taipei, Taiwan, 2015.
- [15] A. Hosokawa, "Numerical simulations of electric fields in bone induced by an ultrasound wave using a piezoelectric finite-difference time-domain method," Proc. 6th European Symp. Ultrasonic Characterization of Bone, no.Th1.4, pp. 1-4, Corfu, Greek, 2015.
- [16] A. Hosokawa, "Numerical investigation of fast and slow longitudinal waves backscattered from various depths inside cancellous bone," Proc. 169th Meeting of Acoust. Soc. Am., no. 2pBA12, p.2288, Pittsburgh, USA, 2015.
- [17] T. Hata, Y. Nagatani, M. Matsukawa, "FDTD simulations of ultrasonic wave propagation in the cortical bone with heterogeneity", Acoustical Society of America Spring 2015 Meeting, USA (2015.5)
- [18] R. Ueda, S. Kawasaki, A. Hasegawa, A. Fujita, T. Mihata, M. Neo, M. Matsukawa, "Ultrasonic wave properties of human bone marrow in elderly people", European Symposium on Ultrasonic Characterization of Bone, Greece (2015.6)
- [19] T. Hachiken, I. Mano, Y. Matsuura, Y. Okamura, M. Matsukawa, "Effect of circumferential wave on two wave phenomenon in human distal radius model", European Symposium on Ultrasonic Characterization of Bone, Greece (2015.6)

- [20] S. Matsukawa, H. Tsuneda, I. Mano, K. Mizuno, T. Yanagitan, S. Takayanagi, M. Matsukawa, "Ultrasound radiation from bone transducer in the MHz range", IEEE International Ultrasonics Symposium 2015, Taipei (2015.10)
- [21] Y. Imoto, S. Takayanagi, M. Saito, K. Marumo, M. Matsukawa, Hypersonic wave velocity in drying collagen film with AGE crosslinks, IEEE International Ultrasonics Symposium 2015, Taipei (2015.10)
- [22] Jun-keun Jang, Kengo Kondo, Takeshi Namita, Makoto Yamakawa, Tsuyoshi Shiina, A comparison study on shear wave velocity estimation of thin layered media using shear wave imaging, WC2015, Toronto, 2015,
- [23] M. Gomyo, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, "Mapping viscoelastic properties by Multi-Line(ML) acoustic radiation force," Proc. of SPIE Medical Imaging 2015, vol. 9419, pp.94191A-1~8, 2015.
- [24] T. Kitazaki, T. Shiina, K. Kondo, M. Yamakawa, "Shear wave elasticity imaging using inverse filtering and multiple-point shear wave generation," Proc. 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium, pp. 1121-1123, 2014.
- [25] T. Shiina, "Real-time Tissue Elastography: theory and usefulness for breast cancer diagnosis," 12th International Workshop on Breast Imaging (IWDM2014) , Gifu 2014.
- [26] T Kitazaki , K Kondo, M Yamakawa, T Shiina, "Estimation of tissue viscoelasticity using inverse filter and multipoint shear wave generation." Proc. of the 13th International Tissue Elasticity Conference, ,Snowbird, 2014.
- [27] Y. Matsuura, I. Mano, Y. Nagatani, M. Matsukawa, "Ultrasonic wave propagation in a child radius model", 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (2014.8).
- [28] T. Hachiken, Y. Matsuura, F. Fujita, I. Mano, T. Hata, Y. Nagatani, M. Matsukawa, "Ultrasonic wave propagation in the distal end adult human radius model", 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium (2014.9).
- [29] H. Taki, Y. Nagatani, M. Matsukawa, K. Mizuno, T. Sato, "Fast characterization of the fast and slow ultrasound waves in cancellous bone using frequency domain interferometry", 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium (2014.9).
- [30] H. Tsuneda, I. Mano, E. Hernanz, K. Mizuno, T. Yanagitani, S. Takayanagi, M. Matsukawa, "Polarity of piezoelectric properties in bone induced by ultrasound irradiation", 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium (2014.9).
- [31] Y. Imoto, M. Matsukawa, R. Tsubota, "Evaluation of anisotropy in cortical bone by micro-Brillouin scattering", 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium (2014.9).

- [32] M. Matsukawa, Y. Imoto, R. Tsubota, M. Kawabe, “Application of micro Brillouin scattering to evaluate hypersonic wave velocity in bone”, Material Science and Engineering 2014 (2014.9).
- [33] E. Hernanz, M. Matsukawa, H. Tsuneda, M. Okino, T. Yanagitani, K. Mizuno, “Ultrasonically induced electrical potentials in bone”, Material Science and Engineering 2014 (2014.9).
- [34] [Invited] M. Matsukawa, “Induced electric potentials in bone by ultrasonic irradiation”, Ultrasonics 2014 -Ultrasonic-based applications: from analysis to synthesis- (2014.9).
- [35] K. Wear, Y. Nagatani, K. Mizuno, M. Matsukawa, “Fast and slow wave detection in cancellous bone in vitro using bandlimited deconvolution and Prony's method”, Joint conf. World Fed. Ultrasound. Med. Biol. and Amer. Inst. Ultrasound. Med. (2015.3).
- [36] I. Mano, M. Matsukawa, T. Otani, Y. Yoneda, K. Horii, K. Etoh, M. Sugimoto, H. Yokota, Y. Murakami, Y. Kotoura, Clinical usefulness of the fast and slow wave system to discriminate fractures at the proximal femur, European Symposium on Ultrasonic Characterization of Bone, 2013.
- [37] F. Fujita, K. Mizuno, I. Mano, M. Matsukawa, Observation of fast wave in the initial state of wave propagation in cancellous bone, European Symposium on Ultrasonic Characterization of Bone, 2013.
- [38] F. Fujita, K. Mizuno, I. Mano, M. Matsukawa, Two wave phenomenon in a child radius model, 2013 Joint UFFC, EFTF and PFM symposium, 2013.
- [39] I. Mano, K. Horii, M. Matsukawa, T. Otani, Assessment of bone quality by quantitative ultrasound measurement, The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2013.
- [40] M. Gomyo, K. Kondo, M. Yamakawa, T. Shiina, “Mapping Viscoelastic Properties using acoustic radiation force,” Proc. of 12th International Tissue Elasticity Conference, p.105, 2013.

国内学会 計 86 件 内招待講演 6 件

- [41] L. V. Bustamante, K. Takano, M. Matsukawa, Experimental evaluation for the shear axial transmission wave in in vivo bone, 第 65 回応用物理学会春季学術講演会 (2018.3)
- [42] 壁下育弥, 細川篤, 海綿骨を用いた超音波センサの電極に関する検討, 2018 年電子情報通信学会総合大会 (2018.3)

- [43] 高野幸樹, 佐伯誠哉, 長谷芳樹, 松川真美, 時間反転波を用いた皮質骨中の超音波伝搬制御, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [44] 中西翔子, 村島和, 澤田紘一, 松川真美, 超音波散乱測定による海綿骨の異方性評価, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [45] 川瀬麻実, 安井寛和, 村島和, 葛原由紀, 池川雅哉, 松川真美, ラット糖尿病モデルの骨中音速評価 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [46] 牧野大輝, 森駿貴, 中西翔子, 小山大介, 高柳真司, 松川真美, MHz 域における皮質骨の逆圧電効果の実験的検討, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2018.1)
- [47] 瀧宏文, 長谷芳樹, 松川真美, 出江紳一, 適応型ビームフォーミングを用いた高速分析法による海綿骨中の超音波 2 波伝搬 現象解析, 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [48] 高野幸樹, 佐伯誠哉, 長谷芳樹, 松川真美, 皮質骨中を伝搬する超音波の集束 - FDTD によるシミュレーション, 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [49] 牧野大輝, 高野幸樹, 中西翔子, 小山大介, 高柳真司, 柳谷隆彦, 松川真美, 横波超音波照射下における皮質骨中誘発電位の検討 第 38 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [50] [招待講演] 松川真美, MHz 域における骨の圧電性 - 超音波による骨の物性研究, 公益社団法人日本セラミックス協会第 30 回秋季シンポジウム (2017.9)
- [51] 村島和, 中西翔子, 松川真美, 糖化した海面骨が超音波二波伝搬現象に与える影響, 日本音響学会 2017 年秋季研究発表会 (2017.9)
- [52] 中西翔子, ラングトン クリスチャン, 松川真美, 固液共存媒質中の超音波の位相干渉 - 簡単なモデルにおける音線法および理論解析と実験データの比較 -, 日本音響学会 2017 年秋季研究発表会 (2017.9)
- [53] 牧野大輝, 高野幸樹, 中西翔子, 松川沙弥果, 高柳真司, 柳谷隆彦, 松川真美, 横波超音波照射下における皮質骨の誘発電位の検討, 第 37 回日本骨形態計測学会 (2017.6)
- [54] 村島和, 中西翔子, 上田涼平, 松川真美, 海綿骨の糖化による超音波音速の変化, 第 37 回日本骨形態計測学会 (2017.6)
- [55] [招待講演] 松川真美, 眞野功, 超音波による骨の計測と診断, 第 37 回日本骨形態計測学会 (2017.6)

- [56] [招待講演] 松川真美, 超音波法による骨計測, 日本超音波医学会第90回学術集会 (2017.5)
- [57] 細川篤, 超音波によって海綿骨で発生する圧電信号の実験的・数値的観測, 第38回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2017.10)
- [58] 椎名 毅, “Shear wave で軟組織の何をどう測るのか?”, 超音波医学, 44(Suppl.) p. S175, 2017年4月.
- [59] 松本 拓也, 近藤 健悟, 浪田 健, 山川 誠, 椎名 毅, “Shear wave Elastography における直交符号化 push pulse の同時照射の実験的検討,” 超音波医学, 44(Suppl.) p. S454, 2017年4月.
- [60] 藤井 志桜里, 近藤 健悟, 浪田 健, 山川 誠, 椎名 毅, “慢性肝炎の組織構造変化が粘弾性評価に及ぼす影響,” 超音波医学, 44(Suppl.), p. S454, 2017年4月.
- [61] [招待講演] 松川真美, 超音波で骨を診る –基礎と臨床から–, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2017.1)
- [62] 牧野大輝, 松川沙弥果, 小山大介, 高柳真司, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 松川真美, ブタ大腿骨皮質骨中における超音波誘発電位の評価, 日本音響学会 2017年春季研究発表会 (2017.3)
- [63] 高野幸樹, 長谷芳樹, 松川真美, Axial Transmission 法における超音波伝搬の皮質骨厚さ依存性, 日本音響学会 2017年春季研究発表会 (2017.3)
- [64] 松川沙弥果, 牧野大輝, 小山大介, 高柳真司, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 松川真美, 縦波・横波の超音波伝搬時における骨中誘発電位の検討, 圧電材料・デバイスシンポジウム 2017 (2017.2)
- [65] 森駿貴, 松川沙弥果, 寺木瞳, 高野幸樹, 坂田祥崇, 高柳真司, 松川真美骨, コラーゲンの MHz 域の圧電性に関する実験的検討, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2017.1)
- [66] 高野幸樹, 長谷芳樹, 森駿貴, 上田涼平, 松川真美, Axial Transmission 法を考慮した皮質骨中の超音波伝搬シミュレーション, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2017.1)
- [67] 上田涼平, 村島和, 高野幸樹, 松川真美, 皮質骨中の悪玉架橋の生成による超音波音速の変化, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2017.1)
- [68] 松川沙弥果, 松川真美, 超音波の照射角度と骨中誘発電位に関する検討, IEEE Instrumentation & Measurement Society, Tokyo/Japan Sections Joint Chapter (2016.12)

- [69] 上田涼平, 川瀬麻実, 松川真美, 骨コラーゲン中の悪玉架橋が超音波音速に与える影響, 第 37 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2016.11)
- [70] 森駿貴, 松川沙弥果, 川瀬麻実, 高柳真司, 松川真美, 脱灰した皮質骨中の超音波誘発電位の検討, 第 37 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2016.11)
- [71] 松川沙弥果, 森駿貴, 小山大介, 高柳真司, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 松川真美, 超音波照射による骨の圧電特性の評価, 第 37 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2016.11)
- [72] 高野幸樹, 長谷芳樹, 松川真美, 不均一な皮質骨モデルにおける骨軸方向の超音波伝搬シミュレーション, 第 37 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2016.11)
- [73] 川瀬麻実, 柴垣慶明, 富田昇太, 森駿貴, 川部昌彦, 松川真美, Brillouin 光散乱法による関節軟骨中の局所的音速評価, 第 37 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2016.11)
- [74] 川瀬麻実, 柴垣慶明, 富田昇太, 森駿貴, 松川真美, 顕微 Brillouin 散乱法を用いた関節軟骨中の音速測定, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2016.7)
- [75] 森駿貴, 超音波照射による軟骨中の誘発電位の計測, 第 36 回日本骨形態計測学会 (2016.6)
- [76] 中西翔子, 八軒卓磨, 井本有紀, 松川真美, 海綿骨の骨梁形状が超音波二波伝搬現象に与える影響, 第 36 回日本骨形態計測学会 (2016.6)
- [77] 森駿貴, 松川沙弥果, 坂田祥崇, 眞野功, 高柳真司, 松川真美, 超音波照射による軟骨中の誘発電位の検討, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2016.6)
- [78] 中西翔子, 八軒卓磨, 井本有紀, 松川真美, 海綿骨の骨密度が超音波二波伝搬現象に与える影響, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2016.5)
- [79] J. Jang, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, T. Shiina, "Ex Vivo Assessment of Porcine Aortic Stiffness based on Leaky Lamb-wave Dispersion Analysis of Shear Wave Propagation," The 37th Symposium on Ultrasonic Electronics, Busan, 2016.
- [80] 五明美香子, 近藤健悟, 山川誠, 椎名 毅, "剪断波速度の周波数依存性によるブタ肝臓の粘弾性分布測定," 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都, 2016.



- [81] 高山 裕成, 近藤 健悟, 浪田 健, 山川 誠, 椎名 毅, “組織ひずみとせん断波計測の併用による定量的エラストグラフィ法の研究,” 日本超音波医学会 平成 28 年度第 2 回 基礎技研究会, 札幌, 2016.
- [82] 椎名毅, “音響放射力を用いた剪断波の高速イメージング,” 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都, 2016.
- [83] 松川沙弥果, 森駿貴, 轟野功, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 高柳真司, 松川真美, “MHz 域における皮質骨の逆圧電効果”, 日本音響学会 2016 年春季研究発表会 (2016.3)
- [84] 八軒車磨, 中西朔子, 松川真美, “模擬ヒト榛骨モデルを伝搬する超音波の実験的検討”, 2016 年電子情報通信学会総合大会 (2016.3)
- [85] 中西朔子, 八軒車磨, 井本有紀, 松川真美, “毎綿骨の骨梁形状が超音波二波伝搬現象に与える影響”, 第 63 回応用物理学会春季学術講演会 (2016.3)
- [86] 井本有紀, 高柳真司, 太田哲男, 松川真美, “骨中のコラーゲン架橋が音速異方性に与える影響”, 第 63 回応用物理学会春季学術講演会 (2016.3)
- [87] 松川真美, 轟野功, “超音波による骨の定量診断技術の現状と課題”, 日本超音波医学会第 88 回学術集会 (2015.5)
- [88] 松川沙弥果, 常田裕子, 轟野功, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 高柳真司, 松川真美, “超音波照射による骨の誘発電位について -骨の異方性の影響-”, 第 35 回日本骨形態計測学会 (2015.6)
- [89] 上田涼平, 川崎聡士, 長谷川彰彦, 藤田晃史, 三幡輝久, 松川真美, 梶尾昌志, “海綿骨内の流体の物性が二波伝搬現象に与える影響”, 第 35 回日本骨形態計測学会(2015.6)
- [90] 畑俊帆, 西村惰馬, 松川真美, 長谷芳樹, “不均一な皮質骨中での超音波伝搬挙動の検討”, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2015.7)
- [91] 井本有紀, 高柳真司, 斎藤充, 丸毛啓史, 松川真美, “顕微 Brillouin 散乱法を用いた皮質骨中の音速測定”, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2015.9)
- [92] 八軒車磨, 長谷芳樹, 松川真美, “海綿骨中の髓腔が二波伝搬現象に与える影響”, 第 76 回応用物理学会秋季学術講演会 (2015.9)
- [93] 松川沙弥果, 轟野功, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 高柳真司, 松川真美, “超音波照射による骨中誘発電位における異方性について”, 日本音響学会 2015 年秋季研究発表会(2015.9)

- [94] 畑俊帆, 高野幸樹, 長谷芳樹, 松川真美, “皮質骨中の不均一性を考慮した超音波伝搬特性の検討”, 第 36 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2015.11)
- [95] 西村脩馬, 松川真美, “ウシ皮質骨の径方向音速分布”, 第 36 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2015.11)
- [96] 井本有紀, 松川真美, 太田哲男, 斎藤充, 丸毛啓史, “顕微 Brillouin 散乱法による糖化コラーゲン膜の評価”, 日本超音波医学会第 5 回基礎技術研究会 (2015.12)
- [97] 松川沙弥果, 常田裕子, 眞野功, 高柳真司, 松川真美 “骨トランスデューサから放射される MHz 域の超音波測定”, 第 62 回応用物理学会春季学術講演会 (2015.3).
- [98] 椎名 毅, “最近の超音波診断装置におけるイノベーション,” 第 110 回日本医学物理学会学術大会, 札幌, 2015.
- [99] 張 俊根, 近藤 健悟, 浪田 健, 山川 誠, 椎名 毅, “SWE を薄板状媒質に適用するための Hilbert-Huang Transform に基づく Time-of-flight 法,” 第 36 回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, つくば, 2015.
- [100] 小江 啓介, 近藤 健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “勇断波伝播の Time Reversal による組織弾性イメージングシステム,” 第 36 回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, つくば, 2015.
- [101] 北崎 智明, 近藤 健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “多点励振と逆フィルタによる勇断波の波長推定,” 第 36 回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, つくば, 2015.
- [102] 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “勇断波による組織粘弾性分布の可視化における課題と展望,” 日本超音波医学会 第 88 回学術集会, 東京, 2015.
- [103] 張 俊根, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “ガイド波理論に基づく Shear Wave を用いた動脈壁の弾性率推定に関する研究,” 日本超音波医学会 第 88 回学術集会, 東京, 2015.
- [104] 椎名 毅, “Shear wave を用いた組織粘弾性のイメージング,” 日本音響学会 2016 年春季研究発表会, 横浜, 2016.
- [105] 小江啓介, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “受動励振による組織粘弾性評価の実験的検討,” 日本超音波医学会基礎技術研究会, 札幌, 2014.

- [106] 五明美香子, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “粘弾性評価用ファントムの試作と剪断波を用いた定量的評価,” 超音波エレクトロニクスシンポジウム, 東京, 2014.
- [107] 張 俊根, 近藤 健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “ガイド波理論に基づく Shear Wave を用いた動脈壁の弾性率推定,” 日本超音波医学会第 41 回関西地方会学術集会, 京都, 2014.
- [108] 五明美香子, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “剪断波による組織粘性・弾性分布の画像化の検討,” 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.
- [109] [招待講演] 松川真美, “超音波による骨の定量診断”, 日本超音波医学会第 87 回学術集会 (2014.5).
- [110] [招待講演] 松川真美, 坪田遼, 井本有紀, “顕微 Brillouin 散乱法を用いた骨中の縦波音速測定”, 日本超音波医学会第 87 回学術集会 (2014.5).
- [111] 八軒卓磨, 藤田文理, 松浦佑香, 眞野功, 松川真美, “ヒト橈骨遠位モデルにおける超音波の伝搬”, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2014.5).
- [112] 常田裕子, Elena Hernanz Pérez, 眞野功, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 高柳真司, 松川真美 “超音波照射に伴う骨中の圧電現象”, 第 34 回日本骨形態計測学会(2014.6).
- [113] 常田裕子, 松川沙弥果, 眞野功, 水野勝紀, 柳谷隆彦, 高柳真司, 松川真美, “超音波により励起される骨中電位の極性について”, 電子情報通信学会 超音波研究会 (2014.9).
- [114] 川崎聡士, 城谷大樹, 畑俊帆, 長谷芳樹, 松川真美, “海綿骨の材料特性が高速波・低速波音速に及ぼす影響”, 第 35 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2014.12).
- [115] 井本有紀, 常田裕子, 高柳真司, 松川真美, “骨中の水分が超高周波音速に与える影響”, 第 35 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2014.12).
- [116] 長谷芳樹, 瀧宏文, ギョームハイアット, 松川真美, “海綿骨中の高速波生成におけるインコヒーレンスの影響のシミュレーションによる検討”, 第 35 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2014.12).
- [117] 瀧宏文, 長谷芳樹, 松川真美, 佐藤亨, “周波数領域干渉計法を用いた骨伝導超音波の二波分離: シミュレーションデータへの適用”, 第 35 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2014.12).

- [118] 八軒卓磨, 畑俊帆, 松浦佑香, 眞野功, 長谷芳樹, 松川真美, “ヒト橈骨遠位モデルにおいて周回波が高速波と低速波に及ぼす影響”, 第 35 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2014.12).
- [119] 眞野功, 堀井薫, 松川真美, 大谷隆彦, “ブタ尺骨遠位端試料内の 2 波伝搬”, 第 35 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2014.12).
- [120] 眞野功, 堀井薫, 松川真美, 大谷隆彦, “超音波骨密度計 LD-100 による生体橈骨遠位端の画像化” 平成 25 年度第 3 回アコースティックイメージング研究会, 2013.
- [121] 藤田文理, 八軒卓磨, 長谷芳樹, 眞野功, 水野勝紀, 松川真美, “模擬ヒト橈骨中を伝搬する縦波超音波の実験的検討” 第 34 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, 2013.
- [122] 眞野功, 堀井薫, 藤田文理, 長谷芳樹, 松川真美, 大谷隆彦, “回り込み波の高速波・低速波への影響” 第 34 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, 2013.
- [123] 椎名 毅, “超音波エラストグラフィ: 新技術の開発と標準化に向けて,” USE2013 抄録集, 1 I-1, 2013.
- [124] 張 俊根, 近藤 健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “3 次元血管モデルにおけるせん断波の方向依存性,” USE2013 抄録集, 3P5-25, 2013.
- [125] 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “不均一媒質中の shear wave 伝搬特性の解析,” 日本超音波医学会第 86 回学術集会講演論文集, S176, 2013.
- [126] 五明美香子, 近藤健悟, 山川 誠, 椎名 毅, “剪断波を用いた組織粘弾性の周波数依存性の評価,” 日本超音波医学会第 86 回学術集会講演論文集, S425, 2013.

その他の発表 1 件

- [1] 松川真美, QUS による骨質評価, CLINICAL CALCIUM, Vol. 27, No. 8, pp. 1113-1120, 2017.

受賞 計 2 件

- [1] 平成 29 年度 中谷賞大賞受賞 「組織性状・機能情報の新規イメージング技術の先駆的研究と超音波エラストグラフィの開発」 2018.2.16.
- [2] 日本音響学会第 12 回学生優秀発表賞 松川 沙弥果, 2015

#### 4.5. 若手人材育成

研究成果を一般に公開することを目的として学内でシンポジウムを開催した。本シンポジウムでは、若手人材育成の一貫として学生によるポスター発表を行った。詳細は第5章研究成果の一般公開に記載した。若手人材育成の結果として以下のような8件の受賞があった。

- [1] 日本音響学会第15回学生優秀発表賞 山下悠介、MHz帯超音波照射に伴う巨大DNA分子の二重鎖切断の音圧依存性、2017
- [2] 日本音響学会学生第15回優秀発表賞 稲垣拳、生体内部の音速分布を考慮した超音波イメージングー超音波とMRの同時撮像による音速分布の推定とその補正ー、2017
- [3] 行動関連学会・研究会の合同大会、「行動2017」 最優秀賞 角屋志美
- [4] 行動関連学会・研究会の合同大会、「行動2017」 優秀賞 氏野友裕
- [5] 日本音響学会関西支部若手研究者交流研究会 グッドポスター賞 玉井湧太、2017
- [6] 第40回 日本神経科大会ジュニア研究者ポスター賞 今村基希、2017
- [7] 日本超音波医学会関西地方会第42回学術集会新人賞 三原伸公 MRIの画像情報を用いた生体組織の音速推定についてーT1・T2値と音速の関係ー、2015
- [8] 日本音響学会第12回学生優秀発表賞 松川 沙弥果、2015

## 5. 外部評価

## 5.1. 外部評価体制

平成25年度に一般社団法人日本超音波医学会へ外部評価委員会委員の推薦を依頼し、以下の有識者に評価を依頼した。

表 5.1 外部評価委員会 委員リスト (50音順)

所 属	氏 名	専 門
兵庫医科大学	飯島 尋子 教授	消化器
東北大学大学院	金井 浩 教授	超音波工学
東京工業大学大学院	蜂屋 弘之 教授	超音波工学
北海道大学大学院	三神 大世 教授	循環器
城東整形外科病院	皆川 洋至 医師	整形外科

## 5.2. 外部評価結果

2017年度最終評価結果をまとめて表 5.2 に示した。

表 5.2 評価結果

評価者	A	B	C	D	E
1) 目標や目的が達成されたかどうか					
テーマ 1	A	A	A	A	A
テーマ 2	A	A	B	B	A
テーマ 3	A	B	B	B	A
テーマ 4	A	A	A	A	A
2) 研究の成果の「質」・「独創性」・「先進性」・「新規性」・「メリット」					
テーマ 1	A	A	A	A	A
テーマ 2	A	A	A	A	A
テーマ 3	A	A	A	A	A
テーマ 4	A	A	A	A	A
3) 将来を十分に見据えた「インパクト」					
テーマ 1	A	B	A	A	A
テーマ 2	A	A	A	A	A
テーマ 3	A	A	B	B	A
テーマ 4	A	A	A	A	A

4) 将来的な展開への「波及効果」					
テーマ 1	A	A	A	A	A
テーマ 2	A	B	A	A	A
テーマ 3	A	A	B	B	A
テーマ 4	A	A	A	A	A
5) 総合評価					
テーマ 1	A	A	A	A	A
テーマ 2	A	A	A	A	A
テーマ 3	A	A	B	B	A
テーマ 4	A	A	A	A	A
全体	A	A	A	A	A

達成度評価 A-B-C-D(Aが高評価, Dが低評価)

各委員によって記載された評価シートを以下に示す。

#### A 委員

1		目標や目的が達成されたかどうか
テーマ 1	A	当初の目的の「医療における超音波技術の安全性の確立」のため、 ①キャビテーションによる組織損傷, 特に DNA 損傷について, 閾値など良く調べられている。ただ, 用いた周波数が 30 KHz と医用超音波で用いられる周波数とは, 2 桁近く異なるため, この研究成果が直接は, 元々の目的には活用できないと考えられるが, 同様な考え方は, 今後利用できる。 ②キャビテーションによる生体作用について, 臓器機能に及ぼす影響を調べている。期外収縮による評価を行っているが, そのメカニズムに関する考察が一層重要となる。
テーマ 2	A	当初の目的の「超音波による生体組織の熱的特性のイメージング」について, 温度による音速の変化の計測を行って, 対象となる組織の同定を目指すというのは, 面白い研究と言える。照射時間が一定であれば, 温度上昇がほぼ一定であると仮定できることを, いろいろな生体組織で確認する方がよいと考えられる。
テーマ 3	A	当初の目的の「生物補償行動あるごり済むを用いた超音波イメージング技術の開発」について, コウモリの生物アルゴリズムの解明を行っていることは, 評価に値する。今後, 補償の目的からすると, デジタル信号の処理の範囲だけでなく, コウモリの送信・受信特性と, 超音波トランスジューサの送信・受信特性の差についても, 考察を行うことが, 望ましいと考えられる。



	テーマ 4	A	当初の目的の「生体組織の硬さ測定制度の向上」について、 ①shear wave の仮想集束による組織弾性評価と②骨の中の音速測定を行っている。いずれも多方面からの評価を行っていることがわかる。
2			研究の成果の「質」・「独創性」・「先進性」・「新規性」・「メリット」
	テーマ 1	A	安全性の研究は評価が難しく特に日本では遅れているが、今後の医療の発展のためには非常に重要なテーマと考えられ、期待も大きい。 (1)医療用超音波の安全性の評価であるので、30kHz を用いる理由を明確にした方がよかったですと思います。実験評価システム系を構築し、音圧、周波数、パルス持続時間、繰り返し周期のパラメータを変更・組み合わせた実験が行われています。 (2)多くの新しい成果を出され、DNA 切断のメカニズムまで解明されようとしています。 常に、「今後の医療の発展のため」という視点から研究を進め、全体として（論文ではなく）医療の現場に対して、どういう結論を提唱できるかを皆さんで共有して頂くことが良いと思います。
	テーマ 2	A	このテーマも大変重要なもので、期待が大きいと思います。 【超音波測定】体積熱容量の測定とそのイメージングは、オリジナリティの高い研究と考えられます。音速変化の計測によって温度変化を求めているため、非常に精度の高い計測が実現されていると思います。 【MRI】MRI で得られた T1, T2 値から音速を算出する式を求められたのは成果であると思います。この研究は、元々、超音波照射による生体内での温度上昇を評価することが目的と思いますが、医療の現場では、MRI をどのように活用されるのでしょうか。超音波照射の前後で MRI を複数回適用するのかどうか、全体の方針も考慮されてはいかがでしょうか
	テーマ 3	A	本研究は、コウモリの優れた信号処理能力を活用する、という現在の医療工学では全く行われていない研究であり、今後大いに期待できる。 コウモリが送信周波数を変化させることを、生体内での超音波減衰の補償に応用することについて、コウモリの送信・受信特性において、どのような狙いがあるかをさらに明確にし、超音波による送信・受信素子のアナログ特性との関係を考慮された方がよいと思います。それ以外にも、コウモリの空間把握能力の優れている理由なども解明し、大いに信号処理などに活用されることを期待できます。
	テーマ 4	A	骨内部の波動伝播など、本研究者によるオリジナルな研究を發展させた内容と見受けられます。また多くの論文を出版されており高く評価できると思います。 模擬実験などによって、新たな課題も見い出されており、様々な要因がある中で、高速波と低速波を精度良く計測すること、それらの解析から骨の診断に役立つパラメータを導出することをさらに進めて頂きたいと思います。

3		将来を十分に見据えた「インパクト」
テーマ 1	A	「医用超音波工学」におけるブレークスルーを目指して、個々の研究者が非常に頑張っていることが分かります。DNAの切断に関して、蛍光顕微鏡によってDNAの一分子観察を行うのは、大変独創性が高く、今後の研究の進展に大いに期待できる。
テーマ 2	A	「医用超音波工学」におけるブレークスルーを目指して、個々の研究者が非常に頑張っていることが分かります。音速の変化を計測し、対象となる組織の、超音波加温による温度上昇の推定を行っている。これらは、従来にない独創的な研究と言え、今後の展開に期待できる。
テーマ 3	A	「医用超音波工学」におけるブレークスルーを目指して、個々の研究者が非常に頑張っていることが分かります。コウモリの優れた補償行動について、それを医用超音波に活用するという目標は、極めて独創的であり、今後の発展に期待できる。特に、このような学際的な研究は、この研究プロジェクトにしかできないと考えられる。
テーマ 4	A	「医用超音波工学」におけるブレークスルーを目指して、個々の研究者が非常に頑張っていることが分かります。特に骨の研究については、本研究プロジェクトは、長年世界をリードしてきた実績があり、本プロジェクトにおいても独創的な研究成果を得ている。
4		将来的な展開への「波及効果」
テーマ 1	A	剣持先生・吉川先生のグループと、超音波のグループの更なる連携によって、DNAレベルの超音波の安全性の評価法の確立ができると期待できる。
テーマ 2	A	組織性状診断のため、音速、弾性率、B/Aなど従来用いられてきたものでなく、温度特性を研究されるのは、大きな期待ができる。
テーマ 3	A	生物の補償行動は、いまだ人知の及ばない部分が多く、これらの研究によって、革新的な結果が得られ、さらに医用超音波領域に大きなブレークスルーを与える可能性が大きい。
テーマ 4	A	軟組織に加え、骨の研究においては、かなり詳細な研究がおこなわれており、従来のこの研究チームによる成果の集積に加え、大きな成果が得られる可能性が期待できる。
全体	A	「ヒトに優しい医療を目指して」各々の研究者がオリジナリティの高い研究を進めていることが分かります。研究者の人数が多くなりサブテーマが増えると、事業担当推進者の本来のねらいが、十分に個々の研究者には理解されていない場合があります。学術論文を個々の研究者が纏めることだけが本来の目的ではなく、事業担当推進者の本来のねらい・医療への貢献を、全員が共通認識

			を持って、全員がそのために何が出来るかを常に考えることが重要と思います。今後も、本来のねらいのために一層の成果を出されることを期待しています。
5			総合評価
	テーマ1	A	当初の目的の「医療における超音波技術の安全性の確立」のため、独創的計測評価技術を用いて、安全性に関して、DNAレベルでの評価を行っており、高い評価と期待ができる。
	テーマ2	A	当初の目的の「超音波による生体組織の熱的特性のイメージング」について、本研究グループは、温度特性の計測という独創的な研究を行っており、高い評価ができる。
	テーマ3	A	当初の目的の「生物補償行動あるごり済むを用いた超音波イメージング技術の開発」について、本グループ内の多様な研究者間の連携が見られ、独創的で重要な研究であると認められる。
	テーマ4	A	当初の目的の「生体組織の硬さ測定制度の向上」について、軟組織と硬組織の両方に関して、独創的な成果が得られている。今後の進展にも期待できる。
	全体	A	本グループは、同志社大学の生命医科学研究科の多数の研究者を中心に組織し、その中の多様な分野の研究者が良く連携し、当初の研究目標に向かって、5年間大変独創的な成果を挙げてきたことが分かります。素晴らしい研究チームが立ち上がったと思います。今後のさらなる進展に期待したいと思います。

## B 委員

1			目標や目的が達成されたかどうか
	テーマ1	A	キャビテーションの組織損傷を定量的に捕えることに成功し、臨床的な影響についての検討も進められた。
	テーマ2	A	熱的特性による診断情報を得ようとする試みとMRIと超音波の同時撮像について有用な結果を得ている。
	テーマ3	B	生物アルゴリズムを搭載した診断装置の実現を目指すとしていた点については、現状はやや未整理な状態と感ずる。
	テーマ4	A	生体組織の硬さ計測、骨の硬さ計測とも順調に成果重ね、目的を達成している。
2			研究の成果の「質」・「独創性」・「先進性」・「新規性」・「メリット」
	テーマ1	A	遺伝子レベルから臨床的状态までを包括して解釈できる基盤を提供しており、重要な結果が得られている。

	テーマ 2	A	MRI と同時撮像される超音波装置の開発は独創的で、熱的情報と組み合わせ新たな診断情報となる可能性を呈示した。
	テーマ 3	A	コウモリの超音波運用手法の研究は、よく練られた実験手法と、測定技術により、先進的な結果を得ている。
	テーマ 4	A	生体組織のずり波発生方法、骨の硬さ測定とも、臨床現場での状況を十分に考慮した、実用性の高い先進的研究である。
3			将来を十分に見据えた「インパクト」
	テーマ 1	B	キャビテーションが臨床上与える影響についての新たな知見を呈示したが、メカニズムや発生条件の詳細についてはさらなる検討が必要である。
	テーマ 2	A	MRI との連携が測られ、基礎的なデータが取得されているのは重要な成果である。今後、臨床的に有用な知見が得られることが期待できる。
	テーマ 3	A	人間の作るシステムと生物アルゴリズムとの差が明確となり、双方の特徴を取り入れた超音波医療システムの基盤を与えた。
	テーマ 4	A	臨床的に応用可能な成果が得られており、早期の実用化が期待できる。
4			将来的な展開への「波及効果」
	テーマ 1	A	臨床的な状況での超音波造影剤の問題点を明らかにし、超音波の安全性についての検討課題を明確にした。定量的指針については、今後の継続的な検討が重要であることを示した。
	テーマ 2	B	最終的に、装置・手法が、どのようにシステム化され、疾患に対する有用な診断情報となるのかが、より明確になるとさらによい。
	テーマ 3	A	コウモリの超音波利用方法について、新たに得られた知見は多く、応用面でも、今後の発展が期待できる。
	テーマ 4	A	骨の音響特性など、今後の発展の基礎的となるデータも着実に得ている。
	全体	A	プロジェクト全体としては順調に進展し、将来性があると評価できる。
5			総合評価
	テーマ 1	A	基礎的知見が順調に蓄積され、数十 kHz から MHz までのデータも得られており、臨床的な意味も大きい。テーマ全体としてデータが整理され、信頼性のある結果として積みあげられており、国際的にも有用な成果である。
	テーマ 2	A	生体の形態的特徴でなく、生理的な状態を得ようとする新たな試みで、MRI との連携が可能なことを示しており、有用な診断情報となることが期待できる。
	テーマ 3	A	国際的にも評価できる基礎的知見を積み上げており、今後も長期的進展が期待できる。
	テーマ 4	A	多くの成果が積み重ねられていて、外部への発表も順調である。臨床的な意義も大きく、今後も一層の進展が期待できる。

全体	A	独自の視点の研究も多く、超音波医療技術に拠点として順調に成果を積み上げた。臨床的な視点での成果の整理があると、よりわかりやすい。
----	---	--

## C 委員

1		目標や目的が達成されたかどうか
テーマ 1	A,	超音波照射の DNA への影響、および造影剤投与下の超音波の生体作用について、興味深い新知見が得られた。超音波の生体安全性の研究拠点としての体制も整備されてきた。初期の目標がよく達成されたと判断する。
テーマ 2	B	超音波による軟部組織内部温度変化の計測と MRI を併用した音速分布の推定という独創的な技術を具体化しつつある。生体での実用化にはさらに研究の積み重ねが必要である。
テーマ 3	B	コウモリの飛行ガイドとしての超音波利用の実態について、興味深い知見が得られた。その一部は、広帯域プローブの画質改善に貢献する可能性がある。
テーマ 4	A	組織の硬さ計測は、既に臨床で使用されているが、まだ歴史が浅く、不明の点も多い。本研究は、硬組織評価の基礎となる知見と軟組織評価法の改良に資する実用的成果を生み、目標がよく達成されたと考える。
2		研究の成果の「質」・「独創性」・「先進性」・「新規性」・「メリット」
テーマ 1	A,	超音波照射による DNA 二重鎖切断のメカニズムについて先進的な知見が得られた。超音波造影剤の心臓への影響についての動物実験は、まだ緒についたばかりだが、新規性が高く臨床的に重要な研究である。
テーマ 2	A	超音波による生体内部の熱物性特性と音速分布の画像化は、独創的で極めて先進的な試みである。本研究では、その道標となる基礎的研究成果が得られた。
テーマ 3	A	超音波の送受信から得られる情報に依存して飛行するコウモリが発信する超音波の分析結果、とくにそのドプラシフト補償行動は、興味深く新規性の高い知見と思われる。
テーマ 4	A	本研究は、これまで蓄積の少ない硬組織（骨と軟骨）の超音波伝搬特性に関する新規性の高い基礎データを提供した。また、本研究が提案した符号化 push pulse 照射法は、最近急速に発展している軟組織の弾性特性評価法に技術革新をもたらさうる先進的な研究成果を提供した。
3		将来を十分に見据えた「インパクト」
テーマ 1	A,	本研究によるゲノムサイズ DNA 二重鎖切断を評価する実験系の確立とその機序の解明は、超音波生体作用の理解に大きなインパクトを与えた。また、in vitro から in vivo まで超音波の安全性を総合的に評価しうる研究拠点の形成は、本邦の超音波医学の将来的な発展に大きく寄与する。

テーマ 2	A	生体内の熱性特性と音速分布は、従来にない斬新な生体情報であり、それが将来の生理学的研究や臨床診断に応用できるようになれば、そのインパクトは大きい。
テーマ 3	B	本研究の視点は、超音波の医療応用をはじめとする幅広い応用技術に生かされる可能性がある。
テーマ 4	A	本研究による硬組織の超音波伝搬の分析結果は、従来無視されていた骨の複雑な構造がその伝搬に及ぼす影響を明らかにした。本研究で提案された軟組織への符号化 <b>push pulse</b> 照射法は、 <b>shear wave elastography</b> の技術革新に貢献することが期待される。
4		将来的な展開への「波及効果」
テーマ 1	A,	超音波生体応用に関する安全性の研究は、医療用装置の技術開発とともに、今後も常に形を変えながら継続される必要がある。本事業によるそのための研究拠点の形成は、わが国の将来の医療と装置開発に貢献することが期待される。
テーマ 2	A	本研究の技術が実用化されれば、腫瘍や炎症性疾患をはじめとする疾病の非侵襲的診断だけでなく、体内熱物性特性の生理学的研究や超音波と MRI の併用の医学研究応用など、幅広い波及効果が考えられる。
テーマ 3	B	本研究でコウモリから得られた知見は多様な内容を含んでおり、今回、提案された広帯域プローブの画質改善だけでなく、超音波の医療応用をはじめとする幅広い応用技術に生かされる可能性がある。
テーマ 4	A	超音波骨密度計測は既に骨粗鬆症の簡易診断に使われているが、本研究で示された基礎的データは、この領域の正しい発展に貢献すると期待される。符号化 <b>push pulse</b> 照射法は、 <b>shear wave elastography</b> のより素早い画像化に直結するアイデアであり、実用化が期待される。
全体	A,	超音波の医療応用に向けての多数のアイデアが創出されており、将来的に多方面への波及効果が期待される。
5		総合評価
テーマ 1	A,	超音波検査は、安全性に優れた画像診断法であるが、その生体作用にはまだ不明の点も多かった。本研究は、超音波照射による DNA 二重鎖切断の機序と動物における生体作用について多くの新知見をもたらし、超音波の生体安全性の研究拠点の形成も適切に進められた。
テーマ 2	A	超音波による体内の温度変化と音速分布の計測という独創的なアイデアを具体化した研究である。実用化にはさらに研究の積み重ねを必要とするが、このたびの研究成果をベースに、超音波の医学・生理学応用の新しい分野の開拓につながる可能性がある。
テーマ 3	B	コウモリの超音波利用の実態について多くの興味深い知見が得られ、その一部は医用超音波装置の画質改善に結びつくかもしれない。その視点はユニークであり、今後、さらに多くの超音波工学に資するアイデアが提供されることを期待する。

	テーマ 4	A	従来は知見が乏しかった硬組織の超音波伝搬特性について基礎的知見を提供し、今後、骨性状診断の精度向上などへの貢献が期待される。現在、臨床応用が進みつつある軟組織の弾性特性評価では、計測の精度向上と時間短縮に資する新技術の実用化につながる成果を得た。
	全体	A	それぞれのテーマで充実した研究成果が上がり、将来的なあるいは直近の医療応用へのヒントが数多く提供された。大学院生ら若手人材の育成も進んだ。生体安全性を含む超音波医工学研究の拠点として、今後も活発な研究活動と人材育成が継続されることを期待する。

## D 委員

1			目標や目的が達成されたかどうか
	テーマ 1	A	目的に対して研究機関が短期間であるがある程度の目標が達成できていると思われる
	テーマ 2	A	超音波の生体熱特性による組織への変化に関する研究が行われ臓器特異的ではあるが研究成果が報告された
	テーマ 3	A	研究は発展的に遂行されている
	テーマ 4	A	研究は順調に遂行されている
2			研究の成果の「質」・「独創性」・「先進性」・「新規性」・「メリット」
	テーマ 1	A	DNA 切断にキャビテーションが寄与していることが示されました。今後超音波治療へどのようなメリットが考えられるかの方向付けが必要と考える
	テーマ 2	A	以前より安全性については問題となっているが今メダカ杯、心筋に対する影響が報告された。さらに MRI で音速を推定されているが臨床への応用としては肝臓脾臓が重要なターゲットになると考えられる
	テーマ 3	A	新規性も高いが臨床へのメリットの具体性が若干不明瞭
	テーマ 4	A	骨の弾性、骨量が簡便に測定出来ることは患者教育へも重要な要素と考える。また実質臓器への SEW の応用は各種臓器や腫瘍鑑別に利用できる
3			将来を十分に見据えた「インパクト」
	テーマ 1	A	インパクトは大きいけどどのような疾患にどのような方法で使用されるか検討が必要
	テーマ 2	A	将来性は高いがメダカ杯の実験や豚筋肉組織の測定をどう臨床に応用するかの問題が残る
	テーマ 3	B	新規性も高いが臨床へのメリットの具体性が欠ける
	テーマ 4	A	全ての研究は臨床への発展的応用を考慮されている

4		将来的な展開への「波及効果」
テーマ1	B	将来性は高いと考えるが実臨床に入る前の検討を必要とする
テーマ2	A	臨床応用可能となれば現在問題となっている疾患への応用が見込まれる
テーマ3	B	新規性も高いが臨床へのメリットの具体性が欠ける
テーマ4	A	骨の弾性、骨量が簡便に測定出来ることは患者教育へも重要な要素と考える
全体	A	全ての研究は臨床への発展的応用を考慮し遂行されている
5		総合評価
テーマ1	A	研究は順調に遂行されています。今後の臨床応用への計画を立てる必要があると考えます。
テーマ2	A	研究は順調に遂行されています。今後の臨床応用への具体的な計画を立てる必要があると考えます。
テーマ3	B	新規性は高いが臨床へのメリットの具体性が欠ける
テーマ4	A	骨の測定は骨粗鬆状の早期発見や検診への応用が期待される。実質臓器への SEW の精度向上は肝疾患のみならず各種臓器や腫瘍鑑別、内視鏡との融合などにより幅広く応用できる
全体	A	全ての研究は臨床への発展的応用を考慮し遂行されている

## E 委員

1		目標や目的が達成されたかどうか
テーマ1	A,	超音波照射による熱的作用・非熱的作用を詳細に分析できている。
テーマ2	A	生体の脂肪・非脂肪組織の熱による音速変化と画像に対する影響が明らかにされた。
テーマ3	A	コウモリの超音波利用について詳細な分析がなされ、臨床応用の可能性が明確にされた。
テーマ4	A	既に臨床応用されている点で目的は達成されています。
2		研究の成果の「質」・「独創性」・「先進性」・「新規性」・「メリット」
テーマ1	A	DNA 二重鎖切断という新しい安全性の指標を確立した。
テーマ2	A	熱的特性に注目した点で非常に独創的。



	テーマ 3	A	動物の生態からヒト臨床への応用を考えるとという点では非常に独創的であり、理にかなった優れた研究。
	テーマ 4	A	海綿骨に着目した点で非常に独創的です。
3			将来を十分に見据えた「インパクト」
	テーマ 1	A	DNA 二重鎖切断確立の時間的現象メカニズムを明らかにし、安全性の高い超音波照射法確立の方向性を示した。
	テーマ 2	A,	静止画ですが全体が見れる MRI をマップとし、局所しか見えないもののリアルタイムなエコーを組み合わせれば間違いなく新しい世界が展開します。非常に楽しみな仕事だと思います。
	テーマ 3	A	視覚化による医療用画像を超えた多くの可能性を提示しています。
	テーマ 4	A	小児の成長期で臨床上問題になるのは研究対象にしている「骨幹」ではなく「骨端」です。骨端への腱や靭帯付着部における裂離骨折は日常診療で遭遇する機会が極めて多い。骨端は皮質骨に乏しく海綿骨優位、海綿骨は生体力学的に牽引に対して弱い構造特性があります。今までほとんど研究されていなかった成長期スポーツ傷害の骨端傷害の病態解明に迫る手法が開発された可能性があります。
4			将来的な展開への「波及効果」
	テーマ 1	A	遺伝子・分子・代謝レベルでの安全性を検討するレベルに至っています。
	テーマ 2	A	屍体では組織温度の低下、特に画質低下に大きな影響を及ぼす脂肪の影響が少なくなります。生体では観察困難な神経線維束・神経周膜が極めて鮮明に観察できます。熱を加えるばかりでなく、熱を奪うような手法が取れば臨床的価値はさらに上がると考えられます。
	テーマ 3	A	医療以外への臨床応用価値を感じさせる研究であり、波及効果は極めて高い研究に位置付けられると思います。
	テーマ 4	A	2016 年に始まった学校運動器健診における運動器評価の客観的検査の一つとして活用が期待されます。
	全体	A	いずれも臨床的観点で進められている研究ですから波及効果は非常に高いと考えられます。
5			総合評価
	テーマ 1	A	表在臓器並みに深部臓器を鮮明に描出できる安全性の高い出力技術の開発につながるため、さらなる継続研究が望まれます。
	テーマ 2	A	温度に注目し非常に独創的仕事ですので、是非継続して成果を新しい方向性につなげていただきたい。
	テーマ 3	A	非常にユニークな研究が毎年確実に進歩しており、次の研究成果が非常に楽しみです。
	テーマ 4	A	成長期スポーツ障害の早期発見を中心とした臨床応用の実現可能性が一番高い研究です。

全体	A	世界をリードする優れた研究ばかりだと思います。
----	---	-------------------------

## 各年度毎の評価結果

## 2016年度

## A 委員

学外参加者との連携	A	4つすべてのテーマが国内外の数か所の外部機関と連携している。各々のテーマの中での各々の研究者の役割分担を明確にしておいた方が望ましいと考えられるが、いかがでしょうか
若手人材育成	A	各々のテーマに関して若手の発表も非常に多く、多くの若手人材育成に貢献されている。 関わった若手研究者とその研究テーマ（成果）を表にまとめて一覧にして頂いたことは、各々の若手の研究の位置づけが分かり易くなった。 さらに、研究を通じて育成する人材像を明らかにしてはどうですか。これは貴大学の理念にも関わることかと思えます。
費用対効果	A	平成28年度は4000万円の支出に対し、査読付き学術雑誌の掲載が6件、国際会議11件、国内学会口頭発表48件ということで、多くの成果を挙げられたと思います。 それらの業績の一覧表も載せて頂きました。
研究の進捗		
テーマ1	A	安全性の研究は評価方法が難しく遅れているが、今後の医療の発展のためには、いずれも非常に重要なテーマと考えられ、期待も大きい。モデルによる説明など大きなブレークスルーに繋がると思えます。 (1)【渡辺】タンパク質解析法をほぼ確立でき、いよいよ超音波の生体作用を確認する段階に入ったと考えられる。 (2)【吉川】DNA切断回数に関するパルス回数依存性の物理モデルを決め、実験結果を良く合っていることは良い結果だと考えられる。この式の右辺の0.2（両対数グラフの傾き）は何で決まるのでしょうか。この点も記述された方がいいと思います。 (3)【小山】実験図から大変重要な結論を導き出していると思えます。これらを、式や図を用いて記述するとさらに、普遍的な結論となると思えます。
テーマ2	A	このテーマも大変重要なもので、期待が大きいと思えます。 (1)【秋山：MRI】MRI同時撮像超音波プローブの開発に大きな成果が得られたと思えます。 (2)【秋山：熱的特性イメージング】今後のin vivoの動物実験や臨床応用に期待したいと思えます。
テーマ3	A	本研究は、コウモリの優れた信号処理能力を活用する、という現在の医療工学では全く行われていない研究であり、今後に大いに期待できる。 (1)【飛龍】実験に関して大変ご苦労されている様子が伺えます。コウモリから発する超音波だけでなく、コウモリの聴覚系での処理波形がモニタできると、研究が進むように思いますが、そうした信号を得ることは大変難しいでしょうか。

テーマ4	A	生体材料を扱う困難さを克服し、骨内部の波動伝播など、本研究者による独創的な研究と見受けられます。学術成果も多くあげており、高く評価できると思います。
全体	A	「医用超音波工学」におけるブレークスルーを目指し、個々の研究の成果が出ていることが良くわかります。
総合評価	A	「ヒトに優しい医療を目指して」各々の研究者がオリジナリティの高い研究を進めていることが分かります。 また、これだけのグループに分かれ、大勢の研究者が参加しておりますが、全体を束ねて、一定の方向付けを行っていることは、大変素晴らしいと思います。今後の大きな成果に期待しています

## B 委員

学外参加者との連携	A	学外参加者と連携しながら、順調に研究が推進されているが、研究員の役割分担がややはっきりしないテーマもあるので、もう少しわかりやすく整理されとなおよい。
若手人材育成	A	若手研究者が、学会発表などを順調に積み重ねており、人材育成への貢献は大きい。
費用対効果	A	各テーマとも、順調に成果が増えている。今後、学術論文としての成果も期待でき、テーマによっては、実用的なシステムへの展開も期待できる。費用に対して、十分は成果が得られていると評価できる。
研究の進捗		
テーマ1	A	基礎的知見が順調に積み上げられている。さらに、超音波領域でのデータも得られており、臨床的な意味も大きい。テーマ全体としてデータが整理され、信頼性のある結果として積みあがれば国際的にも有用な成果となる。
テーマ2	A	MRI との連携が測られ、基礎的なデータが取得されているのは重要な成果である。今後、臨床的に有用な知見が得られることが期待できる。
テーマ3	B	コウモリの超音波運用手法の検討は大変興味深く、多くの成果が上がっている。また、挑戦的な課題である超音波イメージングへの応用も進展が見られる。今後、超音波イメージング技術としての応用についての議論が深まることを期待する。
テーマ4	A	多くの成果が積み重ねられていて、外部への発表も順調である。臨床的な意義も大きく、今後も一層の進展が期待できる。
全体	A	プロジェクト全体としては順調に進展している。臨床的な意義についての視点に、ばらつきがあるようなので、最終的にまとめる段階で、整理が必要なように思います。
総合評価	A	独自の視点の研究も多く、超音波医療技術に拠点として順調に成果を積み上げている。最終的なまとめでは、臨床的な視点での成果の整理も含めて、担当者間の方向性を整理すると、よりわかりやすい成果となるように思います。

## C 委員

学外参加者との連携	B	公開シンポジウムの開催などにより研究成果の学外への発信と情報交換が進んでいます。
若手人材育成	A	英文論文や国際学会での発表など、若手研究者が活躍しています。量的にも質的にも、よく成果が上がっていると思います。

費用対効果	B	全体としては妥当と思われます。単年度内でテーマ別にみると、コストとアウトプットとのバランスにややばらつきがみられます。
研究の進捗		
テーマ 1	A	超音波診断・治療による生体作用（DNA 切断、溶血など）についての基礎的研究が積み重ねられ、重要な成果が上がっていると思います。
テーマ 2	B	着実に研究は進んでいると思いますが、斬新な研究ゆえの試行錯誤はやむを得ないと思われます。2016 年度の研究をベースに、次年度には生体への応用が大いに進むことを期待します。
テーマ 3	B	野生下でのコウモリの音響計測へのチャレンジなど意欲的な研究が展開されています。実験結果の分析から、超音波医学に役立つヒントの提示を期待したいと思います。
テーマ 4	A	骨組織の音波伝播の可視化や骨の圧電現象の機序解明などについて、2016 年度も大いに成果が上がっていると思います。
全体	A	テーマごとの研究の進捗状況にいくらかばらつきがみられますが、概ね順調に研究が積み重ねられていると思います。
総合評価	B	本事業の最終年度である 2017 年度に向けて、準備が整いつつあると思います。最終年度には、さらなるアウトプットとともに、超音波医学の向上に寄与する多数のヒントが提示されることを期待します。

## D 委員

学外参加者との連携	A	定期的な連携の会を開催され十分なコミュニケーションがとられている
若手人材育成	A	毎年発表会で若手人材の活発な発表もあり人材育成が順調に進んでいると考える
費用対効果	B	今のところ費用対効果がどの部分で表れているかの判断が困難であり B とした
研究の進捗		
テーマ 1	B	事業報告からも順調に進んでいると判断できる。Sonazoid は臨床ではマクロファージに貪食される、細胞内に入った場合の安全性と血管内との安全性の相違なども検討願いたい。
テーマ 2	B	フュージョンイメージが完成した時の臨床応用が十分つかめないが例えば手術や遠隔手術などでも実用化されることが望ましいと考える。
テーマ 3	B	超音波の性能が向上することにより生体への作用も問題なく日常診療に使用できる装置が開発されることを期待する
テーマ 4	B	骨の硬さや弾性が正確に測定され骨折や骨粗鬆症の解析、さらには治療薬の効果判定などに広く応用されることが期待される
全体	B	
総合評価	B	全て順調に進んでいる。医学の分野から考慮すれば生体での応用に最も興味がありさらに血流存在下での作用で変化が無いかの判定も必要であると考え

## E 委員

学外参加者との連携	A	専門領域の壁を越えた多分野との連携が随所にうかがえられます。
若手人材育成	A	毎年レベルアップしていく若手の活躍が経時的に読み取れます。
費用対効果	A	もっと大きな予算を費やしてもあまりある費用対効果だと感じます。
研究の進捗		この仕事を将来に着実につなげ、臨床現場に役立つレベルまで是非引き上げていただきたい。
テーマ 1	A,	新しい基準値設定のエビデンスを示すことができたことは、安全性確立に向けた大きな進歩です。
テーマ 2	B	やや本来の目的と方向性はずれますが、超音波ガイド下手術を可能にする研究成果の一つといえます。
テーマ 3	B	非常にユニークな研究テーマですが臨床応用までの道のりの長さを感じます。
テーマ 4	A	骨粗鬆症の計測法が確立されている現在、shear wave elastography を用いた臨床研究は骨より筋・腱・靭帯の報告が急増しているのが現状です。しかし計測の信頼性が十分されていない状況でデータが独り歩きしています。その点も考慮し研究をさらに進めていただきたいと思います。
全体	A	臨床応用の実際を見据えた研究成果の報告を期待します。
総合評価	A	研究が進んでいることはよく理解できるのですが、山頂にたどり着くまでを想定したとき現在何合目にいるのでしょうか。評価する側としてはゴールまでのロードマップを具体的に示されるとありがたいです。

## 2015 年度

## A 委員

学外参加者との連携	A,	すべてのテーマが国内外の数カ所の外部機関と連携している。外部の研究者との一層の連携のためには、各々のテーマの中での各々の研究者の役割分担を明確にしておいた方が望ましいと考えられる。
若手人材育成	A	若手の発表も非常に多く、本事業による研究を通じて、多くの若手人材を育成されていることがわかる。関わった若手研究者とその研究テーマ（成果）を表にまとめて一覧にすることも、本事業をアピールする上では検討頂きたい。また、こうした研究を通じて、どのような人材を育成するか（課題に果敢に挑戦する気概を育むなど）も明らかにしてはどうでしょうか。
費用対効果	A	研究に関して費用対効果という評価はなかなか難しいと思いますが、一般には、と太江波、学術論文の和で評価されると思います。平成 27 年度は 5 0 0 0 万円の支出に対して、査読付学術雑誌の掲載が 15 件ということで、多くの成果を挙げられたと思います。その査読付学術雑誌に採録された論文 15 件のリスト（スペースがあれば論文も）を報告書に載せた方が良いと思います。

公開シンポジウム	B	公開であるので難しいかもしれませんが、討論の時間をもっと長くとした方が良いと思われる。審査の上では発表者のパワーポイントは必要です。また、中間評価と公開シンポジウムは、内容と性質が異なる面もあると考えられます。中間評価は当初の計画に対してどのように進んだかを見るのが中心になり、各テーマの責任者や発表者もその観点から説明がある方が良いでしょう。最後に本事業全体として「人にやさしい医療に貢献できる」成果が出たという（個々の研究の寄せ集めではない）総体としての成果が重要と思います。
研究の進捗		
テーマ 1	A	安全性の研究は評価が難しく特に日本では遅れているが、今後の医療の発展のためには非常に重要なテーマと考えられ、期待も大きい。（1）【渡辺】医療用超音波の安全性の評価であるので、30 kHzを用いる理由を明確にした方が良いでしょう。平成27年度は実験計測評価システム系を構築することに主眼があったと認められます。さらに当初計画のように、音圧、周波数、パルス持続時間、繰り返し周期のパラメータを変更・組み合わせた膨大な実験を行うことの重要性を再確認されるのが良いでしょう。（1）【吉川】多くの新しい成果を出されており、またDNA切断のメカニズムまで解明されようとしています。現時点での結論が「衝撃波がDNAを破壊している」ということであれば、衝撃波の振幅、時間幅を計測して空間的圧力勾配を求めてはどうでしょうか。（3）【小山】今回の照射条件が199kPa、1MHz、60秒の連続波であり、この条件で溶血作用が認められたとの成果と言える。今後このメカニズムを解明することとともに、当初の医療用超音波の安全性に対して、どのように貢献するかを整理された方が良いでしょう。どういう条件であれば安全で、別のどういう条件であれば何%で溶血する。などが示されると大変価値が高いと思います。（4）【秋山】マイクロバブルと超音波診断を併用した際に、期外収縮の発生が認められたとのことですが、重要なことだと思いますので、その実験をさらに丁寧に進められてはいかがでしょうか。常に「今後の医療の発展のため」という視点から研究を進め、全体として（論文ではなく）医療の現場に対して、どういう結論を提唱できるかを皆さんで共有して頂くことが良いと思います。
テーマ 2	A	このテーマも大変重要なもので、期待が大きいと思います。（1）【秋山：超音波測定】体積熱容量の測定とそのイメージングは、オリジナリティの高い研究と考えられms右。音速変化の計測によって温度変化を求めているため、非常に精度の高い計測が実現されていると思います。（2）【秋山：MRI】MRIで得られたT1、T2値から音速を算出する式を求められたのは成果であると思います。この研究は、元々、超音波照射による生体内での温度上昇を評価することが目的と思いますが、医療の現場では、MRIをどのように活用されるのでしょうか。超音波照射の前後でMRIを複数回適用するかどうか、全体の方針も考慮されてはいかがでしょうか
テーマ 3	A	本研究は、コウモリの優れた信号処理能力を活用する、という現在の医療工学では全く行われていない研究であり、今後に大いに期待できる。（1）【飛龍】コウモリが送信周波数を変化させることを、生体内での超音波減衰の補償に応用することについて、どのようなレナ医があるかをさらに明確にされた方が良いでしょう。それ以外にも、コウモリの空間把握能力の優れている理由なども解明し、大いに信号処理などに活用されることを期待しています。

テーマ4	A	骨内部の波動伝播など、本研究者によるオリジナルな研究を発展させた内容と見受けられます。また多くの論文を出版されており高く評価できると思います。(1)【松川】模擬実験などによって、新たな課題も見出されており、様々な要因がある中で、高速波と低速波を精度良く計測すること、それらの解析から骨の診断に役立つパラメータを導出することをさらに進めて頂きたいと思います。
全体	A	医用超音波工学におけるブレークスルーを目指して、個々の研究者が非常に頑張っていることがわかります。
総合評価	A	「ヒトに優しい医療を目指して」各々の研究者がオリジナリティの高い研究を進めていることがわかります。研究者の人数が多くなりサブテーマが増えると、事業担当推進者の本来のねらいが、十分に個々の研究者に理解されていない倍医があります。学術論文を個々の研究者が纏めることだけが本来の目的ではなく、事業担当推進者の本来のねらい・医療への貢献を、全員が共通認識を持って、全員がそのために何ができるかを常に考えることが重要と思います。今までは準備立ち上げ段階だったと思いますが、今後、後半では本来のねらいのために一層の成果を出されることを期待しています。

## B 委員

学外参加者との連携	A	学外参加者と連携しながら、順調に研究が推進されている。
若手人材育成	A	若手研究者が、学会発表などを順調に積み重ねており、年々発表が増加している。
費用対効果	A	順調に成果が増えている。今後、学術論文としての成果も増加しており、実用的なシステムへの展開も徐々に進んでいる。費用対効果についての具体的な目標も明確となった。
公開シンポジウム	A	学外からの参加者も含め、多くの発表が行われ、活発なシンポジウムが開催されている
研究の進捗		
テーマ1	A	予定以上の成果が得られているテーマもあり、さらなる進展が期待できる。様々なせいか、知見を医療超音波技術の具体的な安全性と関連づけられるようにまとめていただくと大変有益だと思います。
テーマ2	B	実用的なシステム構築のために必要な、定量的な基礎データが積み重ねられているが、臨床的な有用性と、応用への道筋がより明確に示されるとさらによい
テーマ3	B	生物補償行動アルゴリズムの検討は大変興味深く、超音波イメージングへの応用は挑戦的な課題であり、成果を積み上げている。その一方で、イメージングシステムとしての目標に掲げている、処理の低減による小型化と定格かが実現できるかの観点での整理も望まれる。
テーマ4	A	硬組織・軟組織のかたさ測定の精度向上について、順調に成果を積み重ねており、計画以上の成果と評価できる
全体	A	プロジェクト全体としては順調に進展している
総合評価	A	独自の視点の研究も多く、超音波医療技術に拠点として順調に成果を積み上げている。事業のまとめも意識し、担当者間の方向性を整理すると、より目的に沿った成果となるように思います。

## C 委員

学外参加者との連携	B	国内の連携は成熟しつつありますが、国際的な協力体制はやや後退したように見えます。
若手人材育成	A	若手の研究発表が活発に行われていると思います。
費用対効果	B	論文としての成果発表が増えてきましたが、テーマ別に偏りが見られます。
公開シンポジウム	A	充実したシンポジウムが行われています。
研究の進捗		
テーマ 1	A	順調に知見が積み重ねられています
テーマ 2	B	とても興味深い研究ですが、今年度の進展がやや少なかったと思います。
テーマ 3	B	研究が加速されつつあり、今後の成果が期待されます。
テーマ 4	A	順調に知見が積み重ねられています
全体	A	全体としては順調に研究が進捗しています。各分野の output (論文) がそろそろ出てくることを期待します
総合評価	A	ユニークな研究成果が積み上げられてきています。

## D 委員

学外参加者との連携	A,	学外参加者が参加しやすい配慮をされるっと良いと思います。できれば医療技術という面を配慮すれば多くの医療者との関連を推進されることがさらによい研究に発展すると思います。
若手人材育成	A	若手のはっぴよも推進されており良いと思います。今後研究に携わる若手の研究者に是非医療者と関わる配慮をして頂ければと思います。
費用対効果	A	概ね問題はありません。
公開シンポジウム	A	定期的シンポジウムが開催され問題ないと思います。できれば何回かに 1 回程度さらに多くの研究者が集まれる場所で公開されると良いと思いました。
研究の進捗		
テーマ 1	A	DNA、心筋、血球、遺伝子等に対する影響で研究は順調である。ARFI が生体に及ぼす影響では超音波造影剤は実医療では肝臓に使用されることが多い。消化器領域での生体におよぼす影響についての検討も加える必要があると考える。また他の生体組織に対し影響がどの程度あるのかの評価も追加することが望ましい
テーマ 2	B	熱特性に関しては MRI での研究が環境面から若干遅れている印象である。しかしながら最も医療に貢献する研究と考えられ、特に近年メタボリック症候群など脂肪定量などにも応用できる可能性もある。是非工学的研究が進展することを期待する
テーマ 3	A	コウモリの研究がどこまで実臨床に応用できる見込みがあるか今後の可能性を知りたい。医療者から考えるとポケット型などの超音波装置は近年ポイントオブケアとして特に海外では使用頻度も増え発展している。簡便かつ精度の高い診断装置が開発されることは、地域医療や救急医療に貢献する。今後開発がすすむことが期待される。研究内容に医師の意見も反映されるとよろしいと思います。
テーマ 4	A	組織硬度は現在あらゆる生体の病態解析に応用されている。実際の組織硬度の検討を実験レベルで検討して頂ければ診療に有用な情報を与えると考え
全体	A	



総合評価	A	MRI 面での研究が若干遅滞気味であり B とした以外は研究は順調である
------	---	--------------------------------------

## E 委員

学外参加者との連携	B	専門分野での連携が確認できます。
若手人材育成	A	大学院生による学会発表・論文報告が、非常に積極的に行われていることが理解できます。
費用対効果	B	将来的な可能性を考慮すれば十分と考えます
公開シンポジウム	A	非常に充実した内容のプレゼンが行われています。平日開催や遠方などの理由で参加できなことを考慮していただき、プレゼンを DVD で送ってもらえるとありがたいです。
研究の進捗		
テーマ 1	A	ソナゾイド使用で不整脈発生を確認したことは、本年度の研究成果が臨床現場に与える影響は決して少なくない可能性があると考えます。
テーマ 2	B	MRI を用いた音速推定は、ロコモティブシンドロームやスポーツ障害に関連する体全体の筋バランスを推定する活気手 k な技術へ発展する可能性があります。しかし、摘出標本と生体では結合組織神経支配の影響が除去されてしまう点は考慮して研究を進める必要があるかもしれません。
テーマ 3	B	従来のを覆すユニークな研究であり、今後の展開に期待しています。
テーマ 4	B	すでに多くの評価法が確立した骨粗鬆症ばかりではなく、骨折治療過程における骨強度評価を少しだけでも視野に置かれれば、臨床的価値はさらに高くなると考えます。
全体	B	他分野にわたる研究が計画的かつ順調に進行していると感じます。
総合評価	B	研究の臨床的意義を理解するには、臨床現場の関係者ともっと積極的にコミュニケーションを計る必要がある遠見益す。臨床的価値がある研究成果を期待しています。

## 2014 年度

## A 委員

学外参加者との連携	A	各テーマが、数か所の外部機関の研究者と連携していることが分かる。ただ、各テーマのミッションを明確にした上で、外部の研究者との一層の連携が望まれる。
若手人材育成	A	ポスター発表も 29 件と多数あり、研究を通じて、多くの若手人材を育成されていることが分かる。こうした研究を通じて、どのような人材を育成するかも明らかにしてはどうでしょうか。
費用対効果	B	各テーマごとに 400 万円から 1000 万円程度の支出があったようです。費用対効果という評価はなかなか難しいと思いますが、一般には、例えば、学术论文の数で評価されると思います。本事業も 3 年目に入ったと思います。今までの準備期間から、総額 3000 万円強の予算に対して、学术论文を何件出すことができるかを、今後目指して頂くことが良いと思います。

公開シンポジウム	B	<p>討論の時間が短いと思われる。審査の上で、発表者のパワーポイントは必要です。また、中間評価と公開シンポジウムは、内容と性質が異なる面もあると考えられます。中間評価は、当初の計画に対してどのように進んだかを見るのが中心になる。発表者もそのような観点から説明がある方が良いと思います。そして、本事業全体として、「医療に貢献できる」成果が出たという一体感を持つことが重要だと思います。</p>
研究の進捗		
テーマ 1	A	<p>安全性の研究は評価が難しく特に日本では遅れているが、今後の医療の発展のためには非常に重要なテーマと考えられます。現時点での結論が「衝撃波が DNA を破壊している」ということであれば、衝撃波の振幅、時間幅を計測して空間的圧力勾配を求めてはどうでしょうか。吉川先生の動物実験や組織に対する実験においても、常に同時に、音圧を計測して、空間的圧力勾配を評価してはどうでしょうか。また、その前に、どの音圧・周波数においてキャビテーションが発生するのかの閾値も求めておく必要があると考えられます。常に、「今後の医療の発展のため」という視点から研究を進めて頂くことが良いと思います。</p>
テーマ 2	A	<p>体積熱容量の測定とそのイメージングは、オリジナリティの高い研究と考えられます。音速変化の計測によって温度変化を求めているため、非常に精度の高い計測が実現されていると思います。ただ、強度 I の空間分布を精度良く計測しておくこと、がん組織で体積熱容量が正常組織と異なる理由など、依然検討するべきこともあると思います。</p>
テーマ 3	A	<p>コウモリの優れた信号処理能力を活用する、という現在の医療工学では全く行われていない研究であり、今後に期待したい。今回は、コウモリの受信周波数一定のために、送信周波数を変化させるということ、ドップラー計測に活用しようという内容ですが、その範囲にとどまらず、コウモリの空間把握能力の須玖らている理由なども解明して、大いに信号処理などに活用されることを期待しています。</p>
テーマ 4	A	<p>骨の内部の波動伝播など、本研究者によるオリジナルな研究を進展させた内容と見受けられます。ただ、公開シンポジウムにおいては、本年度の研究計画に沿って、纏めて発表して頂くことが重要だと思います。</p>
全体	A	<p>「医用超音波工学」におけるブレークスルーを目指して、個々の研究者が非常に頑張っていることが分かります。</p>
総合評価	A	<p>各々の研究者がオリジナリティの高い研究を進めていることが分かります。研究者の人数が多くなりサブテーマが増えると、事業担当推進者の本来のねらいが、十分に個々の研究者には理解されていない場合があります。学術論文を個々の研究者が纏めることだけが本来の目的ではなく、事業担当推進者の本来のねらいを、全員が共通認識を持って、全員がそのために何が出来るかを常に考えることが重要だと思います。今までは準備立ち上げ段階だったと思いますが、今後、後半では、本来のねらいのために一層の成果を出されることを期待しています。</p>

## B 委員

学外参加者との連携	A	<p>学外参加者と連携を強化しながら、順調に研究が推進されている。</p>
-----------	---	---------------------------------------

若手人材育成	A	若手研究者が、学会発表などを順調に積み重ねており、昨年にも増して活発に活動している。
費用対効果	B	順調に成果が増えている。今後、学術論文としての成果の増加や、実用的なシステムへの展開を期待します。費用の呈示方法をもう少し、わかりやすくしていただければと思います。
公開シンポジウム	A	学外からの参加者も含め、多くの発表が行われ、活発なシンポジウムが開催されている。
研究の進捗		
テーマ1	A	計画以上の成果が上がり、貴重なデータが積み上げられている。MHz帯の周波数への展開や、メカニズムについての検討が期待します。
テーマ2	B	実用的なシステム構築のために必要な、定量的な基礎データが得られており、概ね順調と判断できる。
テーマ3	B	生物補償行動アルゴリズムの検討は大変興味深く、超音波イメージングへの応用も進展しており、今後の展開が期待できる。
テーマ4	A	硬組織、軟組織のかたさ測定の精度向上について、順調に成果を積み重ねており、計画以上の成果も散見される。
全体	A	研究の進展にテーマ間に若干の差はあるが、プロジェクト全体としては順調に実行されている。
総合評価	A	独自の視点の研究も多く、超音波医療技術に拠点として順調に成果を積み上げている。

## C 委員

学外参加者との連携	A	国内8施設、海外3施設（米国、イタリア）などと連携し、成果が現れています。
若手人材育成	A	大学院生の研究成果が、国際学会を含め、多数発表されています。
費用対効果	B	研究が進展とともに、改善してきました。
公開シンポジウム	A	充実した研究成果シンポジウムが行われています。
研究の進捗		
テーマ1	A	テーマ1は、重要な課題に対する、多面的な研究の成果が得られています。
テーマ2	A	テーマ2は、興味深い斬新な手法の開発研究が、展開されています。
テーマ3	B	テーマ3は、医療技術への応用に関する議論を、より深めるべきだと思います。
テーマ4	A	テーマ4は、軟部組織と骨の両面で、優れた研究成果を生んでいます。
全体	A	全体に、研究の進捗は良好だと思います。
総合評価	A	超音波医学の進歩に貢献する研究が、大いに進んでいると思います。

## D 委員

学外参加者との連携	A	異なる研究分野間の共同研究や交流を行い定期的なシンポジウムや発表の場を設け適切な連携が行われている
-----------	---	---

若手人材育成	A	博士課程の学生なども発表も多く研究プログラムも多岐にわたり指導は順調である
費用対効果	B	今年度は購入機器による発表の成果が見られている
公開シンポジウム	A	定期的な成果発表が行われ順調に研究が進行していることが解る
研究の進捗		
テーマ 1	B	超音波が細胞レベルに与える影響を検討しているが医学的には種々の臓器で特性も異なるため DNA のみならず細胞レベルへの影響などを検討されることが望ましい
テーマ 2	A	生体内の超音波による温度上昇に関する研究は順調に進行している
テーマ 3	A	将来的には携帯型超音波イメージを目標にされていると考えられる。もう少し臨床に直結すれば多くの場面での医学貢献が可能となると考える
テーマ 4	A	超音波による硬度診断は現在最も注目されている診断法の 1 つで有り診断精度の向上に関する研究が順調に進行している
全体	A	
総合評価	A	

## 2013 年度

### A 委員

学外参加者との連携	A	多くの学外研究者との的確な連携が見られる
若手人材育成	A	若手の発表・研究推進を尊重していることが良くわかる
費用対効果	A	学内資源など利用して、費用対効果を上げる努力が見受けられる
自己評価結果のフィードバックルール	適当	
研究の進捗		
テーマ 1	A	DNA 二重鎖切断が起きる閾値音圧を決定したことは優れた成果と言える。定在波音場の中で実験が行われていることから、音場の影響なども今後調べてみるとよいのではないかと希望します。報告書の記載ですが、例えば、3.1 のテーマに関しては、3.1.1, 3.1.2, 3.1.3 の 3 つに分かれて発表が行われていますが、これら 3 つの本テーマへの位置づけ・相互関係などを図示するなどして、参加者の方向性を統一することも必要かと思えます
テーマ 2	A	3.2.1, 3.2.2 3.2.3 各々に関して概ね順調に進んでいることを確認しました。音頭上昇の計測は、以前から未解決の問題の一つで、この課題に取り組まれる意義は大変大きいと思えます。そのときに、もし、将来、生体を対象とする場合、3.2.1 において、温度上昇で、音速が変化したことを、実際に距離が分からない場合には、どうやって適用するのかについてもご説明をお願いします。また、上記と同様、3 つの本テーマへの位置づけ・相互関係などを図示するなどして、参加者の方向性を統一することも必要かと思えます。

テーマ3	A	概ね順調と思います。コウモリの非常に優れたセンシング機能を、医療診断に用いる試みは、医用超音波工学の研究者は、いままでも強い関心を持っていたと思います。本研究の今後の展開に期待したいと思います。そのため、理学・生物学的知見を、是非、工学の方へ応用することを意識的に進めて頂きたいと思います。
テーマ4	A	概ね順調と思います。ここで示された有為なデータを計測した方法・装置が、広く医療の現場で活用できるよう、汎用性の面の検討も今後必要と思います
全体	A	
総合評価	A	大学組織を挙げて、このような優れた取り組みを推進されていることに敬意を表したいと思います。

## B 委員

学外参加者との連携	A	京都大学との学術交流協定をむすび研究を推進するとともに、シンポジウムを開催し、連携を強化している。
若手人材育成	B	学会発表などは順調に積み重ねている。博士後期課程の学生数などのデータも示していただけるとわかりやすい。
費用対効果	B	研究当初としては活発な発表をおこなっているが、投稿論文数が伸びていくことを期待する。
自己評価結果のフィードバックルール	やや不適當	成果の評価が「おおむね順調」など具体性に向け、年度計画について遅れている部分もあるように見受けられるが、この点の指摘が不十分であり、次年度以降の計画の再構築などに生かされていない。
研究の進捗		
テーマ1	B	現状では数十 kHz でのキャビテーション閾値が問題になっているようで、造影剤の存在下での数 MHz での安全性とどのようにつながっていくのかが不明確に思える。
テーマ2	B	計画の中には生体内部の微小部分の加温技術が上げられているが、この点については十分検討されていないように思われる。
テーマ3	B	生物行動の研究としては優れているが、血流イメージングとの関係についてははっきりしない。
テーマ4	A	硬組織、軟組織のかたさ測定の精度向上について、これまでの実績を踏まえ順調に成果を積み重ねている。
全体	B	プロジェクトの開始直後で研究の進展に若干の差はあるが、順調に実行されている。
総合評価	B	全体としては着実に進展しているが、外部評価を参考に、自己評価を確実に言い、計画を更新していただきたい。

## C 委員

学外参加者との連携	A	国内7施設、海外2施設（米国、イタリア）との連携がとれています。
若手人材育成	B	若手育成の姿勢がみられます。今後のさらなる成果に期待します。
費用対効果	C	購入した装置がまだ成果を生んでいません。初年度なので、当然かもしれませんが。
自己評価結果のフィードバック	適當	初年度のため、フィードバックの結果はみえませんが、報告書から読み取れる今後の方向性には問題ないと思います。

ドバックル ール		
研究の進捗		
テーマ1	A	テーマ1は、超音波医学の極めて重要な課題であり、初年度にも重要な進展がみられると思います。
テーマ2	A	テーマ2は、斬新なアイデアに基づく開発研究ですが、着実な進捗がみられると思います。
テーマ3	B	テーマ3は、興味深い成果を生んでいますが、目標とする超音波画像への応用はまだ遠いと感じます。
テーマ4	A	テーマ4は、実用的価値の高い研究で、初年度から優れた成果を生んでいると思います。
全体	A	全体に、初年度としては、研究の進捗は十分と思います。
総合評価	A	超音波医学の進歩に貢献する研究計画であり、そのための体制も十分整っていると思います。

## D 委員

学外参加者 との連携	A	領域を超え多種分野と連携をとり技術開発を目指しておられ素晴らしい内容となっています。
若手人材育 成	A	大学院生から若手が積極的に活躍するようなプログラムを組んでおり今後は期待される。
費用対効果	B	
自己評価結 果のフィー ドバックル ール	適当	
研究の進捗		
テーマ1	A	超音波安全性の確立に向け順調に研究が進行している
テーマ2	A	安全性の面からの生体内の温度上昇を簡便に計測する手法は重要であり研究は順調に進んでいる
テーマ3	A	ドプラ血流計測の技術開発であり、研究は順調に進行している
テーマ4	A	組織硬度に対する基礎研究である、粘弾性を計測している。血流のある生体組織内、腫瘍内での計測に応用し臨床応用されると疾患の病態解明に役立つ
全体	A	すべての研究テーマは順調に研究が進行し問題となることはない
総合評価	A	すべての研究テーマは費用面、人材活用面を含めて順調に研究が進行し問題となることはない

## E 委員

学外参加者 との連携	A	十分できている。
若手人材育 成	A	十分できている。
費用対効果	B	
自己評価結 果のフィー ドバックル ール	適当	

研究の進捗		
テーマ1	B	
テーマ2	B	
テーマ3	B	
テーマ4	B	臨床に役立つ方向へ発展させるため、研究内容や方向性に関し整形外科医の意見を参考にする必要があると思います。
全体	B	
総合評価	B	

### 5.3. 評価結果への対応

#### 2016年度

- (1) 日本超音波医学会第91回学術集会（2018年6月8-10日神戸国際会議場）にて本プロジェクトの成果を報告するシンポジウムを開催することとなった。
- (2) 研究業績の一覧を作成し、本報告書に記載した。
- (3) テーマ1の安全性に関する研究成果については日本超音波医学会機器及び安全に関する委員会へ報告する。また、世界超音波医学生物学連合（World Federation for Ultrasonnd in Medicine and Biology）安全委員会(Safety Committee)についても報告を検討する。
- (4) 2017年度の間接報告として、2017年8月23日の京田辺校地で開催することとした。奈良県立医科大学平井都始子教授による招待講演、富山大学大学院教授長谷川英之教授による招待講演、そして大学院学生によるポスター発表を実施することとした。
- (5) 最終成果報告会を2018年3月4日（日）同志社大学今出川校地良心館にて一般公開とすることとした。

#### 2015年度

- (1) 関わった若手研究者とその研究テーマ(成果)を表にまとめて一覧にすることも、本事業をアピールする上では検討頂きたい。また、こうした研究を通じて、どのような人材を育成するか(課題に果敢に挑戦する気概を育むなど)も明らかにしてはどうでしょうか。  
報告書にリストを記した。どのような人材を育成するかについては引き続き検討することとした。
- (2) 医療への貢献を全員が共通認識をもってそのためになにができるかを常に考えることが重要  
本プロジェクトで開発する技術はヒトに優しい医療を目指している。QOLを考慮すること、超音波の非侵襲性、安全性について8月に開催する公開シンポジウムで再確認し、各テーマで明確化することとした。
- (3) 学術雑誌への論文を報告書で掲載する件  
著作権の関係もあるが、できる限り掲載することとした。
- (4) さらに多く集まれる場所で公開されると良い  
2018年3月に今出川キャンパスで最終成果報告会を開催することとした。また、日本超音波医学会で研究成果を報告する機会を求めていくこととした。

- (5) 収支計算書についてまとめたものが必要  
収支計算書をテーマ毎にまとめたものを報告書第4章に掲載した。
- (6) 研究の臨床的意義を理解するには、臨床現場の関係者ともっと積極的にコミュニケーションを図る必要があると思います。  
臨床医とのコミュニケーションを図る点を各テーマで再確認し、8月の公開シンポジウムでは奈良県立医大平井都始子教授に臨床における超音波診断について講演をお願いした。

#### 2014年度

- (1) 各テーマについてのミッションの明確化  
研究計画を再確認し、各テーマで明確化することとした。特に、テーマ1は多方面から安全性の検討を行っているため、DNAへの影響、細胞への影響（温度上昇を含む）、胚（メダカ卵）への影響と分類した
- (2) 若手人材育成の明確化  
基本的には超音波医科学分野の研究者、技術者の育成を目標としているが、次年度に助教を1名雇用して超音波医科学研究を担う人材として育成することとした。引き続き、大学院博士前期課程、学生の発表にも重点を置き、民間企業等で活躍する技術者の育成についても尽力していく。
- (3) 費用の提示方法の明確化  
各テーマの費目別の決算書を追加した。
- (4) 学術論文数の目標  
研究費として年間30,000,000円の3年間であるので90,000,000円、設備関係でこれまでに約75,000,000円支出した。10,000,000円で論文数1本を目安とすると、16.5本となる。今後、2年間で80,000,000円の予算を立てているので、合計24.5本となる。この数値を目標とする。
- (5) 細胞レベルでの超音波照射による影響の評価  
自治医科大学谷口教授に参画いただき、ウサギを用いた動物実験を行い検討を開始した。メダカ胚を用いたタンパク質への影響についても検討を開始した。

#### 2013年度

B委員から自己評価についての具体性が欠けるとのご指摘をいただいたので、2014年度の自己評価については各テーマ毎に実施し、その結果を2015年度予算配分に反映させた。

E委員から「整形外科医の意見を参考にする必要がある」とのご指摘をいただいたので、テーマ4の研究者として、磐田市立総合病院整形外科山崎薫医師のご参加をいただいた。



## 6. 研究成果の一般公開

各年度毎に研究成果公開シンポジウムを行った。開催期日は以下のとおりである。

第1回	平成26年2月24日	同志社大学京田辺校地夢告館 MK102,202 教室	参加者 53
第2回	平成27年2月19日	同志社大学京田辺校地夢告館 MK102,202 教室	参加者 48
第3回	平成27年8月29日	同志社大学京田辺校地夢告館 MK102,202 教室	参加者 88
第4回	平成28年8月29日	同志社大学京田辺校地夢告館 MK102,202 教室	参加者 68
第5回	平成29年8月23日	同志社大学京田辺校地夢告館 MK102,202 教室	参加者 48
最終成果報告	平成30年3月4日	同志社大学今出川校地良心館 RY306 教室	参加者 38

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業  
超音波を基軸とした新たな医療技術開発の拠点形成

—ヒトにやさしい医療を目指して—

平成25年度研究成果公開シンポジウム

日時：平成26年2月24日

場所：同志社大学京田辺校地夢告館 MK101 教室

主催：同志社大学超音波医科学研究センター

プログラム

生体組織のかたさ測定精度の向上（座長：秋山いわき）

- 13:00 不均一媒質における shear wave 伝搬特性のシミュレーション解析  
伊藤 和貴，近藤 健悟，山川 誠，椎名 毅（京都大学大学院，同志社大学超音波医科学研究センター）
- 13:15 剪断波による組織粘性・弾性分布の画像化の検討  
五明 美香子，近藤 健悟，山川 誠，椎名 毅（京都大学大学院，同志社大学超音波医科学研究センター）
- 13:30 顕微 Brillouin 散乱法を用いた骨組織中の音速評価 —コラーゲン架橋が骨の音波物性に与える影響—  
坪田 遼，井本 有紀，松川 真美，斎藤 充，丸毛 啓史（同志社大学超音波医科学研究センター，東京慈恵医科大学）
- 13:45 ヒト橈骨モデルの超音波伝搬特性に関する実験的検討  
藤田 文理，八軒 卓磨，眞野 功，松川 真美（同志社大学超音波医科学研究センター）

生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発（座長：秋山いわき）

- 14:00 Infrared laser irradiation generates compound action potentials in the cochlear nerves

Matsui Suguru, Kohta I. Kobayasi, and Hiroshi Riquimaroux and (Medical Ultrasound Research Center, Doshisha University)

14:15 蝸牛マイクロフォン電位と複合活動電位の深部電極による同時計測：振幅変調音と周期性クリック音に対する応答

小野 寺裕，小林 耕太，力丸 裕（同志社大学超音波医科学研究センター）

14:30 Contribution of the basilar membrane of the cochlea to create temporal pitch

Takeshi Morimoto, Kohta I. Kobayasi, and Hiroshi Riquimaroux (Medical Ultrasound Research Center, Doshisha University)

14:45 CF-FM コウモリの音響的干渉に対する戦略

後藤 大輝，飛龍 志津子，小林 耕太，力丸 裕（同志社大学超音波医学研究センター）

15:00 採餌飛行時における野性コウモリの超音波センシング戦略について－野外音響計測および数理モデリングによる3次元動態解析－

角谷 美和，渡邊 翔太郎，藤岡 慧明，合原 一究，渡辺 好章，力丸 裕，太田 哲男，飛龍 志津子（同志社大学超音波医科学研究センター，JST，東京大学，理化学研究所）

15:15 コウモリの生物ソナーを模擬した空間スキャニングシステム－自律センシング走行車を用いた実環境下での障害物検知能の検証－

山田 恭史，岡 有恵，立岩 真一，渡邊 龍信，風間 俊哉，伊藤 賢太郎，太田 哲男，飛龍 志津子，力丸 裕，小林 亮，渡辺 好章（同志社大学超音波医科学研究センター，広島大学大学院）

15:30 休憩（15分）

#### 医療における超音波技術の安全性の確立（座長：吉川研一）

15:45 ゲノムDNA二本鎖切断の分析手法の確立－超音波損傷の定量的計測－

窪田 倫子，小川 直輝，剣持 貴弘，吉田 憲司，香川 幸大，吉川 祐子，渡辺 好章，吉川 研一（同志社大学超音波医科学研究センター，千葉大学，立命館大学）

16:00 ゲノムDNAの二重鎖切断

剣持 貴弘, 吉川 祐子, 吉川 研一 (同志社大学超音波医科学研究センター, 立命館大学)

16:15 超音波照射がメダカ胚および稚魚に与える影響の検討

上田 優都, 山田 健人, 吉田 憲司, 殿山 泰弘, 清水 信義, 渡辺 好章 (同志社大学超音波医科学研究センター, 千葉大学, 慶応大学)

16:30 キャビテーション核の存在が超音波照射に伴う DNA 損傷に与える影響

香川 幸大, 小川 直輝, 吉田 憲司, 剣持 貴弘, 吉川 祐子, 吉川 研一, 渡辺 好章 (同志社大学超音波医科学研究センター, 千葉大学, 立命館大学)

16:45 人工心肺装置への応用に向けた超音波気泡フィルタの開発

三野 晃司, 居村 真人, 小山 大介, 河原畑 茂樹, 佐藤 雅文, 渡辺 好章 (同志社大学超音波医科学研究センター, ジェイ・エム・エス)

**超音波による生体組織の熱的特性のイメージング (座長: 吉川研一)**

17:00 超音波による生体組織の温度変化の測定

伊藤 瑳恵, 森田 晟央, 渡辺 好章, 秋山 いわき (同志社大学超音波医科学研究センター)

17:15 MRI を用いた生体組織の音速推定について

大谷 真穂, 五島 僚太郎, 丸上 永晃, 山谷 裕哉, 平井 都始子, 渡辺 好章, 秋山 いわき (同志社大学超音波医科学研究センター, 奈良県立医科大学)

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業  
超音波を基軸とした新たな医療技術開発の拠点形成

—ヒトにやさしい医療を目指して—

平成26年度研究成果公開シンポジウム

日時：平成27年2月19日 場所：同志社大学京田辺校地夢告館 MK101

教室

主催：同志社大学超音波医科学研究センター

プログラム

開会 秋山いわき (12:55~13:00)

テーマ1 座長 吉川研一 (13:00~14:30)

1. DNAの凝縮転移はDNA損傷をどのように軽減させるのか：超音波による二本鎖切断の定量的評価  
窪田倫子 1), 香川幸大 1), 吉川祐子 1,2), 渡辺好章 1), 剣持 貴弘 1), 森利明 3), 今中忠行 2), 吉川研一 1)  
1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2)立命館大学, 3)大阪府立大学
2. Protect Effects of Ascorbic Acid on Giant DNA Molecules' Double-strand Breaks: Comparison among the damage induced by photo-ultrasound and gamma-ray irradiation  
Yue Ma1), Naoki Ogawa1), Yuko Yoshikawa2), Toshiaki Mori3), Tadayuki Imanaka2), Yoshiaki Watanabe1), Kenichi Yoshikawa1)  
1)Medical Ultrasonics Research Center, Doshisha Univ., 2)Ritsumeikan Univ., 3)Osaka Pref. Univ.
3. FBG センサを用いた音圧と温度の同時計測  
今出圭亮, 小山大介, 秋山いわき  
同志社大学超音波医科学研究センター
4. 超音波照射に伴うDNA損傷に周波数の違いが与える影響  
山下 悠介 1), 香川 幸大 1), 吉田 憲司 1,2), 剣持 貴弘 1), 吉川 祐子 1,3), 吉川 研一 1), 渡辺好章 1)  
1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2)千葉大学, 3)立命館大学
5. 低周波超音波がメダカ胚に与える影響 —卵黄球収縮と出血の発生率に関する検討—  
山田健人 1), 吉田憲司 1,2), 上田優都 1), 殿山泰弘 3), 清水信義 3), 塚本哲 4), 渡辺好章 1)

- 1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2)千葉大学, 3)慶応大学, 4)防衛大学
6. 超音波照射による血液への影響の評価  
居村真人, 小山大介, 渡辺好章  
同志社大学超音波医科学研究センター

テーマ2 座長 秋山いわき (14:30~15:30)

1. 生体組織模擬ファントム中の温度変化の超音波計測  
森本舞, 森田晟央, 秋山いわき  
同志社大学超音波医科学研究センター
2. 生体熱輸送方程式に基づく体積熱容量の超音波計測法  
杉山真璃子, 清水冠太郎, 秋山いわき  
同志社大学超音波医科学研究センター
3. MRI の画像情報を用いた音速推定  
三原伸公 1), 山本詩子 1), 平井都始子 1,2), 秋山いわき 1)  
1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2)奈良県立医大
4. 音速分布を考慮した超音波イメージング-電子フォーカスの補正-  
小南成史 1), 五島僚太郎 1), 平井都始子 1,2), 秋山いわき 1)  
1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2)奈良県立医大

休憩 (15:30~15:45)

テーマ3 座長 飛龍志津子 (15:45~16:45)

1. コウモリの周波数補償行動を応用した超音波ドプラ血流計測法の提案  
手嶋優風, 柏村祐樹, 飛龍志津子, 秋山いわき  
同志社大学超音波医科学研究センター
2. 広帯域 FM 信号を用いた音響的干渉に対するコウモリの超音波パルス特性の変化  
長谷 一磨 1), 高橋 依里 1), 宮本 聖 1), 渡辺 好章 1,2), 力丸 裕 1,2), 太田 哲男 1), 飛龍志津子 1,2)  
1)同志社大学生命医科学部, 2)同志社大学超音波医科学研究センター
3. げっ歯類における超音波の発声制御  
岩林宏樹, 小林耕太, 力丸裕  
同志社大学超音波医科学研究センター
4. アブラコウモリ (*Pipistrellus abramus*) の音声の発達過程と飛行能力の関連  
牧原直矢, 飛龍志津子, 小林耕太, 力丸裕  
同志社大学超音波医科学研究センター

テーマ4 座長 松川真美 (16:45~17:45)

1. せん断波による動脈壁の弾性率推定に関する研究: ガイド波理論の Lamb モデルの有効性検討  
張 俊根 1), 近藤健悟 2), 山川誠 3), 椎名 毅 1,4)  
1)京都大学大学院医学研究科, 2)京都大学 学術集合教育研究推進センター、  
3) 京都大学先端医工学研究ユニット, 4)同志社大学超音波医科学研究センター

2. 相関に基づく波長推定による組織弾性評価の実験的検討  
近藤健悟 1), 小江啓介 2), 山川誠 3), 浪田健 2), 椎名 毅 2,4)  
1)京都大学 学術集合教育研究推進センター、2) 京都大学大学院医学研究科, 3)京都大学先端医工学研究ユニット, 4)同志社大学超音波医科学研究センター
3. ブタ尺骨遠位端試料内の超音波 2 波伝搬  
眞野功 1), 堀井薫 2), 松川真美 1,3), 大谷隆彦 1)  
1)同志社大学, 2)応用電機 (株), 3)同志社大学超音波医科学研究センター
4. Application of the Empirical Mode Decomposition for ultrasonic signal propagating through bone  
Y. Matsuura1), Y.Nagatani12), R.Tachibana3), M.Matsukawa1)  
1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2) 神戸市立工業高等専門学校, 3)東京大学

閉会 秋山いわき (17:45~17:50)

文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業（2013～2017年度）

「超音波を基軸とした新たな医療技術開発の拠点形成

—ヒトにやさしい医療を目指して—

2015年度 研究成果公開シンポジウム

日時：2015年8月29日（土）13：10～17：30

場所：同志社大学京田辺校地夢告館 MK101 教室

主催：同志社大学超音波医科学研究センター

プログラム

13：10 開会の挨拶

同志社大学超音波医科学研究センター センター長 秋山 いわき

13：20 テーマ1「医療における超音波技術の安全性の確立」

同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 渡辺 好章

同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 吉川 研一

14：00 テーマ2「超音波による生体組織の熱的特性のイメージング」

同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 秋山 いわき

14：20 テーマ3「生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発」

同志社大学大学院生命医科学研究科 准教授 飛龍 志津子

14：40 テーマ4「生体組織のかたさ測定精度の向上」

京都大学大学院医学研究科 教授 椎名 毅

神戸市立工業高等専門学校 准教授 長谷 芳樹

15：20 休憩

15：30 ポスター講演

17：30 閉会の挨拶

終了後、見学会、懇親会を予定



## ポスター講演 プログラム

## テーマ1 「医療における超音波技術の安全性の確立」

【P1-1】 ゲノムサイズDNAの二本鎖切断：低周波振動・超音波刺激による切断の一分子観察による定量的計測

菊池駿斗<sup>1)</sup>, 窪田倫子<sup>1)</sup>, 香川幸大<sup>1)</sup>, 吉川祐子<sup>1)</sup>, 渡辺好章<sup>1)</sup>, 剣持貴弘<sup>1)</sup>, 今中忠行<sup>2)</sup>, 吉川研一<sup>1)</sup>

1)同志社大学超音波医科学研究センター

【P1-2】 Pulsing stimuli of ultrasound causes larger damage on DNA than its CW mode: Single DNA observation on double-strand breaks

Rinko KUBOTA, Yusuke YAMASHITA, Yukihiro KAGAWA, Yuko YOSHIKAWA, Yoshiaki WATANABE, Takahiro KENMOTSU, Tadayuki IMANAKA, Kenichi YOSHIKAWA

1) Doshisha Univ. Medical Ultrasound Research Center

【P1-3】 親水性ポリマーの混雑効果によって引き起こされるDNAの折り畳み転移  
緒方省吾, 吉川祐子, 剣持貴弘, 吉川研一

同志社大学超音波医科学研究センター

【P1-4】 異なる損傷源に引き起こされるDNA二本鎖切断のDMSOによる保護作用の違い

野田 雅美, 吉川祐子, 吉川研一

同志社大学超音波医科学研究センター

【P1-5】 マイクロバブル存在下における超音波照射が温度上昇に与える影響について  
赤井一揮<sup>1)</sup> 高野わかな<sup>1)</sup> 新田尚隆<sup>2)</sup> 石黒保直<sup>3)</sup> 笹沼英紀<sup>3)</sup> 谷口信行<sup>3)</sup>  
秋山いわき<sup>1)</sup>

1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2)産業技術総合研究所, 3)自治医科大学

【P1-6】 FBG センサを用いた超音波音圧と温度計測に関する研究

今出圭亮, 小山大介, 秋山いわき

同志社大学超音波医科学研究センター

【P1-7】 MHz 帯超音波の照射に伴う DNA 分子の二重鎖切断とその音圧依存性  
山下悠介<sup>1)</sup>, 吉田憲司<sup>1,2)</sup>, 剣持貴弘<sup>1)</sup>, 吉川研一<sup>1)</sup>, 吉川祐子<sup>1)</sup>, 渡辺好章<sup>1)</sup>

1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2)千葉大学フロンティア医工学研究センター

【P1-8】 低周波超音波に暴露されたメダカ胚の観察とDNAマイクロアレイを用いた  
遺伝子発現量解析

山田健人<sup>1)</sup>, 吉田憲司<sup>1,2)</sup>, 殿山泰弘<sup>3)</sup>, 池川雅哉<sup>1)</sup>, 廣瀬まゆみ<sup>1)</sup>, 秋山いわき<sup>1)</sup>, 渡辺好章<sup>1)</sup>

1)同志社大超音波医科学研究センター, 2)千葉大学フロンティア医工学研究センター,  
3) 慶應義塾大学

【P1-9】 超音波パルスによる赤血球損傷に関する検討

居村真人 谷健太郎 小山大介 渡辺好章

同志社大超音波医科学研究センター

テーマ2 「超音波による生体組織の熱的特性のイメージング」

【P2-1】 超音波による生体内温度上昇の計測

森本舞, 渡辺好章, 秋山いわき

同志社大学超音波医科学研究センター

【P2-2】 超音波加温による生体組織模擬ファントムの体積熱容量の測定

杉山真璃子, 渡辺好章, 秋山いわき

同志社大学超音波医科学研究センター

【P2-3】 FEM による音速分布を考慮した超音波 B モード画像のシミュレーション

小南成史, 渡辺好章, 秋山いわき

同志社大学超音波医科学研究センター

【P2-4】 MRI の画像情報を用いた音速推定 -T1・T2 値と音速の関係-

三原伸公<sup>1)</sup>, 坂和直幸<sup>1)</sup>, Michel Pohl<sup>1,2)</sup>, 平井都始子<sup>3)</sup>, 渡辺好章<sup>1)</sup>, 秋山いわき<sup>1)</sup>

1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2)Ecole Centrale de Lille, 3)奈良県立医大

**【P2-5】超音波ビーム交差方式による和音のコントラストイメージング**

木原綾音, 渡辺好章, 秋山いわき  
同志社大学超音波医科学研究センター

**【P2-6】超音波クロスビームコントラストエコー法を用いた血流ベクトルの測定**

大西将馬, 箕輪有希子, 渡辺好章, 秋山いわき  
同志社大学超音波医科学研究センター

## テーマ3 「生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発」

**【P3-1】コウモリの周波数補償アルゴリズムを適用した超音波パルスドプラ法**

-血流速度測定精度の検討-

手嶋優風 Jun Nishimura 佐藤寛 飛龍志津子 秋山いわき  
同志社大学超音波医科学研究センター

**【P3-2】捕食行動時にコウモリが用いる標的からの音響的手がかり：ターゲット選択飛行課題による検討**

大田将太郎, 緒方大樹, 藤岡慧明, 飛龍志津子  
同志社大学超音波医科学研究センター

**【P3-3】聴神経への赤外光照射による時間ピッチ感覚の生成:ミスマッチ反応を用いた検討**

松井優, 小林耕太, 力丸裕  
同志社大学超音波医科学研究センター

**【P3-4】アブラコウモリにおける蝸牛神経複合活動電位と蝸牛マイクロフォン電位の計測：非線形増幅の検討**

小野寺裕, 小林耕太, 力丸裕  
同志社大学超音波医科学研究センター

**【P3-5】音情報の解析アルゴリズム：一次聴覚野の神経発火パターンの検討**

野口峻, 飛龍志津子, 小林耕太  
同志社大学超音波医科学研究センター

【P3-6】 キクガシラコウモリの音響的干渉に対するセンシング戦略：超音波パルスの音響特性の変化

後藤大輝，飛龍志津子，小林耕太，力丸裕

同志社大学超音波医科学研究センター

【P3-7】 FM 信号を用いた音響的干渉はコウモリの超音波パルス特性の急速な変化を引き起こす

長谷一磨，宮本聖，小林耕太，飛龍志津子

同志社大学超音波医科学研究センター

テーマ4 「生体組織のかたさ測定精度の向上」

【P4-1】 Shear-wave Elastography 法を用いた動脈壁におけるせん断波速度の推定に関する研究

張 俊根， 近藤 健悟， 山川 誠， 椎名 毅

京都大学大学院医学研究科

【P4-2】 Shear Wave Elastography のための粘性球体内包物を含むファントムとその特性

村上恵二郎<sup>1)</sup>，藤岡亮輔<sup>1)</sup>，秋山いわき<sup>1)</sup>，近藤健吾<sup>2)</sup>，山川誠<sup>2)</sup>，椎名毅<sup>1,2)</sup>

1)同志社大学超音波医科学研究センター，2)京都大学大学院医学研究科

【P4-3】 皮質骨中の超音波伝搬速度の不均一性 -半径方向の測定-

西村侑馬・松川真美

同志社大超音波医科学研究センター

【P4-4】 超音波照射による骨の圧電現象と異方性の関係

松川沙弥果<sup>1,2)</sup>，眞野功<sup>2)</sup>，水野勝紀<sup>3)</sup>，柳谷隆彦<sup>4)</sup>，高柳真司<sup>2)</sup>，

松川真美<sup>1,2)</sup>

1)同志社大学超音波医科学研究センター，2)同志社大学研究開発推進機構，3) 東大生研，4)

早稲田大

**【P4-5】 不均一な皮質骨のモデリングと音波伝搬シミュレーション**

畑俊帆<sup>1)</sup>, 松川真美<sup>1)</sup>, 長谷芳樹<sup>1,2)</sup>

1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2) 神戸市立工業高専

**【P4-6】 ヒト橈骨遠位モデルにおける二波伝搬現象**

八軒卓磨<sup>1,2)</sup> 眞野功<sup>3)</sup> 松川真美<sup>1,2)</sup>

1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2)同志社大学理工学部, 3) 同志社大学研究開発推進機構

**【P4-7】 海綿骨内の流体の物性が二波伝搬現象に与える影響**

上田 涼平<sup>1)</sup>, 川崎 聡士<sup>1)</sup>, 藤田 晃史<sup>2)</sup>, 三幡 輝久<sup>2)</sup>, 長谷川 彰彦<sup>3)</sup>, 根尾 昌志<sup>3)</sup>, 松川 真美<sup>1)</sup>

1)同志社大学超音波医科学研究センター, 2)第一東和会病院, 3)大阪医科大学

## プ ロ グ ラ ム

13:10	開会の挨拶 同志社大学超音波医科学研究センター センター長 秋山 いわき	
13:20	テーマ1「医療における超音波技術の安全性の確立」	
	同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 吉川 研一	・・・・・・・・・・ 1
	千葉大学フロンティア医工学センター 助教 吉田 憲司	・・・・・・・・・・ 5
14:20	テーマ4「生体組織のかたさ測定精度の向上」	
	京都大学大学院医学研究科 教授 椎名 毅	・・・・・・・・・・ 7
	同志社大学大学院理工学研究科 教授 松川 真美	・・・・・・・・・・ 9
15:20	テーマ2「超音波による生体組織の熱的特性のイメージング」	
	同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 秋山 いわき	・・・・・・・・・・ 11
15:50	テーマ3「生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発」	
	同志社大学大学院生命医科学研究科 准教授 飛龍 志津子	・・・・・・・・・・ 13
16:30	研究員報告「超音波領域に関わるマウス深部下丘の生後発達における細胞表面マーカーの解析」	
	九州大学医学研究院神経解剖学 講師 藤本 久貴	・・・・・・・・・・ 15

## ポスター講演

## テーマ1 「医療における超音波技術の安全性の確立」

① Protect Effects of Ascorbic Acid against Double-strand Breaks in Giant DNA Molecules: Comparison among the Damages Induced by Photo, Ultrasound and Gamma-Ray Irradiation

・・・・・・・・・・ 17

Yue Ma<sup>1)</sup>, Naoki Ogawa<sup>1)</sup>, Yuko Yoshikawa<sup>2)</sup>, Toshiaki Mori<sup>3)</sup>, Tadayuki Imanaka<sup>2)</sup>, Yoshiaki Watanabe<sup>1)</sup>, Kenichi Yoshikawa<sup>1)</sup>

1) Faculty of Biological and Medical Sciences, Doshisha University, 2) Laboratory of Environmental Biotechnology, Ritsumeikan University, 3) Radiation Research Laboratory, Osaka Prefecture University

② DNA二本鎖切断のDMSOによる保護作用の違いーガンマ線, 光誘起活性酸素, 凍結に引き起こされる損傷の比較ー

・・・・・・・・・・ 19

野田雅美, 吉川研一

同志社大学生命医科学研究科

③ 超音波照射下におけるマイクロバブルの膜材質と内部気体が振動特性に与える影響

・・・・・・・・・・ 21

安藤優<sup>1)</sup>, 西村ジュン<sup>1)</sup>, 香川幸大<sup>1)</sup>, 田畑拓<sup>1)</sup>, 吉田憲司<sup>2)</sup>, 小山大介<sup>1)</sup>, 渡辺好章<sup>1)</sup>, Krafft Marie Pierre<sup>3)</sup>

1) 同志社大学, 2) 千葉大学, 3) Institut Charles Sadron, Centre National de la Recherche Scientifique

④ 骨表面組織における超音波照射による温度上昇について

・・・・・・・・・・ 23

高野わかな<sup>1)</sup>, 新田尚隆<sup>2)</sup>, 石黒保直<sup>3)</sup>, 笹沼英紀<sup>3)</sup>, 谷口信行<sup>3)</sup>, 秋山いわき<sup>1)</sup>

1) 同志社大学超音波医科学研究センター, 2) 産業技術総合研究所, 3) 自治医科大学

⑤ 超音波照射による生体影響の検討ーメダカ胚プロテオーム解析と代謝物のイメージング質量分析法ー

・・・・・・・・・・ 25

阪口裕暉<sup>1)</sup>, 松本恵李那<sup>1)</sup>, 吉田憲司<sup>2)</sup>, 殿山泰弘<sup>3)</sup>, 池川雅哉<sup>4)</sup>, 廣瀬まゆみ<sup>1)</sup>, 秋山いわき<sup>1)</sup>, 渡辺好章<sup>1)</sup>

1) 同志社大学超音波医科学研究センター, 2) 千葉大学フロンティア医工学センター, 3) 慶應義塾大学先端研・GSPセンター, 4) 同志社大学生命科学部医生命システム学科

- ⑥ MHz 帯超音波照射に伴う DNA 損傷の音圧依存性 . . . . . 27  
 山下悠介<sup>1)</sup>, 吉田憲司<sup>2)</sup>, 剣持貴弘<sup>1)</sup>, 吉川祐子<sup>3)</sup>, 吉川研一<sup>1)</sup>, 渡辺好章<sup>1)</sup>  
 1) 同志社大学, 2) 千葉大学, 3) 立命館大学
- ⑦ 超音波パルス照射による血液への影響 . . . . . 29  
 谷健太朗, 小山大介, 渡辺好章  
 同志社大学
- ⑧ Fiber Bragg Grating センサによる超音波音圧の計測 . . . . . 31  
 松尾晃佑, 小山大介, 秋山いわき  
 同志社大学超音波医科学研究センター
- テーマ2 「超音波による生体組織の熱的特性のイメージング」
- ⑨ MR で撮像された位置情報を用いた電子フォーカスの補正 . . . . . 33  
 小南成史, 稲垣拳, 秋山いわき  
 同志社大学超音波医科学研究センター
- ⑩ MRI で撮像された画像情報を用いる超音波イメージング -高磁場対応超音波プローブを用いて- . . . . . 35  
 森泉裕貴, 新井慎平, 秋山いわき  
 同志社大学超音波医科学研究センター
- ⑪ MRI と超音波を用いた生体内部の音速推定法の提案 . . . . . 37  
 坂和直幸<sup>1)</sup>, 安田光輝<sup>1)</sup>, 新田尚隆<sup>2)</sup>, 秋山いわき<sup>1)</sup>  
 1) 同志社大学超音波医科学研究センター, 2) 産業技術総合研究所
- ⑫ 超音波による生体組織の熱物性のイメージング -音速の温度依存性の測定- . . . . . 39  
 森本舞, 辻本祐加子, 秋山いわき  
 同志社大学超音波医科学研究センター
- ⑬ 超音波加温による体積熱容量の測定 . . . . . 41  
 杉山真璃子, 秋山いわき  
 同志社大学超音波医科学研究センター



- ⑭ 2 ビーム方式コントラストエコー法の検討 –和周波数成分によるイメージング–  
 . . . . . 4 3  
 木原綾音, 金井一将, 秋山いわき  
 同志社大学超音波医科学研究センター
- テーマ3 「生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発」
- ⑮ コウモリの補償行動を模擬した超音波ドプラ血流計測法 . . . . . 4 5  
 佐藤寛<sup>1)</sup>, 堀内彩瑛<sup>1)</sup>, 藤岡慧明<sup>2)</sup>, 渡辺好章<sup>1,2)</sup>, 飛龍志津子<sup>1,2)</sup>, 秋山いわき<sup>1,2)</sup>  
 1) 同志社大学生命医科学部, 2) 同志社大学超音波医科学研究センター
- ⑯ 複数個体飛行時におけるコウモリのソナー信号特性の変化 –テレメトリマイクを用いた複数個体の音声同時計測による検討– . . . . . 4 7  
 長谷一磨<sup>1)</sup>, 角屋志美<sup>1)</sup>, 間井谷洋祐<sup>1)</sup>, 小林耕太<sup>1,2)</sup>, 飛龍志津子<sup>1,2)</sup>  
 1) 同志社大学生命医科学部, 2) 同志社大学超音波医科学研究センター
- ⑰ 異なるクラッタ環境における野生 CF-FM コウモリの音響空間センシング戦略に関する検討  
 . . . . . 4 9  
 氏野友裕<sup>1)</sup>, 藤岡慧明<sup>2)</sup>, 飛龍志津子<sup>1,2)</sup>  
 1) 同志社大学生命医科学部, 2) 同志社大学超音波医科学研究センター
- ⑱ Stimulating methods of pulsed infrared laser for creating intelligible speech perception  
 . . . . . 5 1  
 Yuta Tamai, Yuka Shinpo, Kensuke Horinouchi, Sizuko Hiryu and Kohta I. Kobayashi  
 Doshisha University
- ⑲ 蝸牛マイクロフォン電位記録法の検討: スナネズミを被験体とした研究 . . . . . 5 3  
 原田勇太, 小林 耕太  
 同志社大学生命医科学部
- ⑳ 赤外光を用いた新型装用人工内耳の開発: 経鼓膜的な蝸牛神経刺激の有効性の検討  
 . . . . . 5 5  
 尾上幸太郎, 松井優, 玉井勇太, 飛龍志津子, 小林耕太  
 同志社大学大学院生命医科学研究科

テーマ4 「生体組織のかたさ測定精度の向上」

- ⑳ 不均一な皮質骨中の超音波伝搬特性 . . . . . 57  
 高野幸樹<sup>1)</sup>, 松川真美<sup>1)</sup>, 長谷芳樹<sup>2)</sup>  
 1) 同志社大学, 2) 神戸市立工業高等専門学校
- ㉑ 骨コラーゲン中の悪玉架橋が超音波音速に与える影響 . . . . . 59  
 上田涼平, 松川真美  
 同志社大学超音波医科学研究センター
- ㉒ 超音波照射による軟骨中の誘発電位の検討 . . . . . 61  
 森駿貴<sup>1)</sup>, 松川沙弥果<sup>1)</sup>, 高柳真司<sup>2)</sup>, 松川真美<sup>1)</sup>  
 1) 同志社大学, 2) 名古屋工業大学
- ㉓ 顕微 Brillouin 散乱法による関節軟骨の局所的音波物性評価 . . . . . 63  
 川瀬麻実, 柴垣慶明, 富田昇太, 森駿貴, 松川真美  
 同志社大学

文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業（2013～2017年度）

「超音波を基軸とした新たな医療技術開発の拠点形成

—ヒトにやさしい医療を目指して—

2017年度 最終研究成果公開シンポジウム

日時：2018年3月4日（日）13：10～17：30

場所：同志社大学今出川校地良心館306教室

主催：同志社大学超音波医科学研究センター

## プログラム

13：10 開会の挨拶

同志社大学超音波医科学研究センター センター長 秋山 いわき

13：20

### テーマ1：医療における超音波技術の安全性の確立

「超音波照射および機械刺激によるゲノムサイズDNAの二重鎖切断：一分子観察による定量的計測」

○剣持貴弘<sup>1</sup>・吉川研一<sup>1</sup>

1) 同志社大学生命医科学研究科

----- 1

「超音波照射に伴う生体作用に関する研究」

○吉田憲司<sup>1</sup>・高野 わかな<sup>2</sup>・松本 恵李那<sup>2</sup>・阪口 裕暉<sup>2</sup>・古屋 元秀<sup>2</sup>・高山 法也<sup>3</sup>・利府 数馬<sup>3</sup>・笹沼 英紀<sup>3</sup>・谷口 信行<sup>3</sup>・池川雅哉<sup>2</sup>・廣瀬まゆみ<sup>2</sup>・渡辺好章<sup>2</sup>・秋山 いわき<sup>2</sup>

1) 千葉大学フロンティア医工学センター、 2) 同志社大学超音波医科学研究センター、 3) 自治医科大学

----- 7

### テーマ2：超音波による生体組織の熱的特性のイメージング

「超音波による生体組織の熱物性の測定とMRを用いたマルチモダリティイメージング」

○秋山いわき<sup>1</sup>・辻本祐加子<sup>1</sup>・稲垣拳<sup>1</sup>・新井慎平<sup>1</sup>・新田尚隆<sup>2</sup>・平井都始子<sup>3</sup>

1) 同志社大学超音波医科学研究、 2) 産業技術総合研究所、 3) 奈良県立医大

----- 13

### テーマ3：生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発

「生物による超音波利用技術」

○飛龍 志津子<sup>1</sup>・小林 耕太<sup>1</sup>

1) 同志社大学超音波医科学研究センター

----- 1 7

### テーマ4：生体組織のかたさ測定精度の向上

「骨組織の硬さ測定精度の向上－臨床応用を目指した骨組織計測技術の研究－」

○松川真美<sup>1</sup>・長谷芳樹<sup>2</sup>・細川篤<sup>3</sup>

1) 同志社大学超音波医科学研究センター、2) 神戸市立工業高等専門学校、  
3) 国立明石工業高等専門学校

----- 2 5

「Shear wave Elastography における符号化 push pulse 照射法」

椎名 毅<sup>1,2</sup>・近藤 健悟<sup>1,2</sup>・浪田 健<sup>1,2</sup>・山川 誠<sup>1,2</sup>

1) 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻、2) 同志社大学超音波医科学研究センター

----- 3 1

17：20 閉会の挨拶

同志社大学超音波医科学研究センター センター長 秋山 いわき

# 超音波照射および機械刺激によるゲノムサイズ DNA の二重鎖切断： 一分子観察による定量的計測

剣持 貴弘<sup>†</sup> 吉川 研一<sup>†</sup>

<sup>†</sup>同志社大学生命医科学部, 超音波医科学研究センター 〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

E-mail: <sup>†</sup>tkenmots@mail.doshisha.ac.jp, <sup>†</sup>keyoshik@mail.doshisha.ac.jp

キーワード DNA 二重鎖切断, 超音波, ゲノムサイズ DNA, 振動刺激

## 1. はじめに

現在の医療分野では、超音波を利用した診断および治療技術の発達が目覚ましく、一般に広く普及しており、今後さらなる発展が期待されている。しかしながら、超音波照射による生体への影響については、知見が不足しており、生体に優しい超音波診断・治療技術開発のためには、超音波と生体との相互作用メカニズムを明らかにしていくことが必須である。本研究では、生体と超音波との相互作用として、超音波照射によるゲノムサイズ DNA の二重鎖切断メカニズムを明らかにすることを目的とする。特に、超音波パルス照射した場合の DNA 二重鎖切断に関するパルス回数依存性に注目し、実験結果をもとに、パルス照射による DNA 二重鎖切断に関する数理モデルを構築する。これまでの本研究グループの研究により、超音波照射によって生成されるキャビテーションが、DNA 二重鎖切断の主要な原因であることを明らかにしてきたが<sup>1,2)</sup>、そのメカニズムについては、キャビテーションの定量的な計測自体が困難であるため、その詳細は明らかにされていない。本研究において、実験および理論の両面からアプローチすることによって、超音波照射による DNA 二重鎖切断メカニズムを明らかにし、数理モデル構築を図る<sup>3)</sup>。また、本研究では、Vortex ミキサーを用いたミキシング時の機械刺激による DNA 二重鎖切断についても実験を実施し、超音波および機械刺激を含めた振動刺激に起因する DNA 二重鎖切断について包括的に研究を進める。

本研究を進めるに当たって、従来の DNA 二重鎖切断計測手法としては、 comet・アッセイ法<sup>4,5)</sup> と γ-H2AX の蛍光免疫染色法<sup>6)</sup> が代表的なものとされてきたが、これらの方法では、ゲノム DNA の二重鎖切断を定量的に計測することは困難であった。本研究では、本研究グループで確立した、蛍光顕微鏡による DNA 一分子計測の方法論<sup>7,8)</sup> を適用し、超音波照射によるゲノムサイズ DNA の二重鎖切断を定量的に評価する。

## 2. 実験結果

### 2.1 超音波照射による DNA 二重鎖切断

本研究では、ゲノムサイズの長鎖 DNA として、T4 GT7 DNA (166 キロ塩基対(kbp)) を用いる。また、DNA 二重鎖切断を定量的に評価するために、蛍光顕微鏡を用いた DNA 一分子計測を実施し、超音波照射前後の DNA の平均長を求めることによって、次式を用いて、二重鎖切断の平均切断回数  $\langle n \rangle$  を定量的に求めた<sup>1-4)</sup>。

$$\langle n \rangle = \frac{\langle L_0 \rangle}{\langle L \rangle} - 1 \quad (1)$$

ここで、 $\langle L_0 \rangle$  は照射前の DNA の平均長、 $\langle L \rangle$  は照射後の DNA の平均長である。

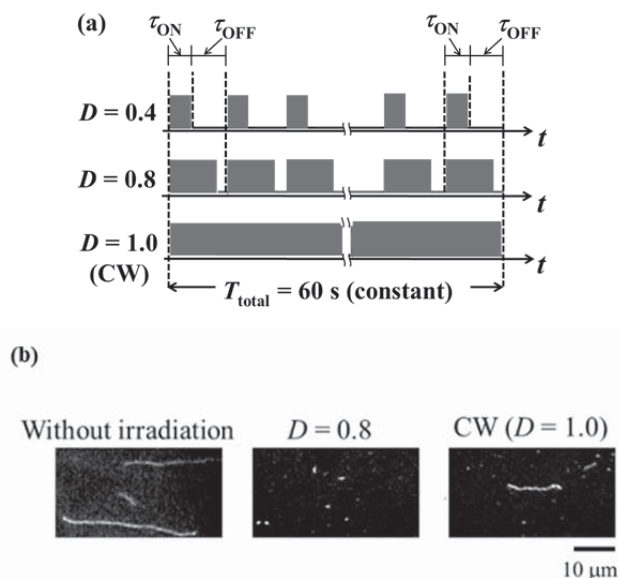


図 1 (a) 照射時間一定の場合の超音波照射方式. (b) 蛍光顕微鏡による DNA 一分子計測像<sup>3)</sup>.

図 1 に、超音波の照射時間を一定にした場合の照射方式と、振動数 30 kHz, 音圧 90 kPa の超音波照

射前後の DNA を蛍光顕微鏡によって、一分子計測した画像を示す<sup>3)</sup>。照射率  $D$  (Duty ratio) は、図 1(a) に示すように、パルス周期と実際の照射時間との比  $D = \tau_{\text{ON}} / (\tau_{\text{ON}} + \tau_{\text{OFF}})$  で定義され、 $D=1.0$  は連続波 (CW)

を意味する。図 1(b) で示される、蛍光顕微鏡による観察結果から、超音波照射によって、DNA が二重鎖切断を受け、DNA 長が短くなっていることが分かる。また、連続波 ( $D=1.0$ ) に比べて、パルス波 ( $D=0.8$ ) の方が、二重鎖切断によって、DNA が短く断片化しているという結果が得られた。

図 2 に、振動数 30 kHz、音圧 90 kPa の超音波を 60 秒間照射した場合の 10 kbp 当たりの DNA 二重鎖切断回数の照射率依存性を示す<sup>3)</sup>。図 2 に示されるように、 $D=0.8$  程度までは、切断回数が線形的に増加するが、 $D=0.9$  で、急激な増加が見られ、その後、再び減少する。 $D=1.0$  の場合が、連続波の切断回数を示すことから、 $D=0.6$  近傍以下のパルス波では、切断回数が連続波より少なく、 $D=0.6$  を超えると、逆に、切断回数が多くなり、 $D=0.9$  を超えると、再び切断回数が減少するという結果を得た。この実験条件では、連続波が最も入力エネルギーが大きくなるにも関わらず、照射率が 0.6 を超えると、DNA の切断効率が連続波よりパルス波の方が高くなること示された。

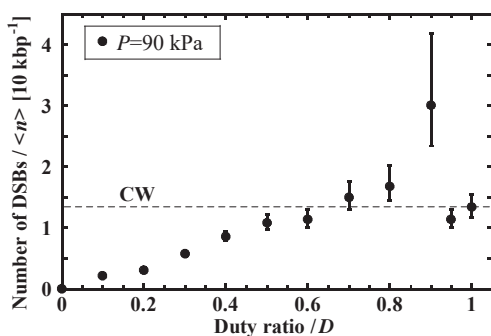


図 2 超音波照射による DNA 二重鎖切断の照射率依存性<sup>3)</sup> (振動数 30 KHz, 音圧 90 kPa).  $D=1.0$  は連続波 (CW) を示す。

図 3 に、超音波の照射エネルギーを等しくした場合の照射方式と、照射率 0.4, 0.8, 音圧 90 kPa の超音波を照射した場合の DNA 二重鎖切断のパルス回数依存性を示す<sup>3)</sup>。図 3(a) に示されるように、パルス回数  $N_p$  は  $N_p = T_{\text{total}} / \tau_T$  で定義され、 $T_{\text{total}}$  は、超音波の全照射時間を表す。図 3(b) より、パルス回数 20 回程度までは、連続波と比較して、切断効率が抑制され、それ以上のパルス回数では、逆に切断効率が促進される。パルス照射時間 ( $\tau_T$ ) で観ると、パル

ス照射時間が 1 秒程度以下で、連続波より二重鎖切断が促進され、1 秒以上では、二重鎖切断が抑制されるという結果が得られた。また、図 3(c) で示されるように、照射率 0.8 の場合でも、同様の傾向が観測され、パルス回数によって、連続波照射と比較して、二重鎖切断が促進される領域と抑制される領域が存在することが明らかとなった。

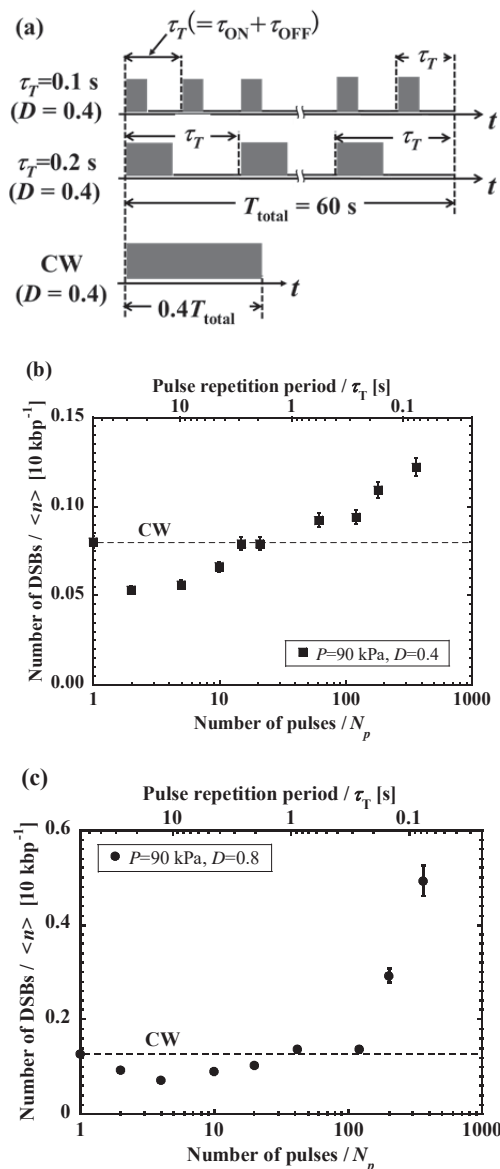


図 3 (a) 照射エネルギー一定の場合の超音波照射方式. (b) 超音波照射による DNA 二重鎖切断の照射率依存性 (照射率 0.4 の場合). (c) 照射率 0.8 の場合<sup>3)</sup>.  $N_p=1$  は連続波 (CW) を意味する。

## 2.2 機械刺激による DNA 二重鎖切断

超音波照射による DNA 二重鎖切断がキャビテーション消滅時の衝撃波によって引き起こされることの対比として<sup>1-3)</sup>、DNA サンプル混合時に使用する Vortex ミキサーの機械刺激による DNA 二重鎖切

断について、実験を実施した。図 4 に実験に使用した実験系を示す。本実験には、T4 GT7 DNA (166 kbp) と  $\lambda$  DNA (48 kbp) を使用した。

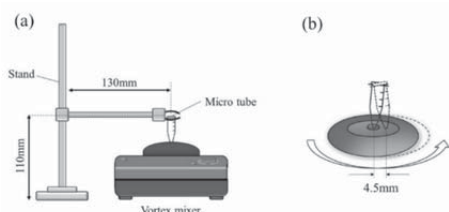


図 4 (a) 実験装置 (Vortex ミキサー) (b) Vortex ミキサーのミキシングによる機械刺激。

Vortex ミキサーを図 4(b)のように、回転させることによって、DNA サンプルを混合させた場合のミキシング時間による DNA 二重鎖切断の違いを、蛍光顕微鏡を用いて一分子計測した結果を図 5 に示す。計測結果から、時間が経過すると共に、Vortex によるミキシングによって、DNA が二重鎖切断を受け、DNA 長が短くなっていることが分かる。

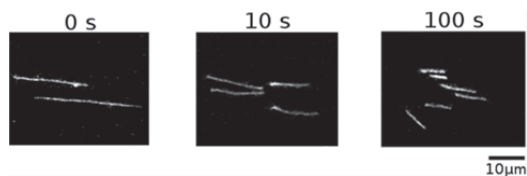


図 5 Vortex のミキシングによる DNA 二重鎖切断の蛍光顕微鏡による一分子計測像 (菊池, 野瀬らの研究結果, 論文未発表)。

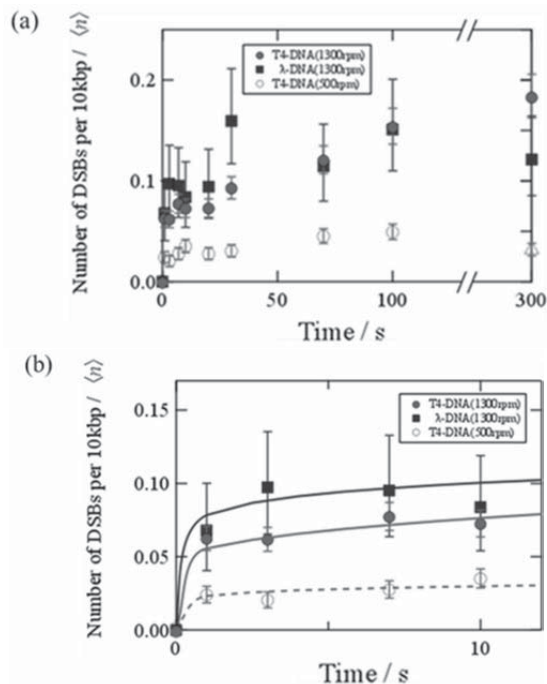


図 6 (a) Vortex ミキシングによる DNA 二重鎖切断の時間依存性. (b) 開始 10 秒までの時間依存性 (菊池, 野瀬らの研究結果, 論文未発表)。

図 6(a)に、Vortex のミキシングによる T4 DNA と  $\lambda$  DNA の二重鎖切断についての回転速度依存性を示す。本実験では、Vortex ミキサーの回転数を、500 rpm と 1300 rpm の場合で実験を行った。ここで、rpm は 1 分間当たりの回転数を表す。実験結果から、回転数が大きい 1300 rpm の方が、DNA 二重鎖切断効率が高いことが分かる。また、T4 DNA と  $\lambda$  DNA では、ミキシング前の DNA 長で、3 倍程度の T4 DNA の方が長い、今回の実験では、切断回数について、顕著な差は観られない。図 6(a)の Vortex ミキシング実験に関して、回転開始から 10 秒までの DNA 二重鎖切断の様子を示したものを図 6(b)に示す。図 6(b)から、回転開始数秒で著しい DNA 二重鎖切断が生じ、その後、時間経過と共に、徐々に二重鎖切断が増加していくことが明らかとなった。

### 3. 考察

#### 3.1 超音波による DNA 二重鎖切断メカニズム

本研究グループのこれまでの研究から、超音波による DNA 二重鎖切断は、活性酸素などの間接作用による切断ではなく、超音波照射によって、生成されたキャビテーションが消滅する時の衝撃波によって引き起こされる切断であることが示されている<sup>1-3)</sup>。しかしながら、その詳細な切断メカニズムについては、明らかにされていない。本研究では、図 2, 図 3 (a) に示されるように、超音波をパルス照射した場合の DNA 二重鎖切断についての照射率依存性およびパルス回数依存性を調査した。実験結果から、パルス照射において、連続波照射と比べて、DNA 二重鎖切断が、照射率とパルス回数に関して、促進される領域と抑制される領域があることが明らかとなった。

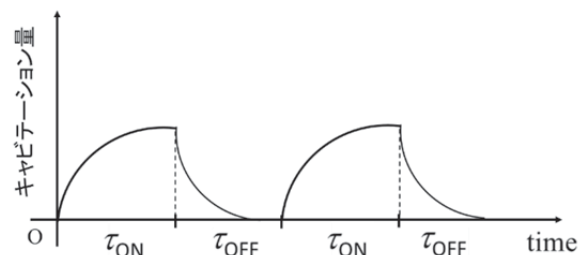


図 7 パルス照射におけるキャビテーション減少モデル。

本研究で得られた実験結果から、図 7 に示されるように、1 回のパルス照射中で、超音波照射 ( $\tau_{ON}$ ) によって生成されたキャビテーションが、超音波が照射されていない間 ( $\tau_{OFF}$ ) に、時間と共に減少し、

次のパルス照射までに消滅するという過程を考慮した数理モデルを考案し、次式で表される、DNA 二重鎖切断についてのパルス回数依存性に関する数理式を提案した<sup>3)</sup>。

$$\log_{10}\langle n \rangle = 0.2\log_{10}N_p + C + 0.3 / N_p^\beta \quad (2)$$

ここで、 $\langle n \rangle$ は平均の二重鎖切断回数、 $N_p$ はパルス回数を表し、 $\beta$ は比例係数、 $C$ は定数である。本研究では実験データとのフィッティングから、 $\beta=2$ 、照射率 0.4 の場合  $C=-1.4$ 、照射率 0.8 の場合  $C=-1.2$  とした。図 8 に、実験データと本研究グループが提案する数理モデルの比較を示す。図 8 の数理モデルの直線部分は、図 7 で示されるように、超音波によって生成されたキャビテーションが、次のパルス照射までに消滅するという、キャビテーション減少モデルを意味し、照射率 0.4 の場合の二重鎖切断は、提案した減少モデルによく従う。照射率 0.8 の場合も、数理モデルは、よく実験データを再現できているが、パルス回数が 200 を超えた場合（1 回の照射時間  $\tau_T=0.1s$  以下）では、減少モデルとの差が観られる。これは、パルス回数が増加すると、パルス照射間の時間間隔（ $\tau_{OFF}$ ）が狭くなるために、キャビテーションが消滅し切る前に、次のパルス照射が始まるため、前の照射によって生成されたキャビテーションが残り、キャビテーションの生成が促進（after effect）されるためである。

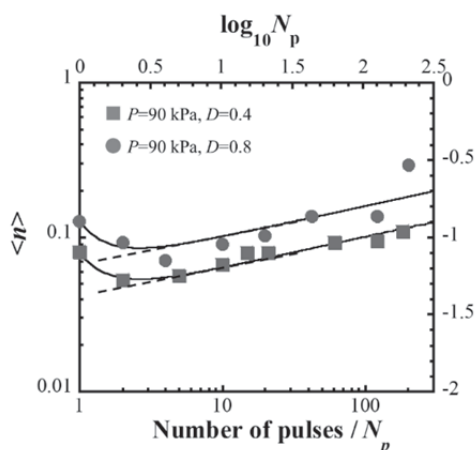


図 8 DNA 二重鎖切断に関するパルス回数依存性の実験データと数理モデルの比較。  $N_p=1$  は連続波を意味する。

超音波照射による DNA 二重鎖切断については、

これまでの研究により、キャビテーションが寄与していることが指摘されてきたが、その切断メカニズムの詳細は明らかになっていなかった。本研究により、キャビテーションがパルス照射間で減少するモデルを提案し、実験データとよく一致することを示した。また、パルス回数が多く、キャビテーション減少モデルに従わない場合は、前のパルス照射によるキャビテーションの寄与が残ることにより、キャビテーションの生成が促進されるという切断メカニズムを、新たに明らかにした。これらの知見については、これまで報告された例はなく、本研究によって、初めて明らかにされた知見である<sup>3)</sup>。

### 3.2 機械刺激による DNA 二重鎖切断メカニズム

Vortex のミキシング実験結果から、機械刺激による DNA 二重鎖切断は、ミキシング初期の数秒間で、顕著に増加することが明らかとなった。ミキシングによる機械刺激に起因する二重鎖切断のメカニズムの詳細は、現在のところ明らかではないが、ミキシングによって生じるズリ応力が寄与している可能性が考えられる。

本研究では、機械刺激による DNA 二重鎖切断メカニズム解明のために、回転速度  $\omega$  を徐々に上げた場合の実験も実施した。図 9 は、60 秒かけて、回転速度を 1300 rpm に上げた場合と、最初から 1300 rpm の回転速度でミキシング実験を行った場合の結果を示す。図 9 から、徐々に回転速度を上げた場合で、回転数が 1300 rpm に達した 60 秒後からの 20 秒間の二重鎖切断回数と、回転速度一定の場合の最初の 20 秒間の切断回数を比較すると、2 倍程度、回転速度一定の場合の方が多く、60 秒かけて徐々に回転速度上げていくことで、50% 程度二重鎖切断を低減することができることが示された。

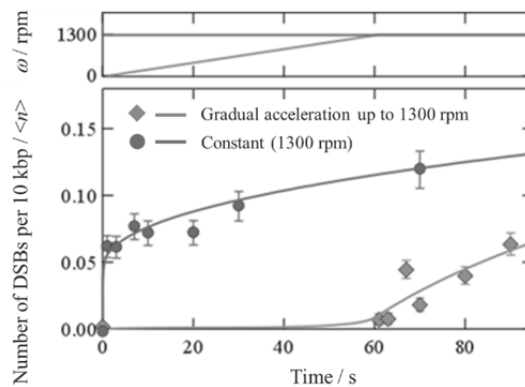


図 9 Vortex のミキシングによる DNA 二重鎖切断（回転速度  $\omega$  を 60 秒かけて 1300 rpm にした場合）。（菊池、野瀬らの研究結果。論文未発表）。



回転数を徐々に上げた場合の方が、DNA 二重鎖切断を低減させることができる理由については、現在のところ、その詳細は明らかではないが、ズリ応力の空間的勾配が最も大きい容器壁面近傍に存在する DNA が、徐々に回転速度を上げていくことによって、応力勾配の小さい容器内部に移動することで、ズリ応力による切断を低減している可能性が考えられる。

#### 4. まとめ

超音波照射による DNA 二重鎖切断については、これまでの研究により、キャビテーションが寄与していることが指摘されてきたが、その切断メカニズムの詳細は明らかにされていなかった。本研究により、キャビテーションがパルス照射間で減少する速度過程を取り入れた数理モデルを提案し、これが実験データとよく一致することを示した。また、パルス回数が 200 以上、1 回のパルス照射時間で 0.1s 以下では、前のパルス照射によるキャビテーションの after effect を数理モデルに取り入れることにより、キャビテーションの生成が促進される効果を定量的に記述できることを明らかにした。

Vortex のミキシングによる機械刺激に起因する DNA 二重鎖切断については、回転速度を徐々に上げることによって、二重鎖切断を低減させることができることを見出し、回転速度を 60 秒間かけて、1300 rpm にした場合、1300 rpm 一定の回転数の場合と比べて、二重鎖切断を 50% 程度低減できることを明らかにした。

本研究で得られた、超音波と機械刺激を含めた振動刺激によるゲノムサイズ DNA の二重鎖切断に関する知見は、飛躍的な進歩を続けている超音波診断および治療技術開発のための根本的な知見となるものである。

#### 謝辞

本研究を遂行するにあたり、吉川祐子博士には、蛍光顕微鏡による DNA 一分子計測についてご指導頂き、DNA 二重鎖切断実験の実施、実験結果についての議論をして頂いた。また、野瀬啓二博士、院生の菊池駿斗君には、Vortex によるミキシング実験の実施、データ解析を行って頂いた。ここに、感謝の意を表する。

#### 文 献

- [1] K. Yoshida, N. Ogawa, Y. Kagawa, H. Tabata, Y. Watanabe, T. Kenmotsu, Y. Yoshikawa, K. Yoshikawa, "Effect of low-frequency ultrasound on double-strand breaks in giant DNA molecules", *Appl. Phys. Lett.* vol. 103, 063705/pp. 1-3, 2013.
- [2] Y. Ma, N. Ogawa, Y. Yoshikawa, T. Mori, T. Imanaka, Y. Watanabe, K. Yoshikawa, "Protective effect of ascorbic acid against double-strand breaks in giant DNA: Marked differences among the damage induced by photo-irradiation, gamma-rays and ultrasound", *Chem. Phys. Lett.* vol. 638, pp. 205-209, 2015.
- [3] R. Kubota, Y. Yamashita, T. Kenmotsu, Y. Yoshikawa, K. Yoshida, Y. Watanabe, T. Imanaka, K. Yoshikawa, "Double-Strand Breaks in Genome-Sized DNA Caused by Ultrasound High-Frequency Pulsing Induces Greater Damage Than Continuous-Wave Sonication and Low-Frequency Pulsing Causes Less Damage", *ChemPhysChem*, vol. 18, pp.959 - 964, 2017.
- [4] P.L. Olive, J.P. Banath, "The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells", *Nat. Protoc.* vol. 1, pp. 23-29, 2006.
- [5] W. Liao, M.A. McNutt, W.G. Zhu, "The comet assay: a sensitive method for detecting DNA damage in individual cells", *Methods* vol. 48, pp. 46-53, 2009.
- [6] Rogakou EP, Pilch DR, Orr AH, Ivanova VS, Bonner WM, "DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139", *J. biological chem.*, vol. 273, pp. 5858-5868, 1998.
- [7] Y. Yoshikawa, T. Mori, N. Magome, K. Hibino, and K. Yoshikawa, "DNA compaction plays a key role in radioprotection against double-strand breaks as revealed by single-molecule observation", *Chem. Phys. Lett.* 456, pp. 80-83, 2008.
- [8] Y. Yoshikawa, T. Mori, M. Suzuki, T. Imanaka, and K. Yoshikawa, "Comparative study of kinetics on DNA double-strand break induced by photo- and gamma-irradiation: Protective effect of water-soluble flavonoids", *Chem. Phys. Lett.* 501, 146 (2010).



## 超音波照射に伴う生体作用に関する研究

吉田 憲司<sup>†</sup> 高野 わかな<sup>‡</sup> 松本 恵李那<sup>‡</sup> 阪口 裕暉<sup>‡</sup> 古屋 元秀<sup>‡</sup> 高山 法也<sup>†‡</sup>

利府 数馬<sup>†‡</sup> 笹沼 英紀<sup>†‡</sup> 谷口 信行<sup>†‡</sup> 池川雅哉<sup>‡</sup> 廣瀬まゆみ<sup>‡</sup> 渡辺好章<sup>‡</sup> 秋山 いわき<sup>‡</sup>

<sup>†</sup> 千葉大学フロンティア医工学センター 〒263-8522 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1-33

<sup>‡</sup> 同志社大学超音波医科学研究センター 〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

<sup>†‡</sup> 自治医科大学 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

E-mail: <sup>†</sup>kenyoshi1980@chiba-u.jp

**キーワード** 音響放射力, 安全性, 期外収縮, 造影剤, キャビテーション, メダカ, プロテオミクス, バイオマーカー, 質量分析イメージング

### 1. はじめに

現在の医療診断において、超音波画像診断は必要不可欠なモダリティとなっている。また、エラストグラフィ、および包絡線統計解析や周波数スペクトル解析による散乱特性解析を用いることで、組織の形態情報に加えて質的な診断も可能となっている。近年の超音波診断装置の多様化に伴う高出力化を背景に、生体に対する安全性の視点から超音波が生体組織に与える作用についてより深い理解が求められている。本報告では、メダカを対象に超音波キャビテーションの生体作用をプロテオミクス、メタボロミクスの側面から検討した基礎研究事例と、診断応用における重要課題として超音波造影剤投与後の超音波照射によって誘発される心臓の期外収縮について検討した事例について述べる。

### 2. メダカ胚を用いたプロテオーム変動解析

メダカ胚を対象に 30 kHz の超音波を照射し、キャビテーションの発生とメダカ胚損傷の関連性について検討を行った。全胚を対象とした遺伝子の発現変動解析を行い、変動幅の大きい遺伝子群について考察している。また、タンパク質の網羅的解析であるプロテオーム解析に着目し、超音波照射の有無によってメダカ全胚から抽出したタンパク質の総体の変化を Blue Native/SDS 二次元電気泳動を用いて解析した後、質量分析によりあるタンパク質を同定した。

#### 2.1. 対象

解析用サンプルを作製するにあたり、大きさ 1 mm、受精後 4 日目 (Stage32~334) のメダカ胚を用いた。超音波照射系を図 1 に示す。発振器 (Agilent, 33500B) とパワーアンプ (RF, RS-232) を用いて、周波数 30 kHz

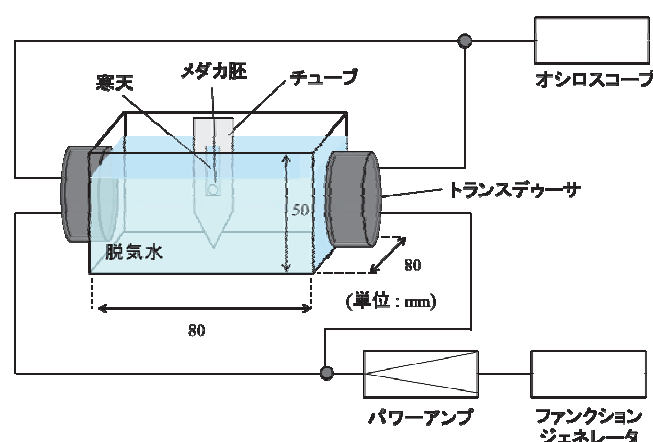


図1. 超音波照射システム

の連続波を照射した。照射音圧条件は、20, 100, 150 kPa と定め、非照射 (Control) と合わせて 4 条件とした。

超音波照射系の実験セル (80×80×50 mm<sup>3</sup>) を脱気水で満たし、定在波の腹の位置にマイクロチューブが来るように設置した。マイクロチューブ内に寒天ゲルで型を作り、中央部に設置した。チューブ内にメダカ胚と気泡核溶液 0.1 mL を入れ、60 秒間照射した。それらの解析用サンプルを 1 時間後、液体窒素を用いて凍結させて保存した。

#### 2.2. タンパク質解析実験

質量分析によって同定されたタンパク質を再検証するために、Western blotting 法を用いた。抗体のメダカへの反応性を確認した後、電気泳動によりメダカ胚タンパク質を分離したゲルに対して検証実験を行った。準備として、メンブレン (PVDF) を横 8 cm×縦 7 cm の大きさに、電気泳動で用いたゲルの枚数分切り分けた。それを約 15 分メタノールに浸し、還元処理を行った。また、転写時に使用するクッションを、メンブレンと同じ大きさで、2 倍の枚数用意した。電気泳動終

了後、ゲルを取り出し、下側よりクッション、メンブレン、ゲル、クッションの順にはさみ、トランスブロット SD セル (BIO-RAD) にセットした。トランスブロット SDセルに Blotting Buffer (Tris 6.0 g, SDS 0.2 g, Glycine 28.8 g, メタノール 400 mL, に二回蒸留水を入れ 2 L) を入れ、12V に設定し 60 分間転写を行った。メンブレンのみ回収し、一次抗体 (Anti-AHCY antibody produced in rabbit, SIGMA-ALDAICH) を 2000 倍に希釈して用いたブロッキング剤を O/N でメンブレンに反応させた。これを回収し、PBS にて洗浄後、5000 倍希釈した二次抗体 (Peroxidase Gote Anti-Rabbit IgG, JACKSON) を 30 分間反応させた。回収後、PBS にて洗浄を行い、化学蛍光法にて特定タンパク質の検出を FUJIFILM LAS-1000 を用いて行った。

### 2.3. 結果および考察

Western Blotting 法による検証結果を図 2 に示す。抗体の働きを検証済みのマウスの血清と同時に観察しており、メダカ胚にもバンドのシグナルが確認されたことから、今回用いた抗体 (Anti-AHCY antibody produced in rabbit, SIGMA-ALDAICH) は正常に働いたことがわかる。また、図 3 より 150 kPa で超音波照射したラインにある矢印で示すバンドは非照射の同質量の位置に検出されないことから、超音波照射によって AHCY の構造が安定化した (または AHCY の分解が阻害された) ことが Western blotting 法により改めて確認された。

これらの結果より、この AHCY B-like の酵素タンパク質は超音波照射により構造が安定化されることが考えられた。また、この AHCY B-like の構造の安定化による胚発生への影響は、ゼブラフィッシュによる先行研究<sup>1)</sup>により示唆された。さらにこの酵素は、図 4 に示すメチオニン代謝の中核を担う酵素であるため、AHCY の増加に伴うメチオニン代謝への影響も改めて示唆された。

### 3. メダカの代謝のイメージング質量分析

遺伝子やタンパク質に比べてより表現型に直結する代謝物質を網羅的に解析することは、メタボロミクスと呼ばれる。代謝物質の解析には GC/MS や LC/MS 等の分離分析技術と質量分析を組み合わせた分析法が広く用いられている。しかし、これらの方法では試料をすり潰すため組織上で代謝物質がどこに局在しているのかは分からない。また、組織上の分子を可視化する技術には免疫染色法と呼ばれる手法も存在するが、多くとも 3 種類程の分子にしか適用できないという問題点がある。そこで新たに開発されたのが、イメージング質量分析法である。イメージング質量分析法は組織をすり潰さずに二次元的に局所イオン化し質量分析を

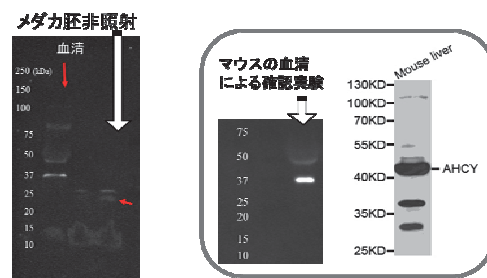


図 2. メダカ胚への反応性

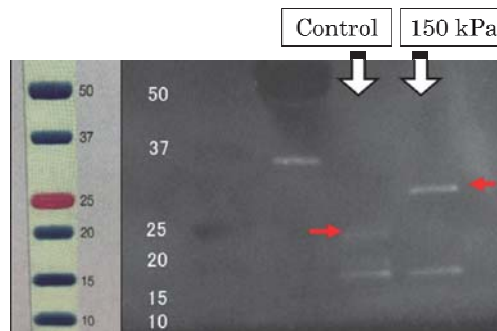


図 3. 非照射と超音波照射の比較

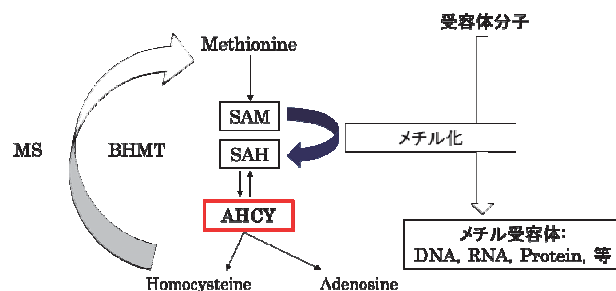


図 4. メチオニン代謝

おこなうことで、網羅的に代謝物質を分析することができ、その局在をマッピングすることができる。これにより、組織内における代謝経路を特定し疾患バイオマーカーの探索や創薬において重要な役割を果たしている。本節では、将来的に超音波照射の作用を代謝の側面から検討することを想定し、イメージング質量分析法をメダカに適用し、生体組織内での代謝物質の可視化を試みた。

#### 3.1. マトリックス支援レーザー脱離イオン化法

マトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (Matrix Assisted Laser Desorption / Ionization; MALDI)<sup>2)</sup> は、マトリックスと試料を 10,000:1 程度のモル比で混合した凝縮相表面にパルスレーザー光を照射することにより、マトリックスと試料分子を脱離させながらイオン化する方法である。MALDI では、通常結晶性のマトリックスが使われ、時間幅 3~5 ns 程度のパルス状の窒素

レーザー光(波長 337 nm=3.72 eV)を結晶試料表面に照射する。レーザー光は、短時間で結晶試料表面の局所領域に吸収されアブレーションと呼ばれる爆発的気化が起こる。アブレーションによって結晶表面に生じる噴出柱のことをplumeと呼び、イオン化や各種反応がこの内部で起こると考えられる。MALDIでアブレーションを起こし、測定器で結果が得られるまでの流れの概略を図5に示した。分析計では、 $m/z$  値という質量  $m$  と電荷数  $z$  の比の違いから物質を振り分ける。振動する電場中では、イオン毎に振動の振幅が異なる。またイオンの質量が大きい程、一定の距離を移動するのに時間がかかる。

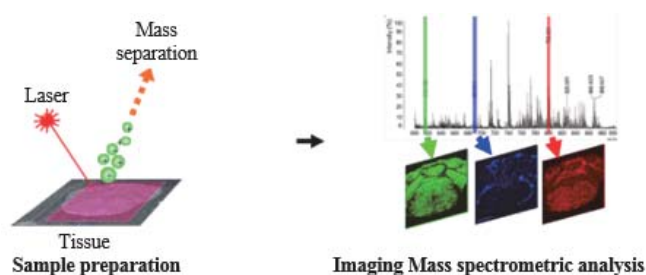


図5 イメージング質量分析法の概念

### 3.2. 対象

実験動物は、大学共同利用機関法人自然科学研究機構基礎生物学研究所から提供された成魚のメダカ(hi-medaka)オスを使用した(図6参照)。

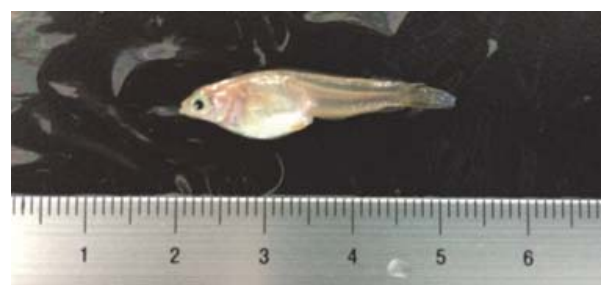


図6 メダカ(hi-medaka).

### 3.3. 方法

成魚のメダカを氷水で凍結させ、クライオスタット(Leica CM3050, Germany)をもちいて厚さ  $10 \mu\text{m}$  のメダカ全長を含む組織標本を作製した。凍結切片を導電性の Indium Tin Oxide (ITO) コーティングスライドガラス(Bruker Daltonik, Germany)にのせ 9-amino acridine (40 mg/mL 9-amino acridine in 70% methanol) をハンドスプレー法で塗布した。顕微質量分析計 iMScope のプロトタイプ(Shimadzu, Japan)を用いてイメージング質量分析を行った。設定は、負イオンモードでピッチ  $50 \mu\text{m}$ 、測定範囲  $250\sim 900 m/z$ 、積算回数 1 回/pixel、検出器電圧 2.10 kV、レーザー照射径 4、レーザー強度 58 とした。解析ソフトウェアは IMS Solution を用いた。

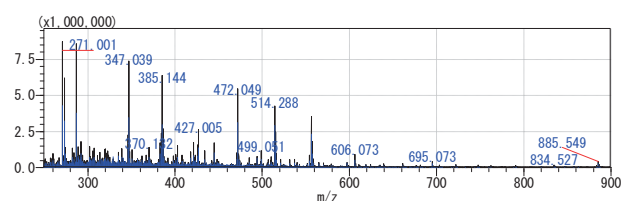


図7 メダカの質量スペクトル

### 3.4. 実験結果と考察

図7に、メダカ全長のイメージング質量分析を行った際の平均スペクトラムを示した。横軸が  $m/z$  値、縦軸がイオン強度を示している。この測定結果のうち主立った  $m/z$  値は既に分子予測のつくピークがほとんどで、表1にまとめた。

図8は  $m/z=514$  と  $m/z=556$  の分布強度画像である。同図に示すようにメダカ全長における  $m/z=514$  と  $m/z=556$  の分布は、非常に類似していることが分かった。これらは、それぞれ  $\text{C}_{24}$  trihydroxy bile acid および  $\text{C}_{27}$  trihydroxy bile acid であると予測された(図5参照)。 $\text{C}_{24}$  trihydroxy bile acid と  $\text{C}_{27}$  trihydroxy bile acid は肝臓や消化管周辺に分布が集中していることが確認できる。また、鰾の側面に胆汁酸の分布が確認できる。これまで胆汁酸は主に肝臓や消化管に存在することは知られていたが、今回のイメージングにより魚

表1 確認された代謝物

No	$m/z$	Formula	Identified
1	505.98	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{P}_3$	ATP
2	426.02	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{P}_2$	ADP
3	346.05	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$	AMP
4	482.96	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{P}_3$	UTP
5	402.99	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{P}_2$	UDP
6	323.03	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}$	UMP
7	565.04	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{17}\text{P}_2$	UDP-glucose
8	606.07	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{P}_2$	UDP-HexNAc
9	514	$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_7\text{S}$	$\text{C}_{24}$ bile acid
10	556	$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{NO}_7\text{S}$	$\text{C}_{27}$ bile acid

類においては鰾側面にも胆汁酸が存在することが初めて確認された。この鰾側面に存在する胆汁酸がメダカ体内においてどのような役割を果たしているのかを明らかにするためにはさらなる検討が必要である。

肝臓を対象とした疾患研究において胆汁酸の体内パターンが変化することが知られており、マウスを用いた

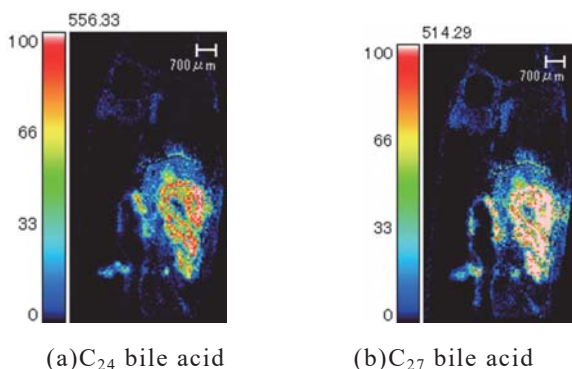
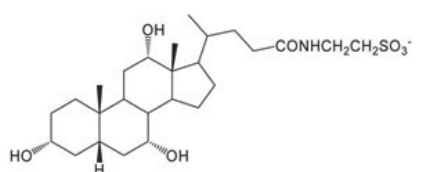
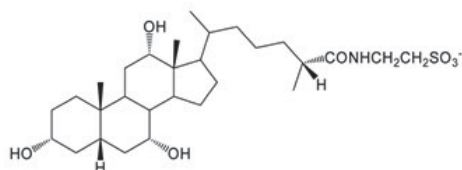


図 8 メダカにおける胆汁酸の二次元分布



(a) C<sub>24</sub> trihydroxy bile acid



(b) C<sub>27</sub> trihydroxy bile acid

Fig. 9 胆汁酸の分子構造

疾患研究においても非常に重要なマーカーとされている 3)。また、ATP 等の物質と比較して死後変化の少ない分子としても知られている。2 つの胆汁酸の分布を比較することによりメダカにおける胆汁酸合成の経路や代謝異常や各種病態、環境からの影響における胆汁酸分布の変化をとらえ将来的にメダカを用いて肝臓を中心とした疾患を検討できる可能性が示唆された。

#### 4. 超音波照射に伴う心臓の期外収縮の誘発

近年、ARFI (Acoustic radiation force impulse) などの音響放射力を利用する超音波のイメージング技術が進んでいる。これは音響放射力によって軟部組織を微小変化させ、組織の歪から生じるせん断波の速度を測定し、組織の硬さを評価する技術である。この技術は主にびまん性肝疾患等の消化器領域や乳癌の診断において有用性が示されているが、心筋の硬度測定が心筋梗塞の診断において有用な情報を提供する可能性があり、循環器領域への応用が期待されている。このような技術では従来の超音波診断装置より持続時間が長く、強度が大きい超音波パルスが使用されている。日本国

内では超音波診断装置の音響出力の安全基準として  $I_{spta,3} \leq 720 \text{ mW/cm}^2$  かつ  $MI \leq 1.9$  が設定されている。しかし、ARFI などの技術で用いられる強力な超音波パルスではその規制範囲内であっても生体への影響が懸念される。このことから、ARFI などの技術に用いられる超音波パルスによる生体への影響を評価し、超音波の安全性について検討する必要がある。

また、治療用高強度集束超音波照射領域中に超音波造影剤のマイクロバブルとその残存物が存在する場合、キャビテーションの発生及び温度上昇が増強されると報告されている<sup>4,5)</sup>。しかし、ARFI 等の診断用の超音波強度レベルでの生体作用の増強については明らかではない。そこで、本研究では超音波造影剤投与後の超音波照射による生体への影響を明らかにする為に、ウサギを用いた動物実験において心臓へ超音波を照射し、心電図波形の期外収縮の発生頻度の割合から、造影剤の有無による期外収縮誘発の評価を行った。

#### 4.1. 超音波診断装置の安全基準

$I_{spta}$  は超音波バーストを照射したときの音場中で最大強度となる焦点における時間平均値であり、式 (1) で表される。

$$I_{spta} = \frac{1}{T} \int_T i(t) dt$$

$$= \frac{1}{T} \int_T \frac{p^2(t)}{\rho c} dt \quad [\text{mW/cm}^2] \quad (1)$$

ここで、 $T$  はバースト波の照射間隔、 $i(t)$  は超音波強度、 $p(t)$  は瞬時音圧、 $\rho$  は媒質中の密度、 $c$  は媒質中の音速である。生体内の軟部組織における減衰は平均で  $0.54 \text{ dB/cm/MHz}$  程度である。そのため実際より少ない値で仮定することで、より安全な基準を定めることができる。そこで生体内の超音波減衰を  $0.3 \text{ dB/cm/MHz}$  と仮定し計算したものを  $I_{spta,3}$  という。MI はキャビテーションの原因となる超音波負音圧の影響を表す。MI は式 (2) で表される。

$$MI = \frac{p_{r,a}(z_{sp})}{\sqrt{f_c}} \quad (2)$$

$f_c$  はパルス波の中心周波数 [MHz]、 $p_{r,a}$  はパルス強度積分値が最大となる点  $Z_{sp}$  における生体の減衰を考慮した超音波の負音圧 [MPa] である。

#### 4.2. 実験方法

図 10 に、実験系および超音波照射時のウサギの画像を示す。日本白色種ウサギ (3kg, オス) を全身麻酔下に仰臥位とし前胸部と腹部を除毛した。第 II 誘導心電図をモニターし、ウサギの心電図波形から R 波を検

出した。Bモードで心臓を観察し、ARFI照射部位を①洞房結節、②房室結節、③左室の3点とした。焦点深度はそれぞれ①20 mm、②30 mm、③10 mmとした。不整脈の頻度と形状を造影剤投与の有無で比較・観察した。造影剤は Sonazoid®を使用し、静脈注射2分後にARFI照射を行った。照射条件は周波数 5.2 MHz、パルス持続時間 1 msec、照射回数 30 回、照射間隔は脈拍3回に1回、R波から 200 msecとした。

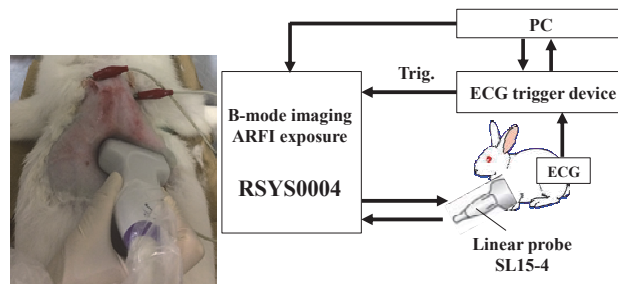


図 10 超音波照射システム

### 4.3. 実験結果および考察

図 11 に先行研究において得た期外収縮発生頻度の結果を示す。縦軸が期外収縮発生頻度、横軸の数字はそれぞれ異なるウサギ個体を示す。同図からウサギ個体によっては超音波照射を行っても期外収縮は誘発されていないことが分かる。これは先行研究では、超音波が照射されている心臓の部位を特定するためのリアルタイムモニタリングが出来なかった為に照射部位にずれが生じていたと考えられる。

図 12 に RSYS0004 を用いて得た B モード画像を示す。本実験系ではこの様に照射部位をモニタリングしながら ARFI 照射を行うことが出来るため、先行研究に比べ、より精密に心臓の照射部位を設定することが可能となった。それぞれの焦点深度での MI は焦点深度 20 mm の時 1.17, 30 mm の時 0.84, 10 mm の時 1.15 であった。図 13 にこの実験系を用いた際の結果を示す。縦軸が期外収縮の発生率で横軸が照射部位である。またそれぞれの照射部位ごとに Sonazoid®投与前後による結果の違いを示した。結果からどの部位においても、Sonazoid®なしの場合期外収縮の発生はみられなかった。また Sonazoid®投与後では焦点深度 20 mm, 30 mm, 10 mm いずれの条件でも期外収縮が発生していた。Sonazoid®が存在する場合に期外収縮が生じた理由として Sonazoid®が超音波照射に伴い心筋表面で崩壊することにより、微細孔を生じさせ、それにより細胞膜の透過性やイオンの流入を一過性的に増加させたためだと考えられる。本実験の MI は音響出力の規制範囲内のレベルであるため、この条件で期外収縮が発生したことは安全上問題があると示唆される。

また、照射部位別に着目すると、洞房結節を狙って照射した際の発生頻度が高い傾向が見られたが、有意差は認められず、部位による大きな変化はみられなかった。また房室結節、左室を狙った際は結果に大きなばらつきが見られた。これは肋骨などに遮られ、狙い通りの場所に照射できていなかった可能性が考えられる。更に房室結節を狙った場合の条件は MI が他の条件に比べ 0.3 程度小さい為、他の部位に照射した時よりも期外収縮は起こりにくいと考えられる。

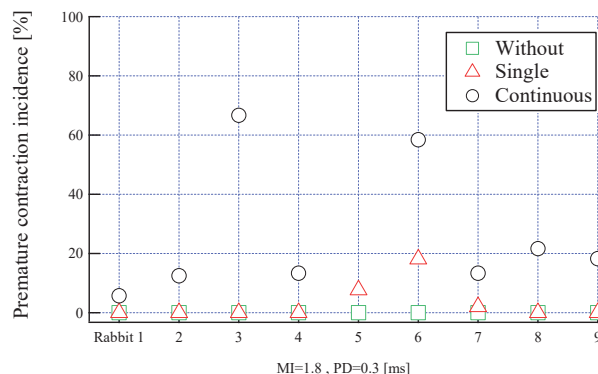


図 11 Sonazoid®投与による期外収縮

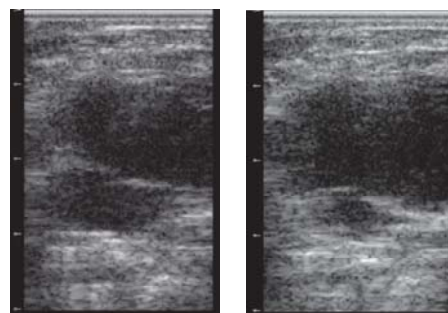


図 12 ウサギ心臓の B-mode 画像。

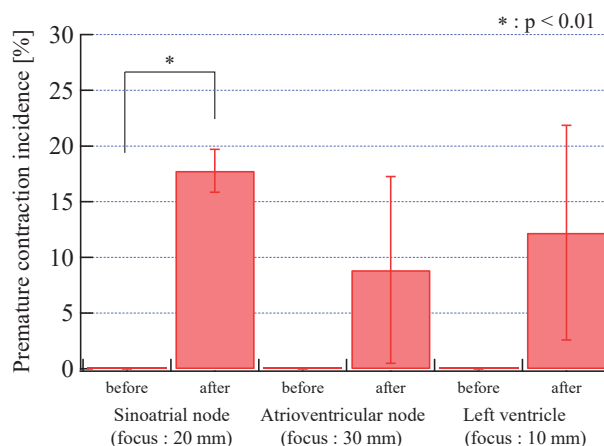


図 13 超音波照射部位と期外収縮頻度の関係。

## 5. まとめ

### 5.1. メダカ胚を用いたプロテオーム変動解析

超音波照射されたメダカ胚を対象にプロテオーム解析を行った。変動タンパク質として同定された AHCY B-like という酵素を Western Blotting 法により検証した結果、超音波照射されたメダカ胚の AHCY B-like は、非照射のものより高い分子量の位置に反応が確認された。この事実より、AHCY B-like の酵素タンパク質は超音波照射により構造が安定化されることが考えられ、胚発生への影響が示唆された。またこの酵素タンパク質は、メチオニン代謝の中核を担う酵素であり、AHCY B-like の安定化に伴うメチオニン代謝への影響が今後の検討すべき課題となると考えている。

### 5.2. メダカの代謝のイメージング質量分析

メダカ成魚を対象にイメージング質量分析を行った。その結果、種々の低分子代謝物の可視化に成功し、2種類のメダカ胆汁酸の局在を明らかにすることができた。今回の結果はメダカを用いた代謝疾患研究の基礎とし、より多種の代謝物の可視化へも発展させる予定である。

### 5.3. 超音波照射に伴う心臓の期外収縮の誘発

ウサギを対象に造影剤投与後の超音波照射による生体への影響を確認する為、心臓の期外収縮誘発の観測を行った。その結果、造影剤が存在する場合に安全基準の範囲内の超音波出力であるにも関わらず、期外収縮の発生を認めた。本実験において致死的な不整脈は認めなかったものの、音響出力の規制範囲内の出力であるにも関わらず期外収縮が発生したことは安全上問題があると示唆される。その為、ARFI 照射を行う際に心臓が照射野に入る場合は期外収縮が誘発される可能性を念頭に置く必要があると考えられる。

## 文 献

- [1] Benjamine J.Cooper, *et al*, Suppression and Overexpression of Adenosyl homocysteine Hydrolase-like Protein 1 (AHCYL1) Influences Zebrafish Embryo Development. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, P.22471-22484, (2006) .
- [2] 高山光男, 2013. 現代質量分析学. 化学同人, 2 : 44-46
- [3] Takashi Shimada *et.al*. "Potential Implications for Monitoring Serum Bile Acid Profiles in Circulation with Serum Proteome for Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury/ Regeneration Model in Mice.", *Journal of proteome*, 2010.9.pp4490-4500
- [4] Dalecki D, *et al*. The influence of contrast agents on hemorrhage produced by lithotripter fields. *Ultrasound in Medicine & Biology* 1997;23:1435-9.
- [5] Barnett SB, *et al* . Recommendations on the safe use



# 超音波による生体組織の熱物性の測定と MR を用いたマルチモダリティイメージング

秋山 いわき<sup>†</sup> 辻本 祐加子<sup>†</sup> 稲垣 拳<sup>†</sup> 新井 慎平<sup>†</sup>  
新田 尚隆<sup>†1)</sup> 平井 都始子<sup>†2)</sup>

<sup>†</sup> 同志社大学超音波医科学研究センター 〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

1) 産業技術総合研究所 〒305-8564 茨城県つくば市並木 1-2-1

2) 奈良県立医科大学 〒634-0813 奈良県橿原市四条町 840

E-mail: <sup>†</sup> iakiyama@mail.doshisha.ac.jp, 1) n.nitta@aist.or.jp, 2) thirai@naramed-u.ac.jp

キーワード 超音波加温, 超音波パルスエコー法, MRI 同時撮像, 音速温度依存性, 生体熱輸送方程式

## 1. はじめに

生体軟部組織の音速範囲は 1400~1600 m/s であり, ±10% 以下の変動である. 音速値によって生体内部の組織性状診断を行うためには, 生体内部の音速値を 10% 以下の精度でかつ in vivo で測定する必要がある. 一方, 音速は温度に依存して変化し, その温度変化率は組織の状態によって大きく変化する<sup>1)</sup>. したがって, 温度変化率を in vivo で推定することができれば, 超音波による組織性状診断を期待できる<sup>2)</sup>. 本研究は, 超音波照射により生体内部を短時間加温し, その温度上昇に伴う音速変化を超音波パルスエコー法で推定し, 音速変化率から組織性状診断のためのパラメータを提案し, その有効性を確認することを目的としている. 音速変化率の測定精度は, 音速の予測値の精度に依存するため, 予め音速を推定しておくことが精度向上につながる. そこで, 本研究では, MR と超音波の同時撮像によって音速推定を試みる.

## 2. 方法

### 2.1. 超音波加温による生体組織の熱物性の測定

#### (1) 音速変化率

生体内部へ向けて超音波を照射すると生体組織中で熱が発生して, 温度が上昇する. 一方, 超音波が生体組織中を伝搬する速度は温度に依存し, この音速の温度変化率は組織によって大きく異なる. したがって, 音速の温度依存性を利用すると, 組織性状診断の情報が得られる可能性がある. したがって, 超音波加温による音速の時間変化率を測定できれば, これを組織性状診断のパラメータとして利用できる. 超音波加温による音速変化率  $\Delta c/c$  は生体熱輸送方程式を用いると, 次式で与えられる<sup>3)</sup>.

$$\frac{\Delta c(x)}{c(x)} = \frac{dc}{dT} \frac{2alt_h}{c(x)C_v} \quad (1)$$

ここで, 振動子からの距離  $x$  における生体組織の減衰

定数を  $\alpha$ , 音速  $c(x)$ , 体積熱容量  $C_v$ , 音速の温度係数  $dc/dT$ , 超音波強度を  $I$ , 照射時間  $t_h$  とする.

#### (2) 実験

超音波照射によって生体組織を加温して, その時の音速変化率を超音波パルスエコー法で計測するための超音波を送受信するための振動子を試作した. この振動子はリング形状の加温用振動子と同軸円形の音速変化率測定用の振動子を一体化した集束型プローブである. 実験システムを図 1 に示す. また, 実験条件を表 1 に示す.

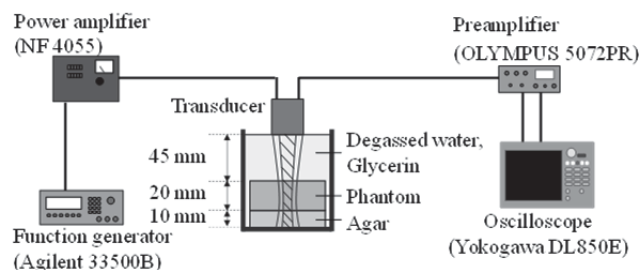


図 1 実験システム

表 1 実験条件

	周波数	負音圧ピーク	パルス持続時間	振動子サイズ	焦点距離
加温用超音波	3.2 MHz	1.0 MPa 以下	50 ms or 100ms (照射時間)	外径 28mm 内径 10mm	6cm
測定用超音波	5.2 MHz		10 $\mu$ s 以下	直径 10mm	6cm

被測定対象として, 生体組織模擬物質 (TMM:tissue mimicking material) ファントム, 豚の筋肉組織と脂肪組織を用いた. それぞれの各物性値の参照値として表 2 に示した.

表2 生体試料の物性値

試料	音速 m/s	密度 kg/m <sup>3</sup>	減衰係数 Np/cm	体積 熱容量 J/cm <sup>3</sup> /°C
TMM	1450	1050	0.18	3.9
豚筋肉組織	1585	1135	0.44	3.7
豚脂肪組織	1454	920	0.67	2.0

## 2.2. MR と超音波の同時撮像による音速推定

### (1) 音速の推定方法

MRIでは生体内部の分布を3次元の空間座標として得られる。一方、超音波によるエコー画像では距離と超音波の伝搬時間の情報が得られる。両者を同時撮像することによって、MRIでは生体内部の距離を、超音波エコー画像では超音波の伝搬時間を得られるので、両者により音速を推定できる。この時、両者のモダリティで得られた画像の位置と方向を一致させる必要がある。そこで、本研究では超音波プローブにMRI撮像マーカーを取り付けて、MRIでプローブマーカーを撮像することによって、超音波撮像断面とMRI撮像断面を一致させる。

### (2) MRI マーカー埋込超音波プローブ

本研究で開発したMR高磁場環境下で利用可能な非磁性材料で構成された超音波プローブとMRIマーカーを図2に、プローブの仕様を表2に示す。

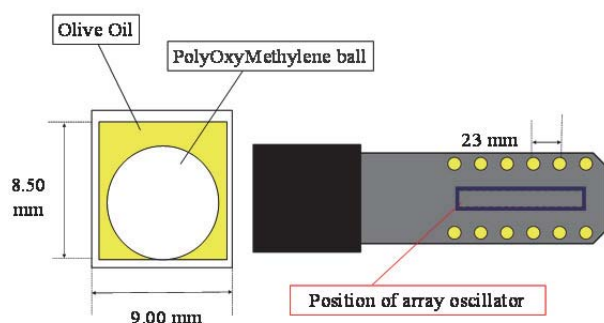


図2 超音波プローブとMRIマーカー

表2 プローブの仕様

圧電素子	中心 周波数	素子 ピッチ	素子 サイズ	素子 数	音響 レンズ
1-3 コンポジット	8 MHz	0.30 mm	0.26mm × 8.0mm	192	焦点距離 20mm

開発したプローブを接続して超音波 RF エコー信号を取得するためのイメージング装置とその仕様を図3に示す。MRIと超音波を同時撮像すると両者に電氣的

雑音が混入するので、図3のように超音波装置をMRI制御室に配置し、プローブとの接続を壁に埋め込んだコネクタを介することとした。MRIは日立製 Echelon Vega 1.5Tである。

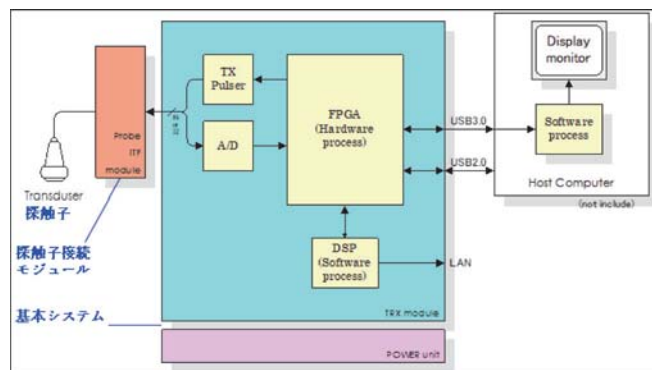


図3 超音波エコーRFデータ取得装置

表3 イメージング装置の仕様

プローブ インター フェイス [ch]	同時送 受信チ ャネル [ch]	A/D分 解能 [bits]	サン プリ ング 周波 数 [MHz]	キャ プ チャ メモ リ [MB/ch]
256	128	12	31.25	256

## 3. 実験結果と検討

### 3.1. 超音波加温による生体組織の熱物性の測定

#### (1) 試料の音速変化率の測定結果

測定試料の音速の変化率  $\Delta c/c$  を測定した結果を表4に示す。

表4 音速変化率

試料	豚筋肉組織	豚脂肪組織
音速変化率	$0.27 \times 10^{-3}$	$-2.4 \times 10^{-3}$

#### (2) 音速変化率から温度上昇の推定

音速変化率から温度上昇を推定するためには音速の温度係数  $dc/dT$  が必要であるので、これを測定する必要がある。インキュベータ内で温度範囲 24~35°C で測定された、それぞれの試料の温度係数と計算された温度上昇値を表5に示す。

表5 音速温度係数と推定温度上昇値

試料	豚筋肉組織	豚脂肪組織
音速温度係数	1.2 m/s/°C	-3.1 m/s/°C
温度上昇値	0.33 °C	1.1 °C

#### (3) TMMの温度上昇曲線の測定

TMMについては、100ms照射100ms照射休止を繰り返しながら超音波加温した時の温度上昇曲線を測定

した結果を図4に示す。なお、TMM音速の温度係数はインキュベータ内で測定した結果、 $1.6\text{m/s/}^\circ\text{C}$ であった。

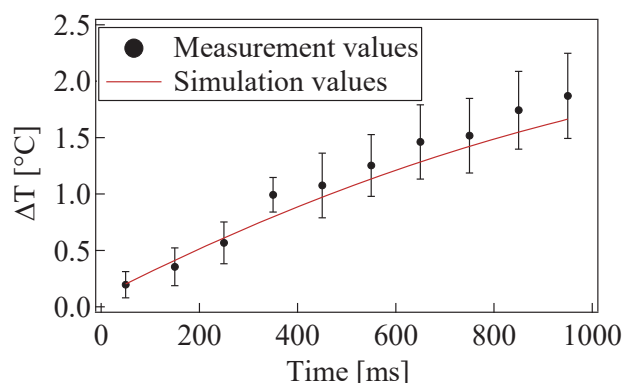


図4 超音波加温によるTMMの温度上昇曲線

図4のように、測定された温度上昇曲線は、有限要素法によって計算された<sup>4)</sup>値とよく一致している。

#### (4) 物性値の比較

表4に示された音速変化率から超音波強度で補正された物性値を比較して表5に示す。表5に示したように推定値は文献による参照値と誤差率10%以下で一致した。

表5 物性値の比較

試料	音速変化率 $\frac{\Delta c}{c}$	超音波強度	推定値 $\frac{\Delta c}{c} \left( \frac{\partial c}{\partial T} t_h \right)^{-1}$	参照値 $\frac{2\alpha l}{c(x)C_p}$
豚筋肉組織	$0.27 \times 10^{-3}$	10.5 W/cm <sup>2</sup>	$2.3 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{C/m}$	$2.0 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{C/m}$
豚脂肪組織	$-3.1 \times 10^{-3}$	14.2 W/cm <sup>2</sup>	$7.7 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{C/m}$	$6.5 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{C/m}$

### 3.2. MRと超音波の同時撮像による音速推定

#### (1) 下腿部の音速推定

MRIの撮像時間が長いので、呼吸等による体動の影響を受けない下腿部を対象として、音速推定を行った。MRIと同時撮像された超音波エコー画像を図5に示した。2つの画像から推定された皮下脂肪組織と筋肉組織の音速を表6に示す。推定値の誤差率はおよそ5-7%となった。

表6 推定された音速

組織	平均値 [m/s]	標準偏差 [m/s]
脂肪組織	1550	100
筋肉組織	1480	80

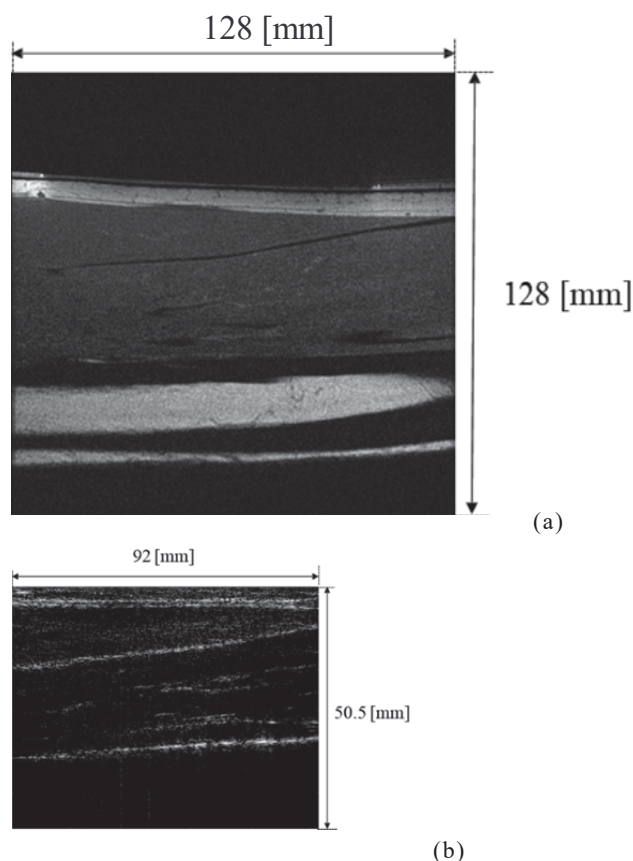


図5 下腿部のMRI画像(a)と超音波エコー画像(b)

#### (2) 推定された音速分布を用いた画質改善

MRと超音波の同時撮像によるマルチモダリティ・イメージングによって、生体内部の音速分布を予め推定することができれば、超音波エコー画像の画質を改善することができる。一般的な超音波エコー画像の分解能向上の技術として、遅延時間制御によるダイナミックフォーカスと送信多段フォーカスが用いられている。この手法は映像化対象の音速分布が必要であるが、実際には、音速変動の範囲が10%以下であることから、生体内部組織の平均値である $1540\text{m/s}$ と仮定してフォーカスのための遅延時間が計算される。したがって、音速が平均値よりも10%に近い変動がある場合では、分解能低下と画質劣化を伴う。特に、脂肪組織の音速は10%近い変動があり、画質劣化を伴うことが知られている。そこで、マルチモダリティ・イメージングの応用の一つとして、推定された音速分布を用いた遅延時間の補正を行って、超音波エコー画像の画質改善を検討する。

対象は比較的体動の影響を受けにくいヒト頸部である。プローブと頸部体表面との間に脂肪層を模擬した音響カプラを挟んだ。撮像されたヒト頸部のMRI画像を図6に示す。音響カプラの音速は $1410\text{m/s}$ であった。同時撮像された超音波RFエコーデータから従来手法

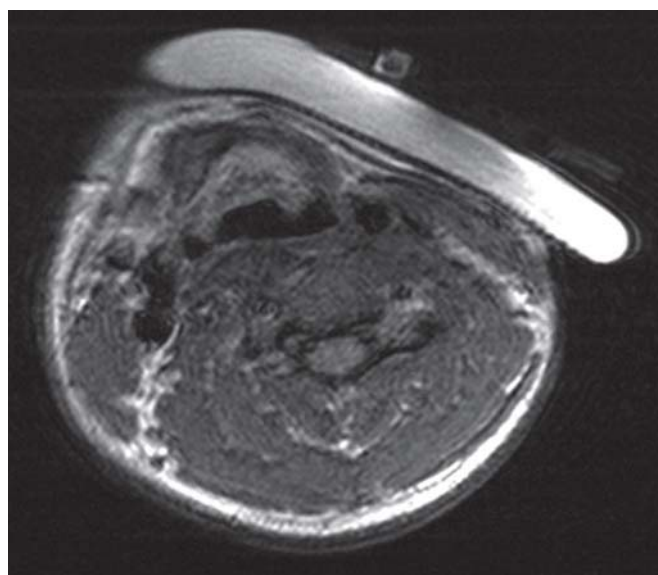


図6 ヒト頸部のMRI画像

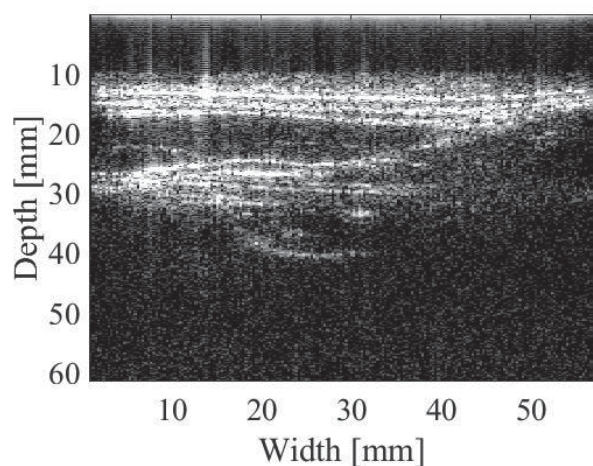


図7 従来手法による超音波エコー画像（音速分布の補正なし）

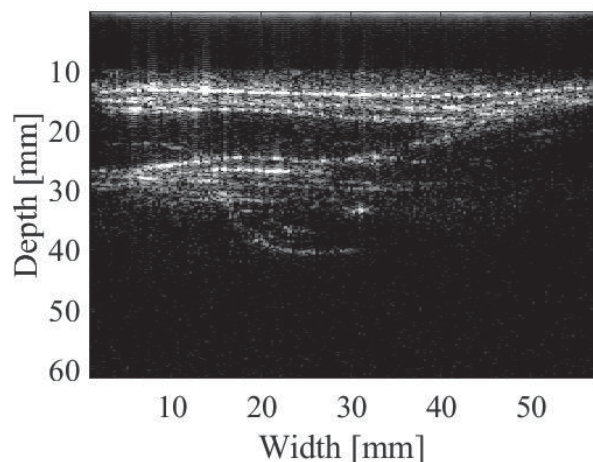


図8 音速分布による補正を行った超音波エコー画像

で構成された画像を図7に示す．音速を 1540m/s で一定と仮定して遅延時間を求めて構成された画像である．

次に，MRI画像から推定された音響カプラ領域（脂肪層を模擬した領域）を抽出して，遅延時間を計算して推定された画像を図8に示す．図7と図8を比較すると，画質が改善されていることがわかる．

#### 4. まとめ

生体組織の熱物性の一つである音速の温度依存特性に着目した超音波組織性状診断の可能性について検討した．超音波照射時間 100ms あるいは 50ms の加温によって世界的な安全な基準<sup>5)</sup>である音圧 1MP 以下，温度上昇 1.5 度以下で豚の筋肉組織と脂肪組織の測定を行ったところ，誤差率 10%以下で熱物性特性を推定することができた．生体内部の音速推定を行うと，さらに測定精度が向上することから，MRIを用いた超音波の同時撮像，すなわちマルチモダリティ・イメージングシステムを構築して，実験を行った．その結果，音速推定精度 5-7%で推定が可能であった．また，画質改善への応用としてヒト頸部へ適用した結果，画質改善を確認した．

#### 文 献

- [1] U.Techavipoo, T.Varghese, Q.Chen, et al., "Temperature dependence of ultrasonic propagation speed and attenuation in excised canine liver tissue measured using transmitted and reflected pulses", J Acoust Soc Am., 115, pp.2859-2865, 2004.
- [2] Mano K, Tanigawa S, Hori M, et al., "Basic investigation on acoustic velocity change imaging method for quantitative assessment of fat content in human liver", Jpn. J. Appl. Phys., 55, 07KF20, 2016.
- [3] Simon C, VanBaren P, Ebbini ES., "Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound", IEEE Trans UFFC, 45, pp.1088-1098, 1998.
- [4] Nitta N, Ishiguro Y, Sasanuma H, et al., "Experimental system for in-situ measurement of temperature rise in animal tissue under exposure to acoustic radiation force impulse", J Med Ultrasonics, 42, pp.39-46, 2015.
- [5] Harris GR, Church CC, Dalecki D, et al., "Comparison of thermal safety practice guidelines for diagnostic ultrasound exposures", Ultrasound Med Biol., 42, pp. 345-357, 2016.

# 生物による超音波利用技術

飛龍 志津子 小林 耕太

同志社大学超音波医科学研究センター 〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

同志社大学生命医科学部 〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

E-mail: shiryu@mail.doshisha.ac.jp, kkobayas@mail.doshisha.ac.jp

キーワード ドプラシフト補償行動, 生物ソナー, ドプラ血流計測, 混信回避行動

## 1. はじめに

テーマ3では, コウモリの高度なソナーシステムや生物による様々な音波利用の実態を行動学, 生理学, 工学的見地から明らかにし, これからの新たな医療技術の設計指針等に役立つ知見を提供することを目的としている. 特に, 超音波医用診断技術とも密接にかかわるコウモリのドプラ計測手法に関するアルゴリズムや, 信号混信状況での適応的反応などに着目し, 様々な行動実験を実施してきた. また一部のコウモリが行う「補償行動」アルゴリズム<sup>[1]</sup>に着目し, 超音波ドプラ血流計測技術への応用展開に向けた実験的検討にも注力し, 提案手法の有用性を実験的に明らかにしてきた.

本最終報告では, 当該プロジェクトによって実施したコウモリの補償アルゴリズムを応用した超音波ドプラ計測手法の提案内容並びに検証結果について報告する. またさらにコウモリを用いた行動学的実証実験並びに群飛行や雑音提示環境などの音響的混信環境におけるコウモリの超音波利用に関する適応行動についても結果を報告する.

## 2. 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発

### 2.1. ドプラシフト補償

一部のコウモリは, 飛行に伴うドプラ効果を補償すべく, 送波信号の周波数を逐次変化させ, エコーの周波数を一定に維持する「ドプラシフト補償」<sup>[1]</sup>を行う(図1). コウモリの聴覚系はごく限られた周波数帯域に高い感度を持つ. 飛行中, コウモリは自らの進行方向正面にある静止物体からのエコーに対して, ドプラシフト補償を行う. これによって, 獲物である昆虫の動きや, さらにはその羽ばたきによって生じるドプラ周波数を感度よく検知できるのである. また同じ行動は音圧に対しても見られ, エコー音圧補償行動と呼ばれる<sup>[2]</sup>. このような補償アルゴリズムは, 送信信号の特徴を一定に, 受信側の信号変化を扱う従来の多くのセンシング手法とは, 真逆の設計思想をコウモリが有することを意味している.

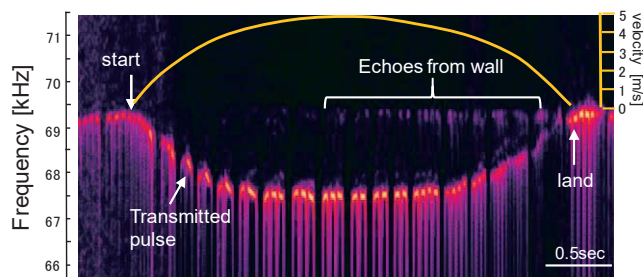


図1 コウモリのドプラシフト補償行動. 飛行中, コウモリは送信する超音波の周波数を飛行速度に応じて低下させ, 受け取るエコーの周波数を一定に保つ

一方, 生体組織内を超音波パルスが伝搬すると, 周波数に依存した生体内の伝搬減衰によって, エコーの中心周波数が低域側へシフトする<sup>[3]</sup>. そのため送波パルスの中心周波数で直交検波をすると, 得られたエコー信号の信号対雑音比(SNR)が低下することに繋がる(図2). 携帯型の超音波診断装置等では, 直交検波を受波信号のサンプリングと同時に進行方式が採用されることがあるため, このような周波数依存減衰によるSNRの低下が懸念される.

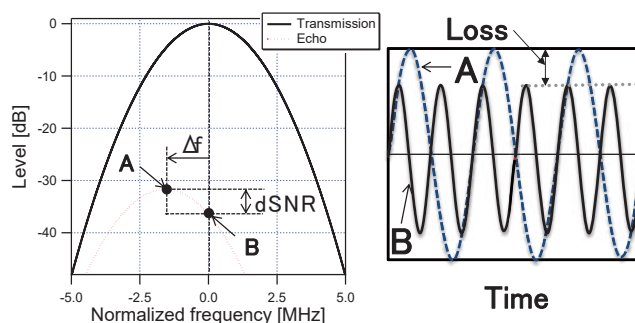


図2 周波数依存減衰による伝搬エコーの周波数特性の例(左). 中心周波数の低域シフトによりAD変換時にSNRが低下する(右)

そこで本研究では, この課題に対して, 上述するコウモリの補償アルゴリズムを応用したドプラ計測手法の提案及び検証を進めてきた<sup>[4]</sup>. すなわち, 受波信号

の中心周波数のシフト量をもとに、送波信号の中心周波数をあらかじめ補償して送波する、コウモリと同じドブラシフト補償アルゴリズムを組み入れた手法である。これまでのところ、血管を模擬したチューブの中を流れる散乱体からのエコーからドブラ周波数の計測を行ったところ、ドブラ・スペクトラムから算出した期待値は、補償によって上昇し、SNRの改善が期待される結果を得ている<sup>[5]</sup>。すなわち直交検波周波数を変えることなく、ドブラ周波数の測定時におけるSNRの低下を避けることができる可能性が示された。

## 2.2. FM 信号を用いたドブラ周波数の計測

コウモリは用いる超音波の時間周波数構造の違いから、大きくFM型とCF-FM型に分けられる。いずれのコウモリも、エコーロケーションには短い時間に周波数が変調するFM音を用いることが特徴としてあげられる。そこで本研究では、コウモリが使用するFM音にも着目し、ドブラ計測時の送信信号を周波数変調波とした上で、コウモリの周波数補償行動アルゴリズムを取り入れた超音波ドブラ血流計測についての検討を行った。

まずFM信号を送信した際の、エコーの中心周波数のシフトを実験的に計測する。超音波診断装置(Ula-Op, University of Florence)とセクタ型プローブ(PA230E, 日立メディコ社,  $f_c = 2.1$  MHz), 生体模擬ファントム(減衰定数: 0.7 dB/cm/MHz, 厚さ: 25 mm)を用いて、周波数1~3 MHzに下降するchirp信号のエコーを計測した。繰り返し周波数(PRF) 2 kHzで印加し、プローブの正面に設置した反射対(真鍮)からの受波信号のスペクトラムから、中心周波数のシフト量を計測し、補償後の最適周波数を決定する。具体的には、相互相関処理によりターゲットとする流速部からのエコーを特定し、周波数スペクトルを算出し、用いたプローブの中心周波数とエコーのピーク周波数との差を補償する。この際、送信信号と同じ周波数帯域におけるエコーエネルギーの積分値を指標とし、その大きさが最大になるように補償量の推定を進めた。その結果、今回用いた生体模擬ファントムにおける最適補償周波数は0.5 MHzとなった(図3)。

次に脱気水を満たした水槽内に血管を模擬したチューブを水平から15°傾けて通し、チューブ内にはデキストラン(Sephadex®, GEヘルスケア)を含んだ脱気水を速度一定で流した。チューブ内の流速は、直流電源(PMX18-5A, 菊水電子工業株式会社)によりリングポンプ(アクアテック)に加える電圧で制御した。設定流速から推定されるドブラ周波数は $4.2 \times 10^2$  Hzである。チューブ内に流れるデキストランからのエコー信号を、超音波イメージング装置に接続したセクタ型

プローブを用いて計測した。印加した信号は周波数変調波(3.0~1.0 MHz / down chirp)である。

使用した生体模擬ファントムは減衰定数: 0.70 dB/cm/MHz, 厚さ: 60 mmである。先ほど確認した最適補償周波数を基に送波信号の周波数を決定し、実験を行った。

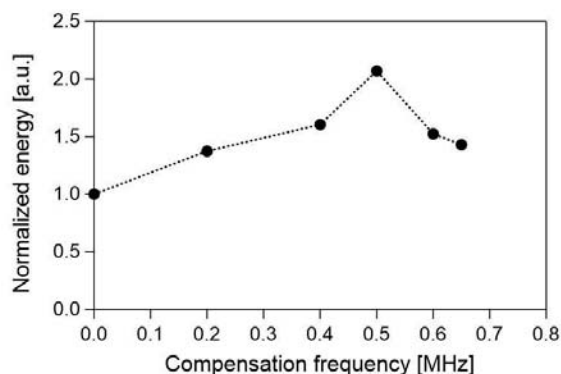


図3 FM信号使用時における周波数補償量とエコー音圧の関係

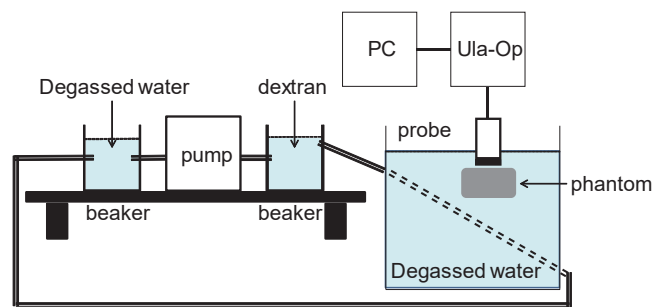


図4 模擬血管を用いたドブラ周波数計測の実験系

図5は周波数を補償する前のドブラスペクトルである。送信信号としては1~3 MHzのFM信号と、プローブの中心周波数である2.1 MHzの単一周波数の信号を用いた(2.5us)。これよりFM信号の方が、ドブラスペクトルがより明確に出ていることがわかる。20~420 Hz内におけるドブラ・スペクトラムを基に算出したエコーエネルギーは、FM信号を用いることで約24%上昇した。この要因としては、FM信号を用いることで、クラッタであるチューブを空間的に弁別しやすくなり、0 Hz付近に現れるスペクトル成分が減少している点が挙げられる。その結果、ターゲットエコーからのドブラ周波数の期待値が上昇し、SNRが改善されたと考えられる。また図5で示す結果より、周波数補償を行ったことにより、20~420 Hz内におけるドブラ周波数のエネルギーは周波数補償前後で14%上昇していることを確認した。

表 1 平均ドプラ周波数

Transmission waveform	Average frequency [Hz]
Sin wave / 2.1 MHz	$1.23 \times 10^2$
Chirp wave / 1 ~ 3 MHz	$1.77 \times 10^2$
Chirp wave / 1.5 ~ 3.5 MHz	$1.83 \times 10^2$
Theory	$4.20 \times 10^2$

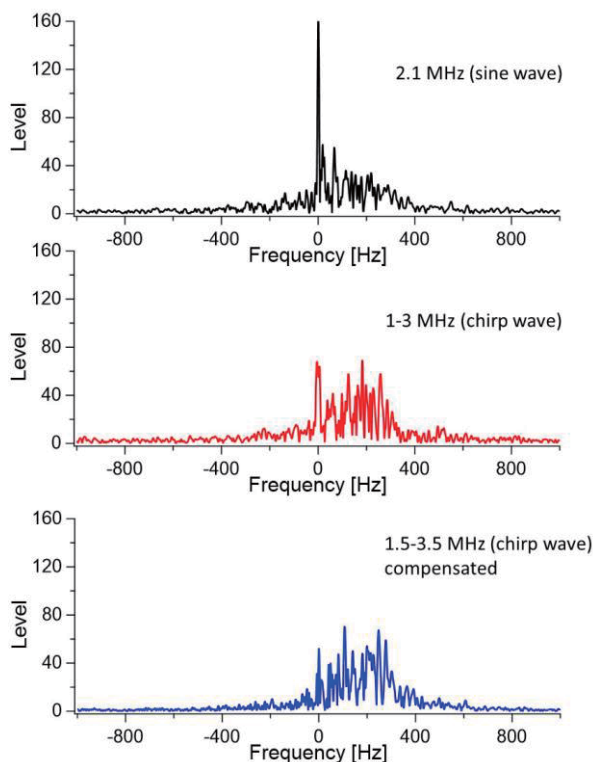


図 5 模擬血管からのドプラ・スペクトラム

次にそれぞれ 30 回の計測結果を図 6 に示す．平均ドプラ周波数を表 1 にまとめた．これより周波数補償による平均周波数の上昇はわずかであるが確認できた．

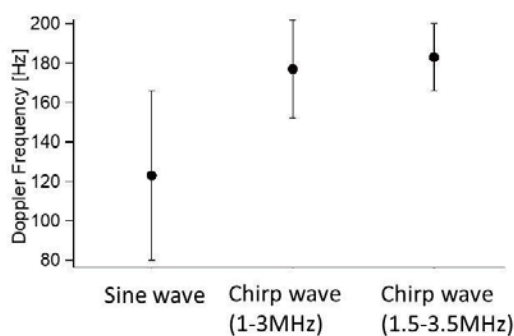


図 6 平均ドプラ周波数の変化

周波数補償による SNR 改善は、信号の広帯域化によってより効果が期待されることがわかっている<sup>[4]</sup>．今後、広帯域なプローブが一般化していくことで、周波数依存減衰に対応する SNR 改善の手段の一つとして、本提案手法の効果が期待される．

### 3. ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御

#### 3.1. 妨害音提示実験

コウモリのノイズ耐性に関する超音波運用の実態を調べるため、コウモリを用いた飛行実験を通じた検討も行った．ノイズ環境下におけるコウモリの音響制御を調べるため、実験室内で飛行するコウモリに対して、ラウドスピーカより妨害音を提示し、その際のコウモリの行動を計測・分析した．用いたコウモリはニホンキクガシラコウモリ (*Rhinolophus ferrumequinum nippon*) で、鼻孔から超音波を放射する．基本周波数は約 30 kHz 付近で、数十ミリ秒の周波数定常部の前後に、数ミリ秒の短い FM 信号を伴う CF-FM 型パルスを発する (図 7 上図)．また、基底音は弱く、超音波は第 2 倍音が強く放射される．CF-FM 型のコウモリの脳内には、基底音と第 2 倍音の組み合わせ音刺激に対して反応する神経細胞が確認されており<sup>[6]</sup>、基底音は自身のみが聴取できることから、エコーに第 2 倍音を用い、その組み合わせ音刺激に対してのみ反応する機序により、他個体との信号混信を時間窓により回避していると考えられている．

本実験では、CF-FM 型コウモリの超音波パルスの倍音構造に着目し、妨害環境を構築した．具体的には、① 2 種類の帯域制限ノイズ (30 - 35 kHz, 65 - 70 kHz) と、② 定常部の周波数が異なる二種類の CF-FM 型信号 (CF= 66.5 kHz, 33.5 kHz) を妨害音として提示し、実験を行った (図 8)．妨害音を提示しない場合 (off) と妨害音を提示した場合 (on) でコウモリに 2 分間の繰り返し着地飛行を行わせ、妨害音が提示された際のコウモリの放射パルスの音響特性の変化を調べた．

実験は観測室 (9.0 × 4.5 × 2.35 m) をネットで区切った空間 (1.0 × 4.5 × 2.35 m) 内で行い、コウモリには自由飛行をさせた (図 7 下図)．空間の横に高さ 1.7 m で設置したスピーカ (PT-R7 III, PIONEER CORPORATION) 4 機から妨害音を提示することで音響混信環境を構築した．音声はコウモリの背部に搭載した小型ワイヤレスマイクロホンを用いて取得し、妨害音の有無によるコウモリの音声の変化を分析した．またマイクロホンには、観測室の壁からのエコーも観測される．コウモリのドプラシフト補償行動を観察するため、壁に向かって飛行する際にマイクロホンに観

測されたエコーの周波数を分析することで、妨害音呈示中のドプラシフト補償の精度についても検討を行った。

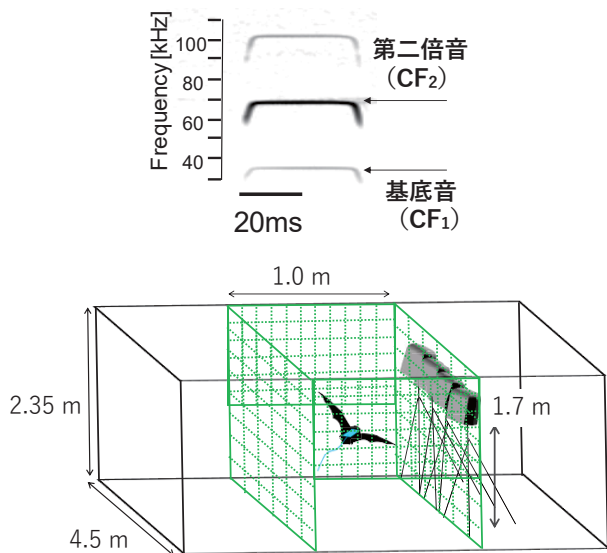


図 7 ニホンキクガシラコウモリの超音波（上）及び妨害音提示実験環境（下）

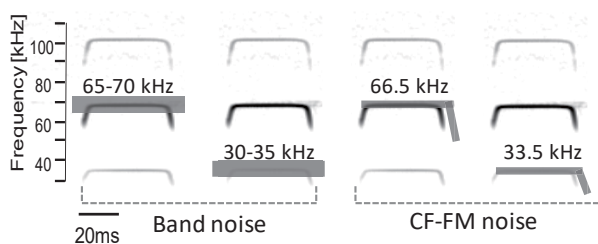


図 8 妨害音の種類

帯域制限ノイズ呈示・非呈示時におけるパルスの CF2 周波数、及びエコーの CF2 周波数の時間変化の一例を図 9A に示す。また、CF-FM 音を妨害音として呈示した際の一例を図 10A に示す。いずれの飛行でも、コウモリがパルスの周波数を変化させて、自身に届くエコーの周波数を一定に保つドプラシフト補償行動が確認できる。次に、各条件における CF2 周波数のエコーを図 9,10B にそれぞれ示す。これらの結果から、帯域制限ノイズ・CF-FM 型妨害音によらず、妨害音呈示時と非呈示時におけるエコー CF2 周波数の分散に有意な差は見られなかった。すなわち、コウモリは妨害音呈示環境下でも、精度を低下させることなくドプラシフト補償行動を行っていることがわかった。

これまでの研究で、2 個体を同時に飛行させた際におけるドプラシフト補償行動においても同様に、周波数補償の精度が変わらないことが報告されている<sup>[7]</sup>。本

報告においてより定量的な音響的干渉条件を構築した評価においても、コウモリがロバストなドプラ計測を実現していることが明らかとなった。

次に帯域制限ノイズ、及び、CF-FM 型妨害音の呈示・非呈示時における CF 長の変化を図 9C,10C にそれぞれ示す。これらの結果より、妨害音呈示時は、妨害音非呈示時に比べて CF 長が短くなるのがわかる。妨害音との時間的な重畳を回避するためと考えられる。

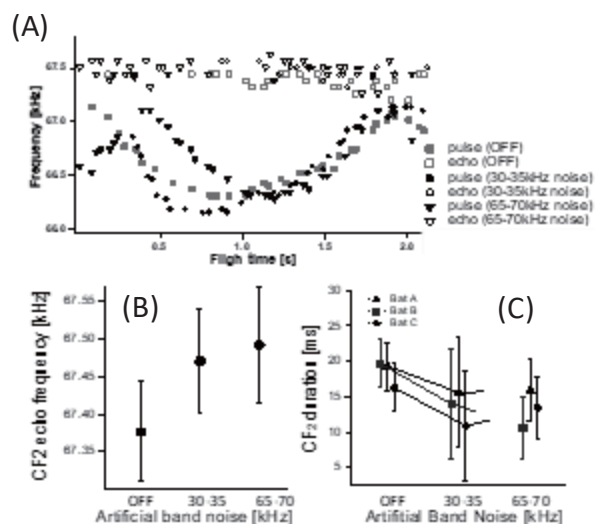


図 9 帯域制限ノイズ呈示時のコウモリの超音波パルスの周波数とエコーの周波数の時系列グラフ (A)、エコー周波数の平均値 (B)、CF 長の平均値 (C)

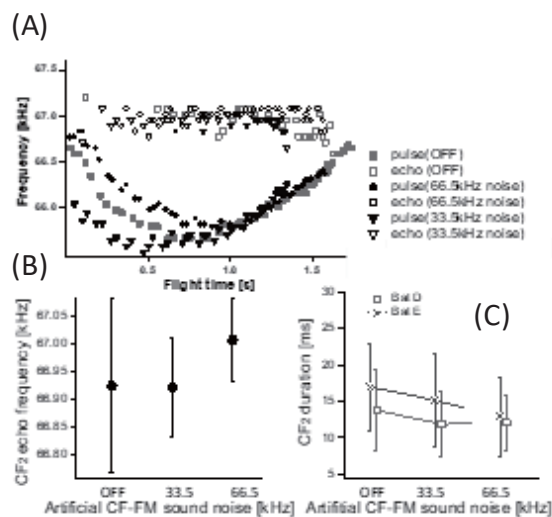


図 10 CF-FM 型妨害音提示におけるコウモリの超音波パルスの周波数とエコーの周波数の時系列グラフ (A)、エコー周波数の平均値 (B)、CF 長の平均値 (C)

さらに、倍音構造に着目し、基本音と第 2 倍音の CF 部の強さについて調べた。全パルスの最大音圧を基準として、妨害音呈示・非呈示時における CF1 と CF2 そ



それぞれの音圧を図 11 に示す．これより CF1 成分に妨害音(33.5 kHz)を重畳させた際にパルスの CF1 成分を僅かに強めて、一方 CF2 成分に妨害音(66.5 kHz)を重畳させると、CF1 成分を弱めていることがわかった．このことから、妨害音に対するマスキング回避のために、重畳する調波成分毎に、パルス音圧を独立して調節していることが示唆された．

基底音は弱く発声されることから、発したコウモリ自らが利用する音である．一方で第 2 倍音は強く放射され、エコーとして用いる．すなわち調波構造を用いるコウモリにおいて、基底音と第 2 倍音それぞれには異なる役割がある．またコウモリの脳内には基底音のパルスと第 2 倍音のエコーが対となった場合に処理する神経基盤があり、基底音と第 2 倍音との音圧比は重要な要素であることが考えられる．今回の実験より、コウモリが調波構造の各成分の比を調整し、妨害音によるマスキングを回避している可能性が示唆された．今後、調波構造に関するコウモリの超音波利用についても、詳しい検討を行っていく．

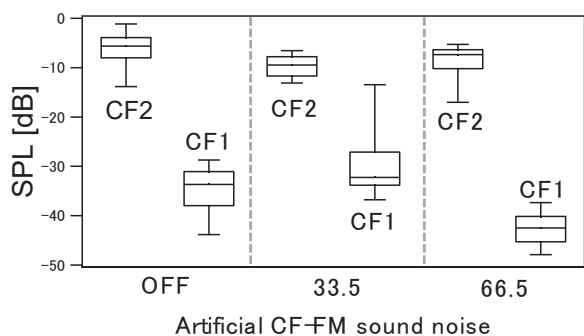


図 11 基底音と第 2 倍音成分の音圧の変化

### 3.2. 群飛行中のコウモリの超音波信号

次に音響混信環境として、実際に複数のコウモリを同時に飛行させ、各コウモリの超音波の変化を調べた．過去の研究では、飛行中のコウモリに音声を模擬した FM 音を呈示すると、妨害音との周波数重畳に応じて放射パルスの TF (Terminal frequency) 変化させることが報告されている<sup>[8]</sup>．このことから、コウモリは同時飛行時、自身の TF と他個体の TF との重畳を回避することが予想される．そこで、混信下で自身の音声を抽出するために、コウモリがどのように自身の放射パルスを変化させるかを検討した．そのために、小型 FM ワイヤレスマイクロホンを用いてグループで飛行する各コウモリの放射パルスを計測した．また、パルスを模擬した FM 信号を作成し、音響特性の変化に対し信号間類似度がどのように変化するかを評価した．

実験には、ユビナガコウモリ (*Miniopterus fuliginosus*) を用いた．ユビナガコウモリはエコーロケーションパ

ルスを口から放射する．パルスは 100 から 40 kHz に下降する FM 音である．19 個体を使用し、4 個体からなるグループを計 6 グループ作成した．

実験は、観測室 (9 × 4.5 × 2.35 m) をネットで区切った空間 (6 × 4.5 × 2.35 m) 内で行った．はじめに、グループの各コウモリを単独飛行させた．その後、グループの 4 個体を同時に飛行させた．最後に、再び各コウモリを単独飛行させた．小型 FM ワイヤレスマイクロホンを搭載することで、全個体の音声を分離して記録した．またコウモリの飛行は、観測室に設置した 2 台のビデオカメラ (MotionXtra NX8-S1, IDT Japan, Inc.) で撮影し、解析ソフト (DITECT DippMotion PRO version 2.2.2.0) を用いて 3 次元飛行軌跡を算出した．

同時飛行する 4 個体のコウモリの音声と飛行軌跡を計測することに成功した．また最も TF が近い個体との TF の差を  $\Delta TF$  と定義したところ、 $\Delta TF$  は単独飛行時の  $0.6 \pm 0.6$  kHz から、複数個体飛行時には  $1.2 \pm 0.6$  kHz に有意に増加した (図 12, Tukey's HSD test,  $P < 0.05$ )．

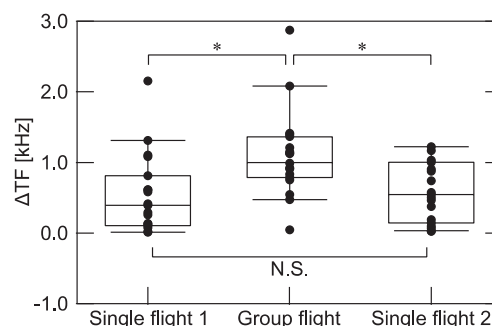


図 12 群飛行中の各個体の TF 差

次に確認された TF の変化が信号間類似度に及ぼす影響を調べるために、パルスを模擬した FM 音 (図 13a) と、そこから TF, IF (Initial frequency), Duration をそれぞれ変化させた信号との相互相関を行った．結果、半値半幅は、IF と Duration では約 8%であったが、TF は約 2%、つまりわずか 1 kHz であった (図 13c-d)．これより、TF のわずかな差が信号分離に有用であることが示唆された．さらに各コウモリが発する超音波の類似度を相互相関を用いて評価したところ (図 14)、群飛行中の方が類似度が有意に低下していることがわかった (図 15)．同時飛行する複数のコウモリの放射パルスを分離して計測し、それぞれの音響特性について検討した例はこれが初めてである．これにより、コウモリは複数個体飛行時に自身の TF を僅かに変化させ、他個体の TF との差を広げることで、お互いの信号間類似度を効果的に低下させていることが明らかとなった．コウモリのこのような超音波利用の側面から、

多くの超音波センシングが課題とする音響混信や信号分離に関する新たな知見に繋がることを期待している。

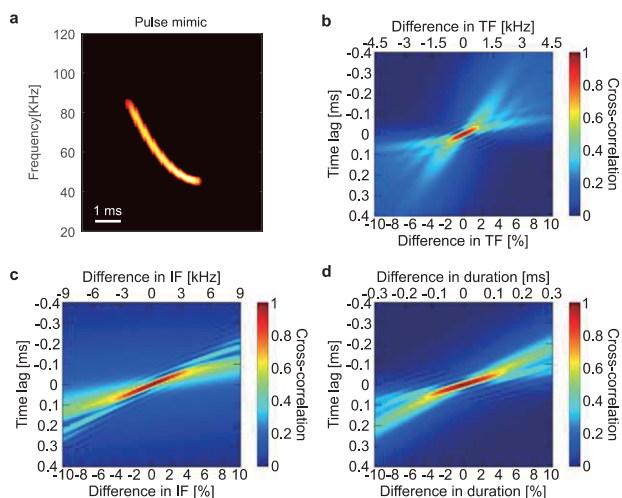


図 13 信号間の類似度評価. (a)コウモリの FM 信号を模擬した信号. (b-d)相互相関による信号の類似度評価. TF: terminal frequency, IF: initial frequency, duration: パルス長

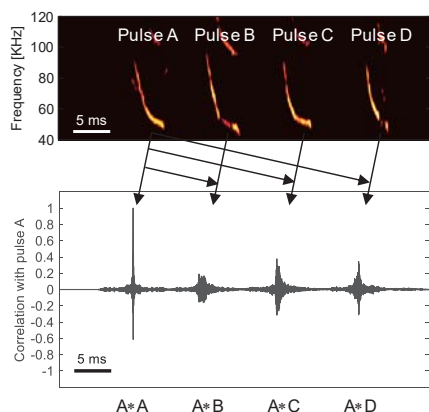


図 14 グループ飛行中のコウモリの超音波と相互相関波形

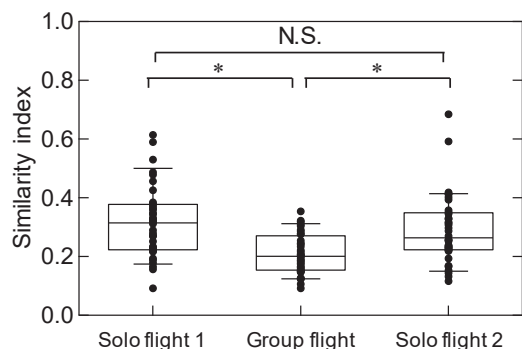


図 15 各個体間の超音波の類似度評価. コウモリの超音波の個体間類似度はグループ飛行中有意に低下.

#### 4. まとめ

本プロジェクトは、生物ソナーと呼ばれるコウモリの超音波利用の実態に学び、医療や工学分野への知見展開を目指して進めてきた.特に補償アルゴリズムは、様々なセンシングとの親和性も高く、医療超音波分野におけるドプラ計測における従来からの課題解決の一助となる可能性を示すことができた. 今後、プローブの広帯域化が進み、簡易型で空間分解能の高い装置への応用展開が見込まれる中、生物が行うシンプルな発想に学ぶことで、新しい設計思想への着手が進むことが期待される. またコウモリが用いる広帯域超音波や調波構造の利用に関しても、検討を進めた. コウモリの超音波を基に、信号設計に関する検討も引き続き進めていくことが重要と考えている.

また本プロジェクトでは、コウモリを用いた様々な行動実験も実施した. 特にノイズ環境下におけるコウモリの適応反応を調べるために、ラウドスピーカを用いた妨害音提示実験、またさらには実際に複数のコウモリを同時に飛行させる実験などを実施し、その際のコウモリの超音波利用について詳しく調べ、いくつかの新たな知見を得ることができた. 本プロジェクトによって、生物ソナー研究者が工学現場での実際の課題を理解し、コウモリの適応行動をアルゴリズム化し、実装するという研究アプローチを実践する機会を得た. 本プロジェクトで実施した、医療用超音波技術に関わる具体的な課題に対して生物ソナーより解決を指向する、という研究アプローチは世界的にも類を見ないと考えている. 今後も引き続き、生物ソナーの工学応用をより実践的なステージへと発展させるべく、超音波利用技術の中でも最も重要な医療用超音波診断装置に関する技術的検討を、生物ソナーの知見を基に継続していきたいと考えている.

#### 謝辞

本研究は文科省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(平成25~29年度)ならびにJST さきがけの補助を受けて実施した.

#### 文献

- [1] S. Hiryu, Y. Shiori, T. Hosokawa, H. Riquimaroux, and Y. Watanabe, "On-board telemetry of emitted sounds from free-flying bats: compensation for velocity and distance stabilizes echo frequency and amplitude," *J Comp Physiol A*, vol. 194, pp. 841-851, 2008.
- [2] S. Hiryu, T. Hagino, H. Riquimaroux, and Y. Watanabe, "Echo-intensity compensation in echolocating bats (*Pipistrellus abramus*) during flight measured by a

telemetry microphone," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 121, pp. 1749-1757, 2007.

[3] 秋山いわき, "超音波イメージングにおける生体組織の周波数依存減衰の影響について—映像化距離に対する送信波形の検討—," *電子情報通信学会技術研究報告*, vol. 111, pp. 43-48, 2012.

[4] 手嶋優風, 柏村祐樹, 飛龍志津子, and 秋山いわき, "受波信号によって送波信号を最適化する超音波ドプラ血流計測法の提案," in *日本音響学会2015年春季研究発表会*, 2015, pp. 136-137.

[5] 佐藤寛, 山名詩織, 藤岡慧明, 渡辺好章, 飛龍志津子, and 秋山いわき, "コウモリの周波数変調波を用いた超音波ドプラ血流計測法の検討," in *文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業 2017年度研究成果公開シンポジウム*, 同志社大学 2017/8/23, 2017.

[6] N. Suga, "The extent to which biosonar information is represented in the bat auditory cortex," in *Dynamic aspects of neocortical function*, G. M. Edelman, W. E. Gall, and W. M. Cowan, Eds., ed New York John Wiley & Sons, 1984, pp. 315-373.

[7] Y. Furusawa, S. Hiryu, I. K. Kobayashi, and H. Riquimaroux, "Convergence of reference frequencies by multiple CF-FM bats (*Rhinolophus ferrumequinum nippon*) during paired flights evaluated with onboard microphones.," *J Comp Physiol A*, vol. 198, pp. 683-693, 2012.

[8] K. Hase, T. Miyamoto, K. I. Kobayasi, and S. Hiryu, "Rapid frequency control of sonar sounds by the FM bat, *Miniopterus fuliginosus*, in response to spectral overlap," *Behavioural processes*, vol. 128, pp. 126-133, 2016.



# 骨組織の硬さ測定精度の向上 — 臨床応用を目指した骨組織計測技術の研究 —

松川真美<sup>†</sup>, 長谷芳樹<sup>†‡</sup>, 細川篤<sup>†‡\*</sup>

<sup>†</sup> 同志社大学超音波医科学研究センター 〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

<sup>‡</sup> 神戸市立工業高等専門学校 〒651-2194 兵庫県神戸市西区学園東町 8-3

<sup>\*</sup> 国立明石工業高等専門学校 〒674-8501 兵庫県明石市魚住町西岡 679-3

E-mail: <sup>†</sup>mmatsuka@mail.doshisha.ac.jp, <sup>‡</sup>nagatani@ultrasonics.jp, <sup>\*</sup>hosokawa@akashi.ac.jp

## キーワード

皮質骨, 海綿骨, 超音波, FDTDシミュレーション

## 1. はじめに

骨の臨床的超音波評価手法（定量的超音波法 Quantitative ultrasound: QUS）は、人間ドックや健診でのスクリーニングを中心に全国で 7000 台以上も稼働しているものの、まだ原発性骨粗鬆症の診断基準をあてはめた確定診断に利用にはもちいられていない<sup>1)</sup>。しかし、臨床の現場では、QUS の測定結果が微細構造や骨代謝回転、マイクロクラック、石灰化度などの骨質情報を含むことが理解されている。被曝がないため、小児や妊産婦も測定でき、比較的安価で、専門技術者が不要であるなど、QUS は X 線法と比較して多くの長所をもつ<sup>2)</sup>。特に近年は、X 線の骨塩定量では評価できない骨折、例えば生活習慣病における原疾患の合併症として発症した骨粗鬆症などの評価手法として、超音波法が注目を浴びつつある。II 型糖尿病や慢性腎臓病による骨折リスクの評価はその例である。また、最近では 10 代の骨量低下やスポーツ選手の疲労骨折など、X 線法を使用できない若年層の骨評価にも超音波法が期待されつつある<sup>3)</sup>。

本報告ではこのような背景の下、臨床用超音波診断装置の基礎となる骨の弾性に着目し、MHz 域の超音波周波数帯域で骨の各部位の評価手法の開発と音波物性測定を行ったので報告する。特に骨の不均一性、異方性に着目して検討を進めた。

## 2. 皮質骨の評価と音波伝搬特性

荷重を支える皮質骨を評価するには、橈骨長手方向の幹部の皮質骨の強度や弾性を計測する必要がある。新しい超音波計測法として AT 法 (Axial Transmission technique) がある。これは主に長管骨の皮質骨評価を行う手法である。AT 法は、フランス、フィンランド、中国で盛んに研究が行われており<sup>4-6)</sup>、近年は日本でも注目されている。しかし、多くはまだ異方性や不均一性を考慮した音波伝搬特性の検討まで進んでいない。

そこで我々は、皮質骨中の音速分布を実験的に測定

し、そのデータを用いて骨の不均一モデルを作成した。そして、不均一モデルと均一モデルを用いて、AT 法と同様に管骨の軸方向に伝搬する音波伝搬シミュレーションを行った。

## 2.1. 実験方法

73 月齢の健全な雌ウシの左橈骨の皮質骨から厚さが約 10mm の円環状試料を作成した(図 1)。試料表面は薄片自動研磨機 (マルトー, ML-521) で研磨した。超音波測定の概要を図 2 に示す。送波・受波用トランスデューサには自作平面型 PVDF トランスデューサ (直径: 3 mm) を用いた。試料を透過した縦波超音波を受波用トランスデューサで受波し、試料を動かして受波波形の変化を測定した。測定の空間分解能は 1mm である。

## 2.2. 実験とシミュレーション

皮質骨を骨軸方向に伝搬した音波の音速分布を図 3 に示す。音速の最大値は約 4500m/s, 最小値は約 3740m/s, 平均値は約 4150m/s であった。後方部位の音速は他の部位と比べて低く、また外周より内側の方が音速が高い結果となった。この結果は、Yamato らの大腿骨骨幹部の音速分布と類似している<sup>7)</sup>。

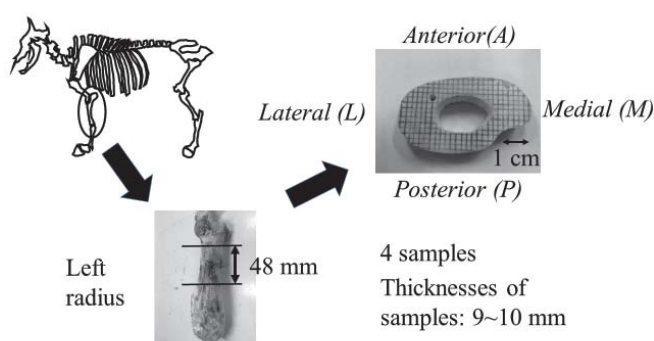


図 1 試料の作成方法

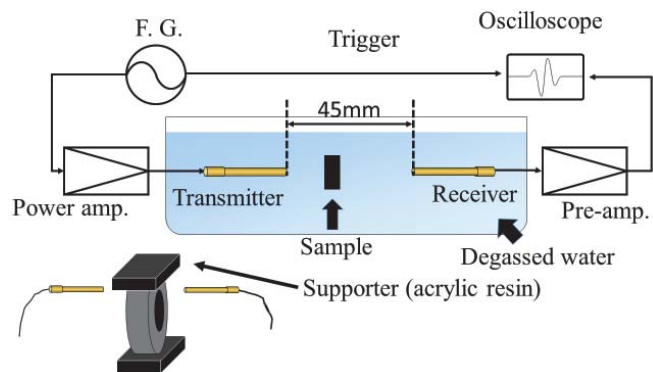


図2 測定システムの概要.

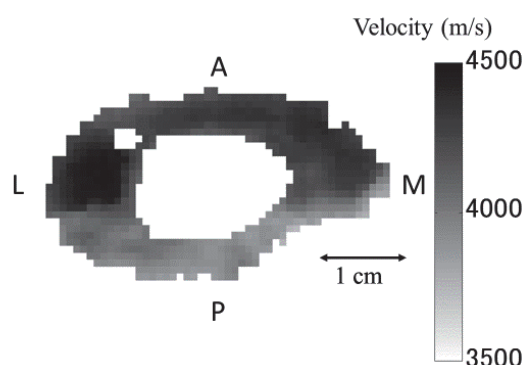


図3 骨軸方向を伝搬する縦波超音波音速分布の例

実験で得られたデータと Yamato や Nakatsuji<sup>8)</sup>らの研究成果を参照し、異方性と不均一を考慮した音波伝搬シミュレーションモデルを作成した。その際、共一次内挿法を用いて空間分解能を  $20\ \mu\text{m}$  まで拡張し、一軸異方性を仮定して、各位置における5つの独立な弾性率を決定した。例として骨軸-半径面内の骨軸方向縦波音速の分布を図4に示す。音速は  $4000\text{--}4500\text{m/s}$  の範囲で分布しており、不均一性が高いことがわかる。

なお、比較のため、全ての位置で弾性率を均一としたモデルも作成した。均一モデルの弾性定数の値は、不均一モデルの平均値である。

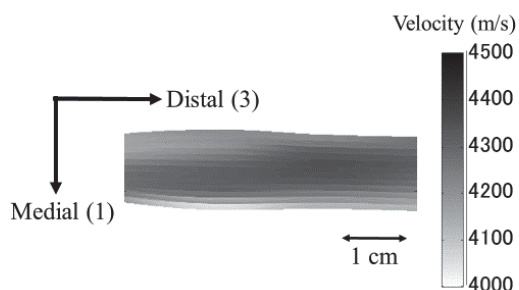


図4 骨軸方向を伝搬する縦波超音波音速分布の例

作成したモデルを用いて、弾性 FDTD 法により音波伝搬シミュレーションを行った<sup>9-10)</sup>。2次元における支配方程式を示す。今回は吸収境界条件として Higdon2 次の条件を用いた。シミュレーションの空間分解能は  $20\ \mu\text{m}$ 、時間分解能は  $3.2\text{ns}$  である。本シミュレーションの設定を図5に示す。骨中を骨軸方向に伝搬する AT 法の条件でシミュレーションを行い、受波素子をアレイ状に設定した。入力には  $1\ \text{MHz}$  の sin 波一波にハニング窓をかけた波形を用いた。

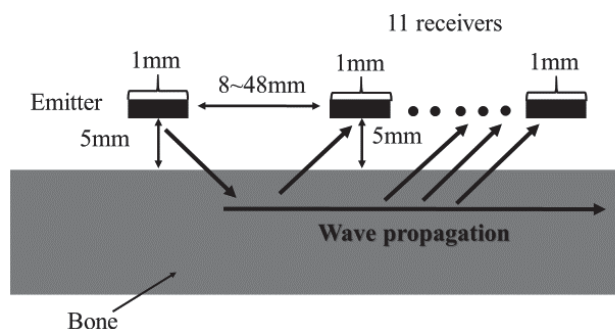


図5 FDTD シミュレーションの設定.

得られたシミュレーション結果を図6に示す。上部が不均一モデル中の音波伝搬で、下部が均一モデル中の音波伝搬の結果である。不均一モデルと均一モデルでは音波伝搬速度がわずかに異なる。また不均一モデル中ではわずかに音波の散乱が生じている。

送波器から  $44\text{mm}$  の位置での音波波形を図7に示す。  $30\ \mu\text{s}$  近傍の大きな波は、送波器からの直接到達波である。直接波より早く3波が観測され、不均一モデルでは、3波の他にも散乱波が観測されることがわかる。

この1波目は、骨の表面を伝搬する縦波で、均一モデルの場合のほうが、わずかに到達時間が早い。これは図3に示すように、用いた機骨皮質骨では、内部の音速が高く、平均値を用いた均一モデルより表面の弾性が約5%低かったためと考えられる。

一方、2波目の到達時間はほぼ同じであった。2波目は骨の内部を伝搬、裏面で反射して表面に到達した波である。内部を伝搬した波は、骨の平均弾性を反映し、均一モデルとほぼ一致したのであろう。

なお、図8の詳細な伝搬波面からわかるように3波目は骨内で主に横波として伝搬した波であり、不均一モデルではかなり小さく観測された。これは散乱による減衰の影響と考えられる。

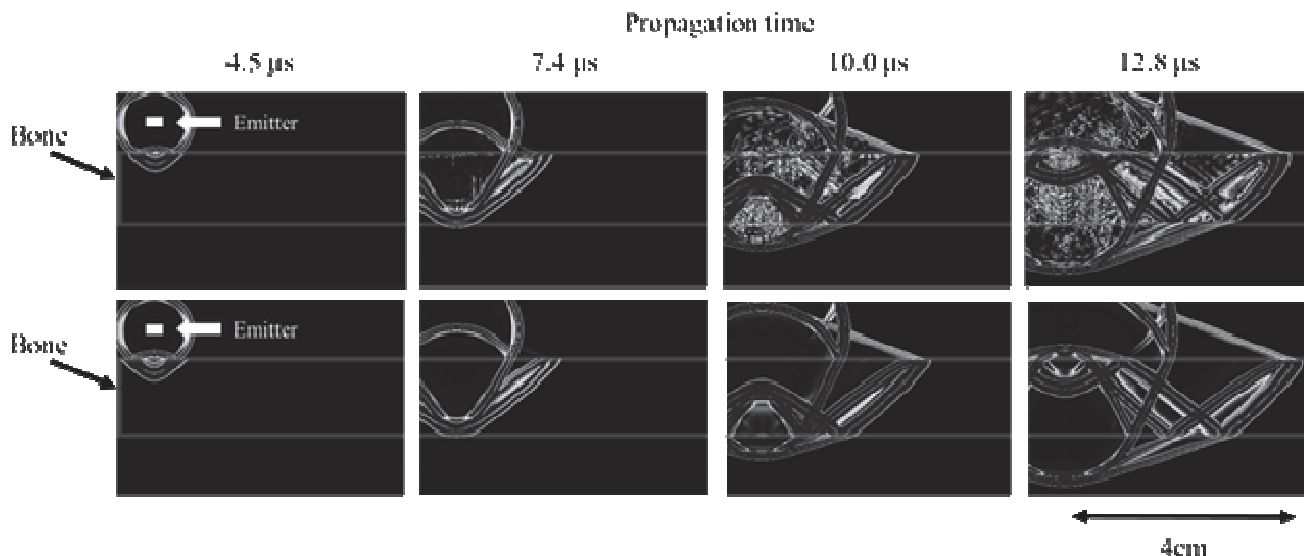


図6 FDTD シミュレーションによる骨内超音波伝搬, 上段 不均一モデル, 下段 均一モデル.

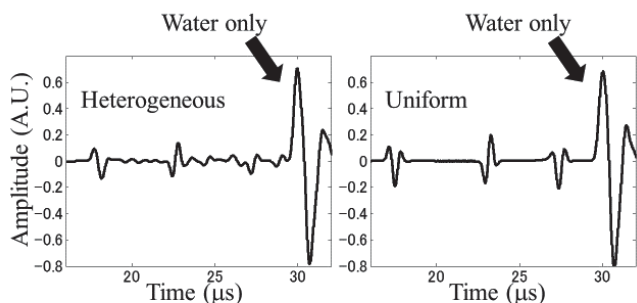


図7 各モデルを伝搬した超音波波形

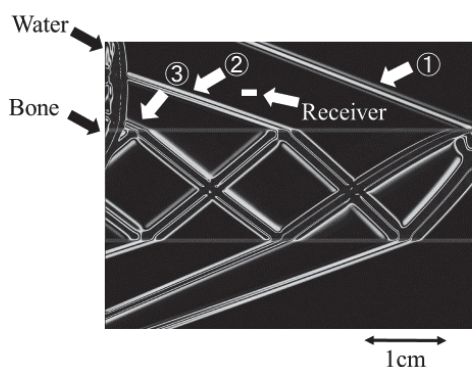


図8 均一モデルを伝搬した超音波の波面 (伝搬時間  $21.3\mu\text{s}$ ).

## 2.2. 皮質骨の臨床評価に向けて

管骨の皮質骨を評価する AT 法では, 最初に到達した波 (FAS) の伝搬時間で骨の弾性を評価することが多い<sup>11)</sup>. FAS は骨表面を伝搬した音波を反映している. 従って, 今回の骨のように骨の外周の音速が内部より低い場合, 弾性が低めに見積もられる可能性がある. ただし, ウシ皮質骨はヒトよりかなり厚く密度も高い

と考えられる. 実際に, X線 CT などのデータでは, 骨粗鬆症レベルの骨は薄く, 皮質骨中に微細な骨孔が多くみられることが多い. このような骨中の音波伝搬では, 異方性, 不均一性だけでなく, 伝搬モードの詳細な検討が必要となる.

本研究では, 超音波測定により骨の音速値を実験的に得て, モデルを作成したが, 高分解能 CT による臨床骨構造データを用いた, 新たなシミュレーションモデルの構築も十分有用と考えられる. 今後は, さまざまなファクターを含めて, 皮質骨中の音波伝搬現象の解明が必要である.

## 3. 海綿骨中の超音波の二波伝搬現象の応用

二波伝搬現象とは, 海綿骨の骨梁配向方向に伝搬する MHz 域の縦波超音波が高速波 (主に海綿骨の骨梁部を伝搬) と低速波 (主に海綿骨の間隙部内の骨髄を伝搬) に分かれる現象である. この高速波は海綿骨の骨梁を伝搬するため, 骨梁の構造を反映して変化する. 特に海綿骨部の骨密度や弾性定数が高いと高速波の伝搬速度が高くなることから, 高速波の到達時刻や振幅は骨量や骨強度を反映するとして期待されている<sup>12-14)</sup>.

しかし, 実際の *in vivo* の骨の海綿骨は皮質骨で覆われている. このため, 海綿骨を伝搬する二波以外にも, 皮質骨中を伝搬する周回波も観測される. 周回波は骨の形状や皮質骨厚などによって変化し, 条件によっては二波と重畳してしまう可能性がある.

そこで今回は, ウシ骨を用いてヒト橈骨モデルを作成し臨床用装置 LD-100 と同様な条件で超音波を伝搬させた. そして実験的に周回波の伝搬挙動の把握を試みた.

### 3.1. 実験試料および方法

pQCT (peripheral Quantitative Computed Tomography) を用いて 44 歳の男性の橈骨遠位部の断面 CT 画像を取得した。この断面画像を利用して、ウシの海綿骨と皮質骨でヒト橈骨モデルを作製した。なお、皮質骨と海綿骨はそれぞれ別々に加工し、二つを組み合わせるヒト骨モデルを作成した。今回の実験ではヒト骨モデルの海綿骨部を模した試料 A、皮質骨部のみを模した試料 B(内部に海綿骨を入れずに空気で満たした)、A と B を組み合わせたヒト骨モデルの試料 C の 3 種類を用いて実験を行った(図 9)。

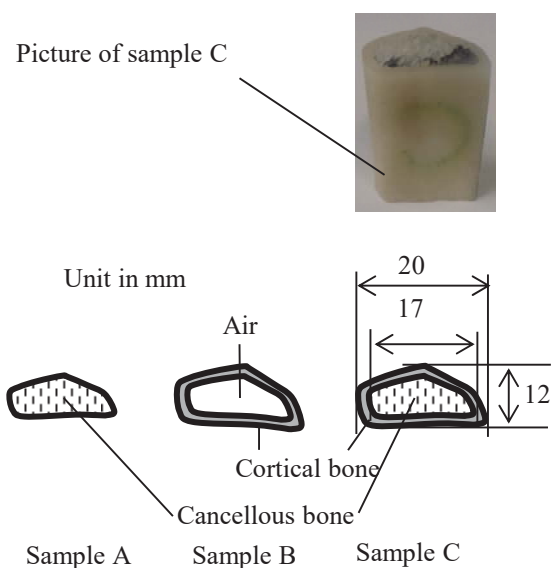


図 9 作成した試料概要.

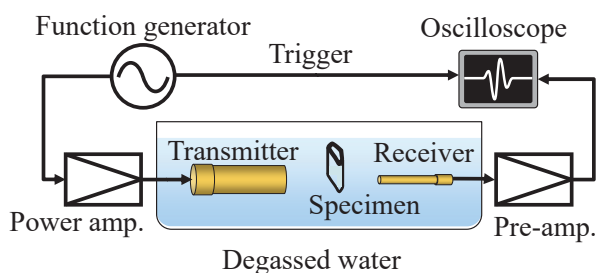


図 10 測定系概要

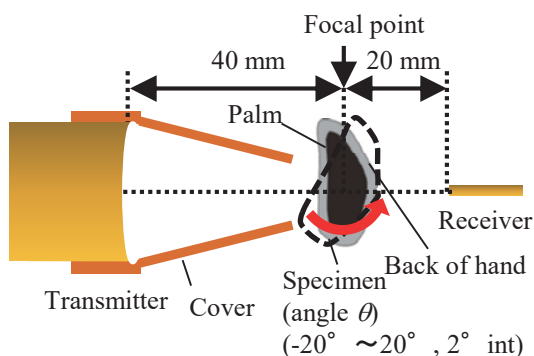


図 11 超音波送受波器と試料の設置

実験では超音波パルス法を用いて試料を透過した縦波を観測した。実験系の概略図を図 10 に示す。周波数 1 MHz の正弦波 1 波を、パワーアンプ(NF, HAS 401)で 20dB 増幅し、送波用トランスデューサに印加した。送波用トランスデューサには収束型 PVDF トランスデューサ (Toray Engineering, 直径: 20 mm, 曲率半径: 40 mm) を用いた。なお、収束型トランスデューサのセンサー表面には真鍮で作製したカバーを取り付け、センサーの端面からの回折波などを遮断した。受波用トランスデューサには平面型 PVDF トランスデューサ (自作 直径: 3 mm) を用いた。

実験では、試料の手のひらから甲の方向がトランスデューサの音軸と重なる角度を 0 度とし、試料を 2 度刻みで  $\pm 20$  度回転させた。(図 11)

### 3.2. 試料の回転による観測波形の変化

試料 A では海綿骨内を伝搬した高速波と低速波が観測された。試料 B の場合、皮質骨内部は空気であるため、内部に音波は侵入せず、皮質骨内を伝搬する周回波だけが観測された。試料 C を伝搬した波形は複雑であったが、これらの高速波、低速波と周回波が含まれていると考えられる。

試料 A を透過した波形の例を図 12 に示す。試料 A の回転が  $-2$  から  $4^\circ$  の範囲では高速波と低速波の二波は重畳しなかった。しかし、角度が大きくなると高速波の波尾と低速波の波頭が重なった。次に試料 B あるいは C を透過した波形の例を図 13 に示す。回転角が大きくなると周回波の振幅も増大した。また、周回波の波頭は試料の設置角度によらず、ほぼ低速波と重なる。ただし周回波の振幅は小さく、最大でも低速波振幅の  $1/8$  程度である。従って、周回波は高速波には重畳せず、また低速波には重畳するが振幅が小さいため、ヒト骨中の二波伝搬現象への影響は少ないと考える。

もっとも、今回の皮質骨内部を空気で満たした試料 B では骨中を伝搬する超音波はすべて皮質骨を伝搬し、

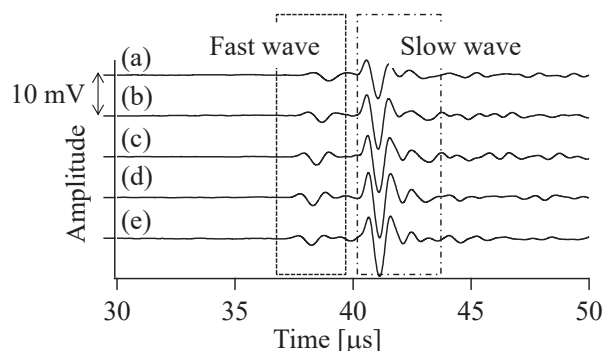


図 12 試料 A を透過した音波の観測波形。(a)- $20^\circ$ , (b)- $10^\circ$ , (c)  $0^\circ$ , (d)  $10^\circ$ , (e)  $20^\circ$  .



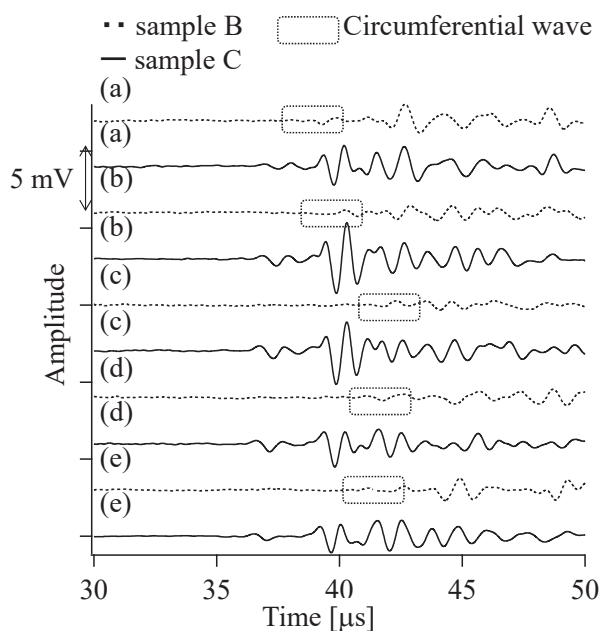


図 13 試料 B あるいは C を透過した音波の観測波形. (a)-20°, (b)-10°, (c) 0°, (d) 10°, (e) 20°.

実際より大きな周回波が観測されている可能性が高い. *in vivo* の測定では伝搬する周回波の一部は内部の海綿骨にも漏洩し, 周回波の影響はより小さくなると思われる. また, 今回の実験で用いた皮質骨の厚みは 2 mm であるが, 骨粗鬆症患者の皮質骨は 1.0-1.5mm とかなり薄い. *in vivo* の高齢者の測定では皮質骨を伝搬する周回波の影響はより弱い可能性が考えられる.

### 3.3. 橈骨モデル計測のまとめ

ヒト橈骨モデル中の超音波伝搬を実験的に検討した. その結果, 海綿骨を伝搬する高速波と低速波以外にも, 皮質骨内を伝搬する周回波が観測された. ただし, 送受波のトランスデューサが同一音軸上にある場合, この周回波はほぼ二波に影響しなかった. 実際の二波伝搬現象を利用した臨床用計測装置では, 送受波トランスデューサを対向して設置する. 測定時には, 腕の置き方で測定誤差が生じる可能性がある. しかし, 橈骨では設置時の骨のわずかな回転の影響は小さいことが確認された.

## 4. 軟骨中の音速異方性測定

骨には, 皮質骨や海綿骨のほかにも, 関節などに存在する軟骨が知られている. 軟骨はその基質内に血管や神経を含まず, 代謝を期待できない. このため軟骨を含む関節疾患の早期把握は高齢化社会の重要な課題である. 現在, 軟骨の臨床診断は高解像度 MRI や X 線が主流であり, 最近は超音波診断装置の利用も行われるようになってきた. しかし, これらの手法では軟

骨の硬さの評価が難しい. 石原らはレーザ超音波法と内視鏡を組み合わせた臨床装置を提案している<sup>14)</sup>, まだ実用に至っていない. もっとも, 半月板や関節軟骨中の超音波の伝搬速度については, あまり報告がなく, またその異方性についても知られていない. そこでここでは, 石原らと同様なパルスレーザを用いたレーザ超音波法を利用し, 半月板内の音波伝搬の異方性について基礎的な研究を行った.

### 4.1. パルスレーザを用いた半月板の評価

29 月齢の健常ウシ大腿骨遠位部に付着した半月板を切り出し, 十分乾燥させたのち, 立方体(3×3×3mm<sup>3</sup>) 試料 5 片に加工した. 試料 1 が近位部側, 試料 5 が遠位部側から採取した試料である. 試料表面は手研磨による十分なめらかな状態である. この立方体試料中に次のレーザパルス励起弾性波を伝搬させ, 各方向の超音波の伝搬速度を計測した.

まず, 半導体パルスレーザ (波長 532nm, パルス幅 500ps, 繰り返し周波数 1kHz, COHERENT) から放射した単パルス光をアルミニウム板に照射し, 超音波を励起した<sup>16)</sup>. 図 14 に示すように, 試料をアルミニウム板と自作 PVDF トランスデューサ (直径 3mm) で挟

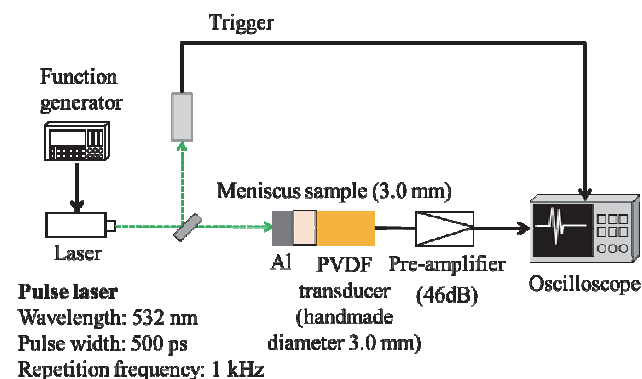


図 14 パルスレーザを用いた超音波音速測定システムの概要

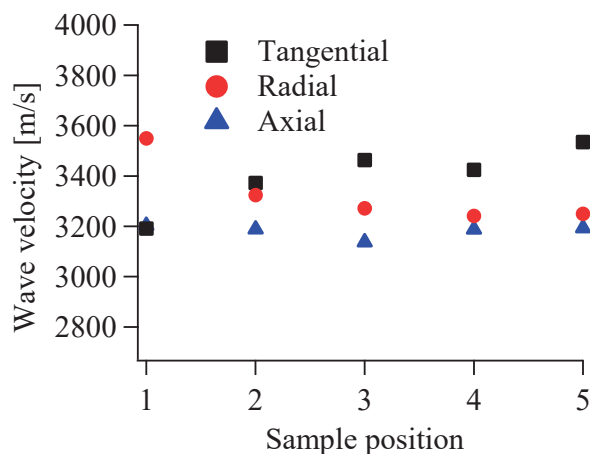


図 15 ウシ半月板内部の音速異方性

み込み、半月板試料中の音波の伝搬時間から伝搬速度を算出した。立方体試料の3方向から伝搬する音波の速度を推定し、音速異方性を調べた。

#### 4.2. 半月板中の音速

今回作成した試料は、面の平行度、平滑性を確保するため、半月板の表層を削り、内部を立方体に加工して得ている。したがって、測定しているのは深層で、コラーゲン繊維は半月板の形状に沿って、円周状に配向していると考えられる。実際、図15に示すように、音速分布も円周方向の音速が高くなり、コラーゲンの配向を反映した。近位部の試料1では他の部位と異なり、半径(Radial)方向の音速が比較的高くなった。この変化は今後検討する必要があるが、試料1は腱に近く、構造が他部位と異なる可能性がある。

皮質骨部の音速(3600-4400m/s)と比較して、半月板中の音速が低いのは、半月板がコラーゲンで形成されている理由による。また、半月板を水で膨潤させるとその音速は明らかに低下した。実際、試料4では乾燥時に $3.42 \times 10^3$ m/sであった音速が、膨潤により $2.25 \times 10^3$ m/sとなり、大きな弾性の低下を示した。

#### 4.3. 超音波による軟骨測定のこれから

これまで、コラーゲン主体の軟骨の音波物性はあまり研究されていなかったが、本研究により音速だけでなくコラーゲンの配向による異方性の程度も明らかになった。関節内の半月板、関節軟骨の評価手法として、関節内内視鏡に超音波の送受波機能を付加した手法も提案されている。これらは主に、軟骨表面からの反射音波でその硬さを判断するものであり、その評価には軟骨の音速・密度などの情報が重要となる。軟骨の形状は複雑で、その加工も難しいが、今後は疾患で編成した軟骨も含めて、基礎的なデータが必要となる。

#### 5. まとめ

本研究では、「骨の硬さ測定」に焦点をあてて、皮質骨、海綿骨、軟骨など、特徴的な骨の超音波計測手法を検討した。その際には、将来的な臨床応用を目指し、臨床時に予想される問題も考慮した。

骨の複雑な形状、不均一性、異方性など、測定時に問題となる点が多いが、超音波音速の測定が可能となれば骨の弾性や骨量の推定ができる。弾性は骨の強度にも関連する量であり、X線法では測定ができない。

高齢者の原発性骨粗鬆症だけでなく、妊娠性骨粗鬆症、内分泌疾患による二次的な骨粗鬆症、小児の骨の成長の評価など、被曝のない超音波は今後も様々な利用が期待される。

#### 文 献

[1] 日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版, ライフサイエンス出版, 東京, 2015.

[2] 日本骨粗鬆症学会, 骨強度測定機器の評価と臨床応用に関する委員会編, "QUS 使用法の実際," Osteoporosis Japan, 13, 別刷, 2005.

[3] S.Bréban, F.Padilla, Y.Fujisawa, I.Mano, M.Matsukawa, CL.Benhamou, T.Otani, P.Laugier, C.Chappard, "Trabecular and cortical bone separately assessed at radius with a new ultrasonic device, in a young adult population with various physical activities," Bone, 46, pp.1620-1625, 2010.

[4] E.Bossy, M.Talmant, M.Defonetaine, F.Patat and P.Laugier, "Bidirectional axial transmission can improve accuracy and precision of ultrasonic velocity measurement in cortical bone," IEEE TUFFC, 51, pp.71-79, 2004.

[5] M.Talmant, S.Kolta, C.Toux, D.Haguenaer, I.Vedel, B.Cassou, E.Bossy, P.Laugier, "In vivo performance evaluation of bi-directional ultrasonic axial transmission for cortical bone assessment," *Ultrasound Med Biol*, 35, pp.912-919, 2009.

[6] P.Moilanen, "Ultrasonic Guided waves in bone," *IEEE TUFFC*, 55, pp.1277-1286, 2008.

[7] Y.Yamato, M.Matsukawa, T.Yanagitani, K.Yamazaki, H.Mizukawa, A.Nagano, "Correlation between hydroxyapatite crystallite orientation and ultrasonic wave velocities in bovine cortical bone," *Calcified Tissue International*, 82, pp.162-169, 2008.

[8] T.Nakatsuji, K.Yamamoto, D.Suga, T.Yanagitani, M.Matsukawa, K.Yamazaki, Y.Matsuyama, "Three-dimensional anisotropy of ultrasonic wave velocity in bovine cortical bone: effects of hydroxyapatite crystallites orientation and microstructure," *Jpn.J.Appl.Phys.*, 50,07HF18, 2011.

[9] Y.Nagatani, K.Mizuno, T.Saeki, M. Matsukawa, T. Sakaguchi, H.Hosoi, "Numerical and experimental study on the wave attenuation in bone - FDTD simulation of ultrasound propagation in cancellous bone", *Ultrasonics*, 48, pp.607-612, 2008.

[10] T.Hata, Y.Nagatani, K.Takano, M.Matsukawa, "Simulation study of axial ultrasonic wave propagation in heterogeneous bovine cortical bone", *J.Acoust.Soc.Am.*, 140, pp.3710-3717, 2016.

[11] P.Lauger, G.Haïat, eds., *Bone Quantitative ultrasound*, Springer, Dordrecht Heidelberg London New York, 2011.

[12] A.Hosokawa, T.Otani, "Ultrasonic wave propagation in bovine cancellous bone," *J.Acoust.Soc.Am.*, 101, pp.558-562, 1997.

[13] A.Hosokawa, T.Otani, "Acoustic anisotropy in bovine cancellous bone," *J.Acoust.Soc.Am.*, 103, pp.2718-2722, 1998.

[14] I.Mano, K.Horii, S.Takai, T.Suzaki, H.Nagaoka, T.Otani, "Development of novel ultrasonic bone densitometry using acoustic parameters of cancellous bone for fast and slow waves", *Jpn.J.Appl.Phys.*, 45, pp.4700-4702, 2006.

[15] M.Ishihara, M.Sato, N.Kaneshiro, G.Mitani, S.Sato, J.Mochida, M.Kikuchi, "Development of a diagnostic system for osteoarthritis using a photoacoustic measurement method", *Lasers in surgery and medicine*, 38, pp.249-255, 2006.

[16] R.Nakase, M.Matsukawa, "Nondestructive micro crack evaluation by laser induced pulse wave and low frequency vibration", *Proc.Forum Acusticum*, Aalborg, Denmark, 2011.

# Shear wave Elastography における符号化 push pulse 照射法

椎名 毅<sup>†‡</sup>, 近藤 健悟<sup>†‡</sup>, 浪田 健<sup>†‡</sup>, 山川 誠, <sup>†‡</sup>

<sup>†</sup> 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 〒606-8507 京都市左京区聖護院河原町 53

<sup>‡</sup> 同志社大学超音波医科学研究センター 〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

E-mail: <sup>†</sup> shiina.tsuyoshi.6w@kyoto-u.ac.jp,

キーワード 組織粘弾性, 超音波エラストグラフィ, 剪断波, 符号化パルス

## 1. 原稿用紙

Shear wave Elastography(SWE)は, push pulse の音響放射力により体内に剪断波を生じさせ, その伝搬速度を計測することにより組織の弾性率を定量的に評価する手法として臨床に用いられている. 剪断波速度を正確に推定するためには, shear wave 伝搬による粒子速度の振幅を大きくし SNR を向上させることが重要である. そのためには, まず剪断波生成の push pulse の振幅を大きくする, パルス幅を広くするなど挙げられるがハードウェアの限界や安全規格上の制限がある. また, push pulse の照射回数を増やし, 受信進行を加算平均する方法も考えられるが, これは計測時間がかかるといった問題点がある.

これらの課題を解決する方法として, 符号化 push pulse 照射法を考案した. これは, push pulse の照射系列を符号化することで, 少ない照射回数でも高 SNR 画像の再構成を可能とするものである. また, 複数点からの剪断波を計測する場合においても, 直交する複数の符号を用いた符号化 push pulse を同時照射することで, 計測時間を短くする方法を提案し, ファントム実験によって確かめた.

## 2. Push pulse の符号化とパルス圧縮

従来の SWE 法では push pulse を照射して shear wave を発生させ, 伝搬するせん断波の様子を, 計測パルス(imaging pulse)を複数回照射して観察する. これに対し, 符号化 push pulse 法では, 符号化した系列での push pulse と imaging pulse を交互に照射して, せん断波の変位を符号化することで, 得られた受信信号の復号によりパルス圧縮を行い単一の大振幅の push pulse の照射に相当する効果を得る.

例として符号 A=(1,1,1,-1) B=(1,1,-1,1) (4bit Golay Code)で縦波を符号化した場合を図 1 (a)~(d)に示す.

(b)はそれぞれの符号の系列でパルス波を送信したときの受信信号でありパルス列と(a)とのコンボリューションとなる.(b)を復号化処理すると(c)とな

り, それらを足し合わせると(d)になる. d)は元の単一パルス照射の信号の(a)に比べ振幅が 8 倍となることがわかる. 一般に N [bit]の Golay Code(GC)で振幅は 2N 倍となることが知られている<sup>1,2)</sup>.

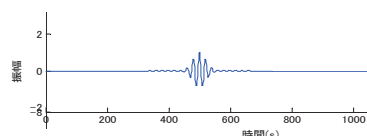
## 3. 符号化の計測時間と同時照射

従来の SWE 法の計測時間は, 以下で表される.

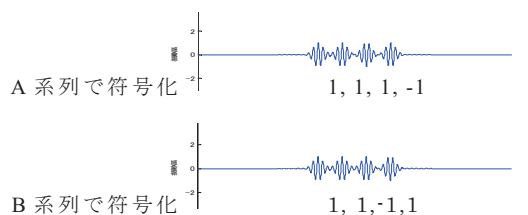
$$(1/PRF) \times (\text{撮像枚数}) \quad (1)$$

これに対して符号化した SWE 法の計測時間は Golay

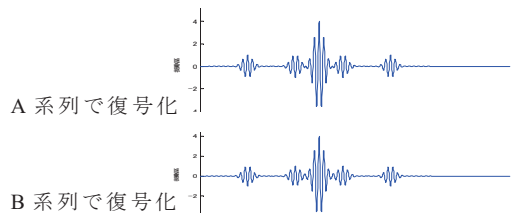
(a) 単一パルス波を送信時の受信信号



(b) A,B 系列でパルス波を送信時の受信信号



(c) (b)のそれぞれを復号化した信号



(d) (c)の 2 つを足し合わせた信号

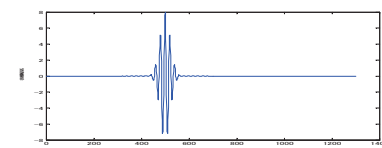


図 1 符号 A,B を用いた縦波の符号化

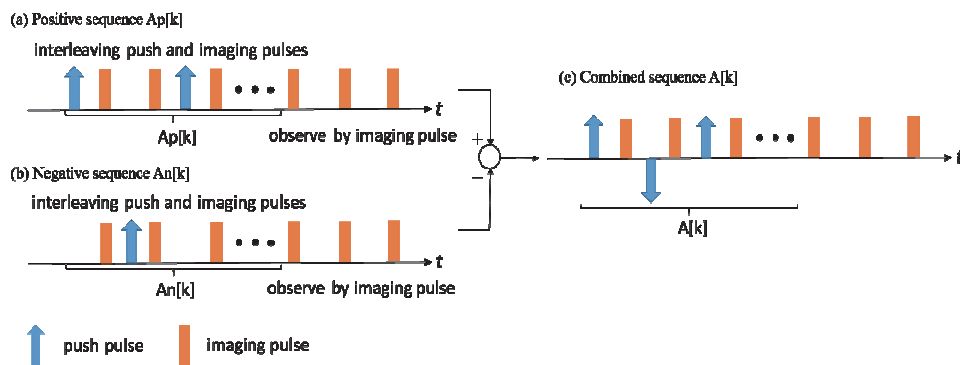


図2 符号化 push pulse と imaging pulse の照射

Code(GC)を例とすると、次のようになる。

$$(1/PRF) \times \{(\text{撮像枚数}) + (\text{符号長}) - 1\} \times 4 \quad (2)$$

式(2)で表される理由として、符号化では push pulse と imaging pulse を交互に照射している分、撮像枚数に  $\{(\text{符号長}) - 1\}$  を加える。更に push pulse では負の信号を送ることができないので、図2に示すように符号を正負の2回の送信に分けて出力結果の差として表す。GCは2組の符号なので計4回の撮像を行う。

ここで  $N$  [bit] GC と  $N$  回送信し平均化する手法( $N$  回平均)の計測時間を比較する。両者は SNR が  $\sqrt{N}$  倍となり同程度の SNR の向上が見込まれる。

$N=128$ ,  $PRF=2500\text{Hz}$ , 撮像枚数を 50 枚としたとき先ほどの式に代入すると計測時間は 128bit GC が 0.28(s)で 128 回平均が 2.56(s)となる。128 回平均は (従来手法の計測時間) $\times 128$  で与えられる。以上より、符号化により短時間での SNR の向上が可能であることが分かる。

Shear wave は伝搬により減衰するため、広範囲を計測するには、複数箇所 push pulse を照射する必要がある。この際、複数の push pulse で生じた, shear wave が干渉しないように、時間を空けて照射するため、計測時間が長くなる問題があった。

そこで、符号化した複数の push pulse を同時照射し、復号化により分離することで、複数回に分けて照射する場合よりも計測時間を短くする方法を考える。

即ち、超音波プローブの開口を分割し、各小開口から直交 Golay 符号を用いて符号化した push pulse を同時に照射する。これにより発生した shear wave は重なり合った状態で観測されるが、符号の直交性により、それぞれの符号で復号化することで分離することが可能となる。その結果、独立に shear wave 計測を行った場合と同等の結果が得られるとともに

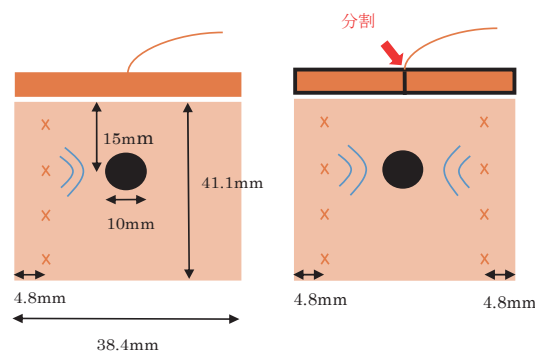


図3 ファントム実験

表1 実験条件

PRF	2500Hz
撮像枚数	50 枚
素子数	128 個
素子間隔	0.3mm
中心周波数	5MHz
push pulse 励起時間	12.8 $\mu$ s

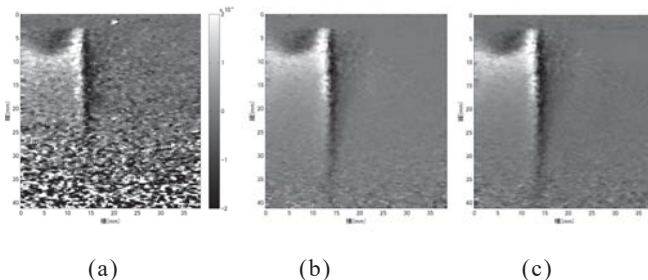


図4 加振開始から 4ms 後の shear wave (a)従来手法 (b)128bit Colay Code(GC) (c) 128 回平均

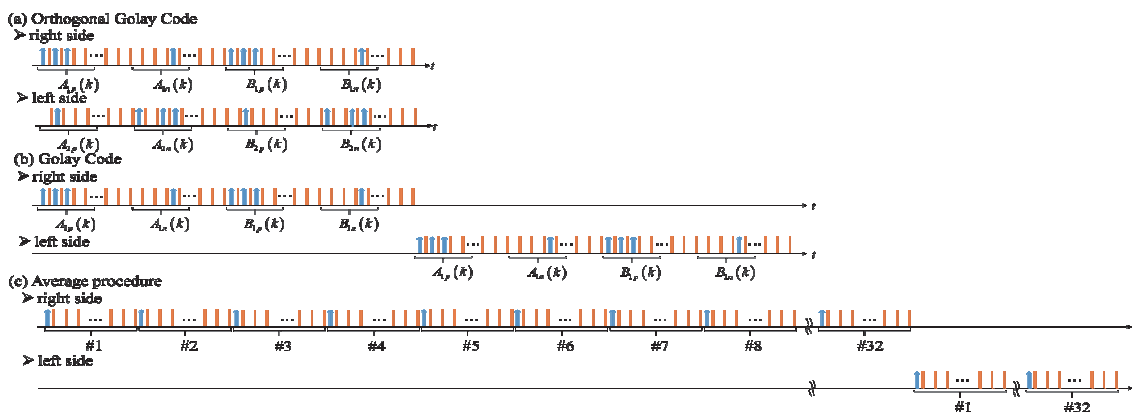


図5 符号化法および加算平均法における計測シーケンス

に符号化による shear wave のパルス圧縮によって SNR を向上の効果を得る。

## 4. パルス圧縮についての実験<sup>3)</sup>

### 4.1. ファントム実験

128bit Golay Code(GC), 128 回の加算平均, 従来手法の SNR を比較するためにファントム実験を行った。ファントムは図 3 に示すように内包物が 50kPa, 背景が 27 k Pa のものを使用した。実験の各パラメータを表 1 に示す。図 3 左のようにプローブの左端に push pulse を照射して剪断波を生起させた。3つの手法について push pulse による 4 点加振で shear wave を発生させ, その伝搬の様子を観察した。

### 4.2. 結果

従来手法による shear wave を図 4 (a)に、128bit Golay Code(GC)で発生した shear wave を図 4 (b)に、128 回平均で発生した shear wave を図 4 (c)に示す。SNR の比較をしやすいように信号成分の振幅を全て従来手法に揃えた。

128bit GC は従来手法に比べ高い SNR が得られ、128 回平均と同程度の SNR が得られた。各符号での符号化法および加算平均法における計測シーケンスは図 5 のようになるが、計測時間は 128bit GC が 0.28(s)で 128 回平均が 2.56(s)となり 128bit GC の方が短かった。

## 5. 同時照射法についての実験<sup>4)</sup>

### 5.1. 方法

図 3 の右に示すように、上記と同じ弾性ファントムに対してプローブの右端と左端に push pulse を照射することで剪断波を生成し, 符号化

を施した場合と施していない場合で剪断波の伝搬を観察した。分割したプローブの右端と左端から 32bit 直交 Golay Code を用いて符号化した push pulse を同時に照射し, 復号化処理で右側と左側に分離できているかを確認した。ファントムおよびパラメータは, パルス圧縮の実験と同じものを用いた。

### 5.2. 結果

符号化した push pulse により生じた shear wave を図 6 (a)に、復号化して得られる shear wave を図 6 (b)(c)に示す。SNR の比較をしやすいように信号成分の振幅を全て符号化したものに揃えた。図より、同時に生成した 2つの shear wave を復号化により分離できていることがわかる。

また、計測時間と SNR は表 2 に示すようになった。これから、同等の SNR のものとして、計測時間は、2 回に分けて符号化計測をした場合と比較して半分となり、32 回平均の場合と比較して約 10%と大幅に向上することが分かる。

これらの分離された剪断波から弾性率分布を求めた結果を図 7 に示す。

これから、単 1 照射では SNR が低いため十分な画質が得られていないが、32 回照射の加算平均では内包物の形状が明瞭に表示されている。符号化 push pulse による同時照射法でも同様の画質が得られていることが分かる。

## 6. 結語

Shear wave elastography において push pulse の系列を符号化して照射する手法を提案し, パルス圧縮による粒子速度計測の SNR の向上や, 直交符号化 push pulse による複数の剪断波の同時照射による, 計測

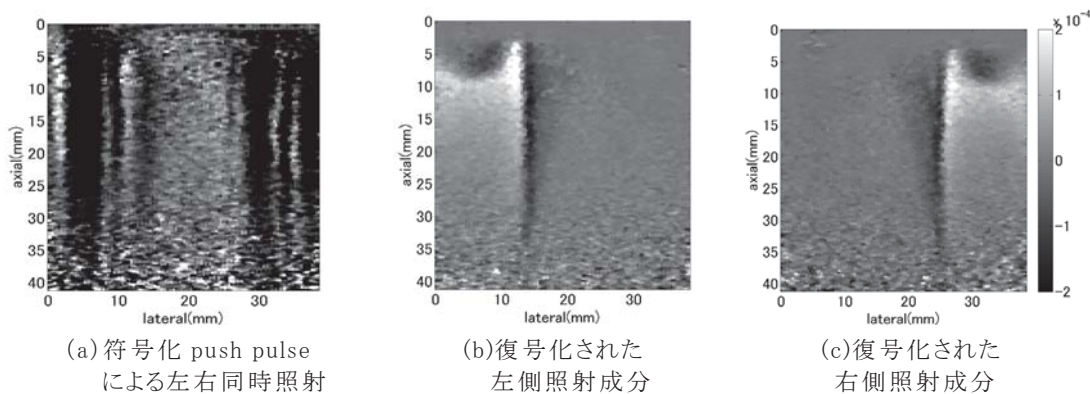


図6 同時照射法における加算開始から4ms後のshear wave

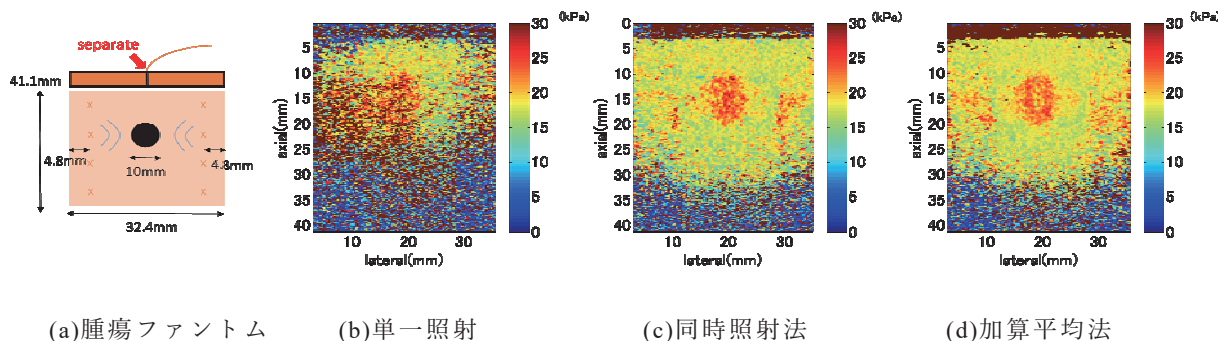


図7 再構成した腫瘍ファントムの弾性率分布の比較

表2 計測時間とSNRの比較

	計測時間	SNR
32-bit Orthogonal Golay Code	0.129 sec	14.5 dB
32-bit Golay Code	0.258 sec	14.9 dB
32 average procedure	1.28 sec	15.0 dB

時間の短縮の効果をファントム実験によって確かめた。加算平均法との比較実験では、GCにより高いSNRと短時間で計測できることが確認できた。

同時照射法の実験では同時照射したshear waveをそれぞれの箇所でも照射したものとして分離でき通常の符号化より更に計測時間を短縮できること実証された。

文献

- [1] R. Y. Chiao and L. J. Thomas, "Synthetic transmit aperture imaging using orthogonal Golay coded excitation," Proc. IEEE Ultrason. Symp., vol. 2, pp. 1677-1680, October 2000.
- [2] A. Nowicki, J. Litniewski, W. Secomski, P. A. Lewin, and I. Trots, "Estimation of ultrasonic attenuation in a bone using coded excitation," Ultrasonics, vol. 41, pp. 615-621, November 2003.
- [3] K. Kondo, M. Yamakawa, and T. Shiina, "Coded Excitation Scheme for Acoustic Radiation Push pulse Compression," Proc. IEEE Ultrason. Symp., pp. 341-343, July 2013.
- [4] T. Matsumoto, K. Kondo, T. Namita, M. Yamakawa, and T. Shiina, "Experimental validation of simultaneous excitation of orthogonal coded push pulses for fast shear wave elastography," Proc. of IEEE Ultrason. Symp., 2017.



## 7. 結言

本報告書は、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「超音波を基軸とした新たな医療技術開発の拠点－ヒトにやさしい医療を目指して－」（平成25～29年度）の採択を受けて、同志社大学超音波医科学研究センターで実施された以下の4つの研究テーマの研究成果をとりまとめたものである。

テーマ1 医療における超音波技術の安全性の確立

テーマ2 超音波による生体組織の熱的特性のイメージング

テーマ3 生物補償行動アルゴリズムを用いた超音波イメージング技術の開発

テーマ4 生体組織のかたさ測定精度の向上

本研究プロジェクトは外部評価委員会をはじめ、公益社団法人日本超音波医学会、同機器及び安全に関する委員会、同志社大学研究支援課、同研究企画課、リエゾンオフィスの多大なサポートを受けました。関係各位に感謝の意を表します。