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 年度以前の海綿骨部の音波伝搬の研究成果も加味し，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

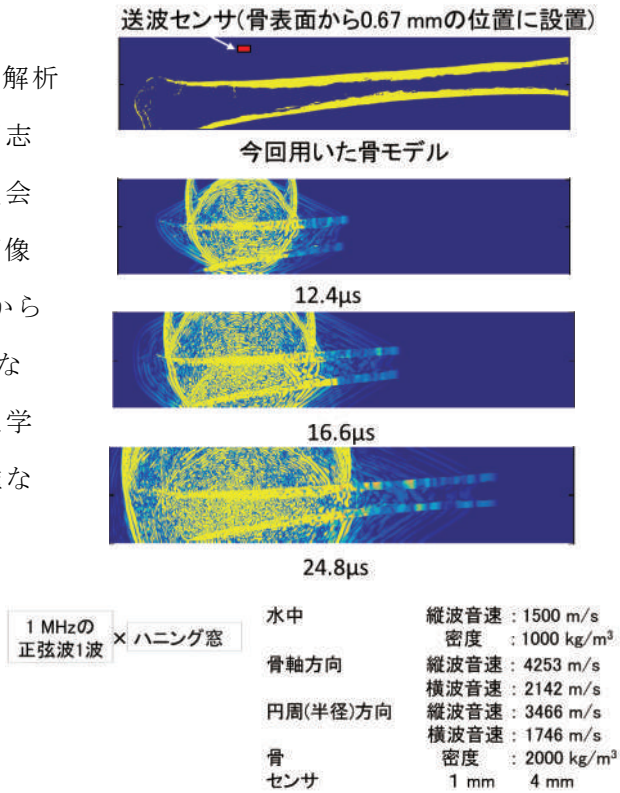


図 1　ヒト橈骨 CT データを用いた音波伝搬 FDTD シミュレーション

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　・髙岡 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が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

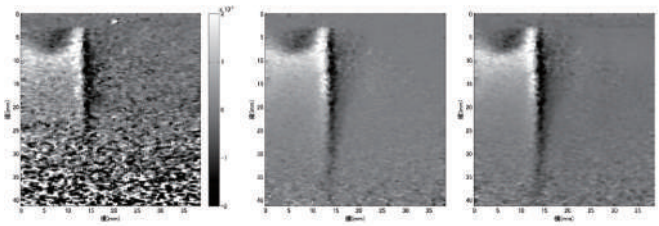
Push pulse の符号化とパルス圧縮による高 SNR 画像構成法の実証 [2)]

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[1]（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



(a)　(b)　(c)

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[3]

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 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．

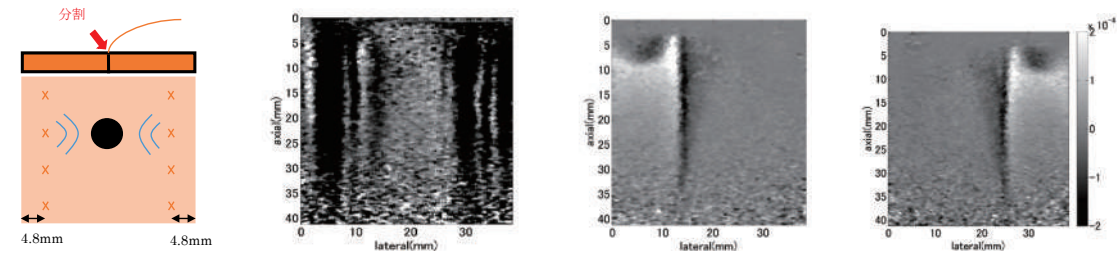
そこで，符号化した複数の push pulse を同時照射し，受信信号を復号化により分離することで，複数回に分けて照射する場合よりも計測時間を短くする方法を考える．

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 のものとで，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が実証された．

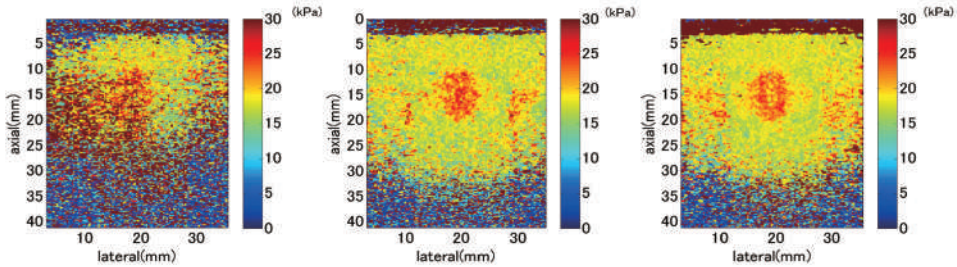


(a)腫瘍ファントム　(b)符号化 push pulse による左右同時照射　(c)復号化された左側照射成分　(d)復号化された右側照射成分

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



(a)単一照射　　(b)同時照射法　　(c)加算平均法

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 UltrasoundElastography - 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

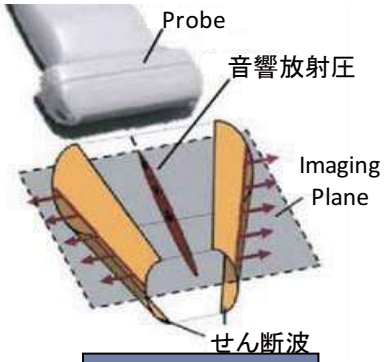
椎　名　　毅
京都大学 大学院医学研究科 人間健康科学系専攻
同志社大学超音波医研究センター

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

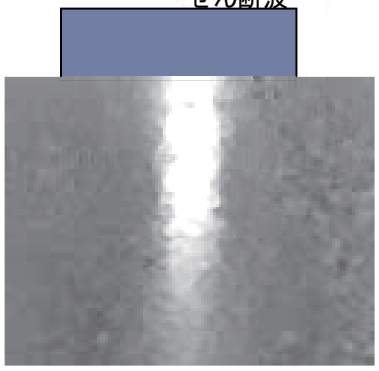
背景：Shear Wave Elastography



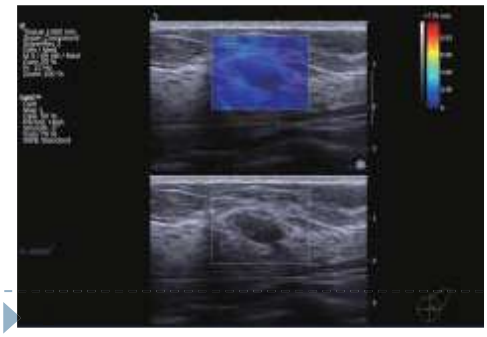
音響放射圧(Acoustic Radiation Force, ARF)
によって生成されたせん断波の伝搬速度(C_S)
からヤング率(E)が求められる

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

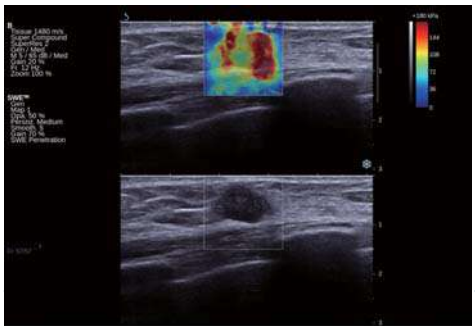
☞ せん断波速度(C_S)の推定法が重要なポイント



良性腫瘍



乳がん腫瘍



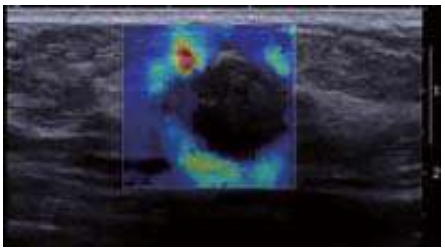
背景　Shear waveの反射、屈折の影響

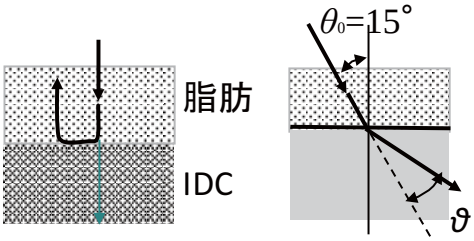
・縦波の音速は、軟組織では、1500　m/s　前後（1450～1600）であるが、shear wave　（横波）では、組織間で　1～10　m/s　と大きく異なる.

	SW音速* (m/s)	ヤング率* (kPa)
脂肪	1.04	3.25±0.91
乳腺	1.04	3.24±061
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ρ=1g/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

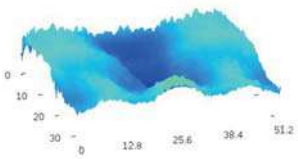
Shear waveの仮想集束による組織弾性評価法

ー多点で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

観測した剪断波
（粒子速度）

集束点

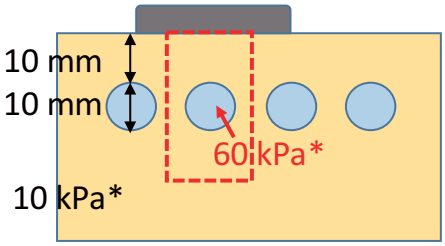


中心点へのTime-Reversal

- 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

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

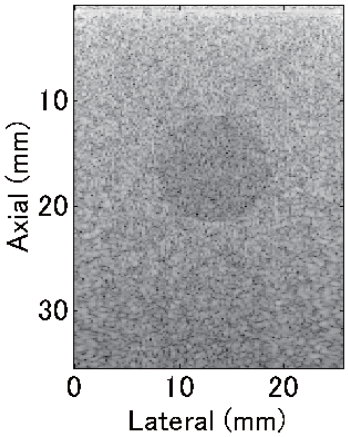
実験条件



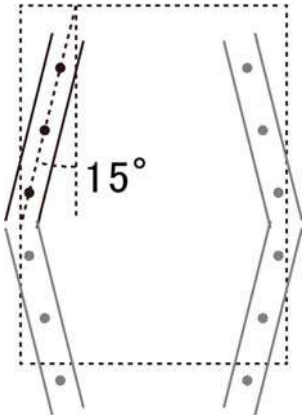
	Young's modulus
Inclusion	60 kPa*
BG	10 kPa*

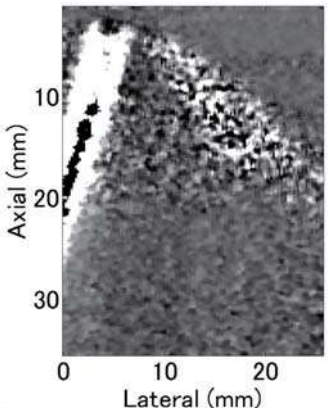
*Given by manufacturer

Bmode



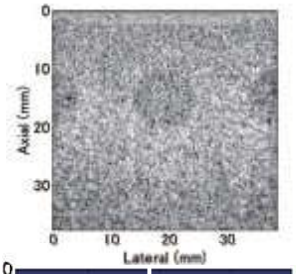
Pushing points





7

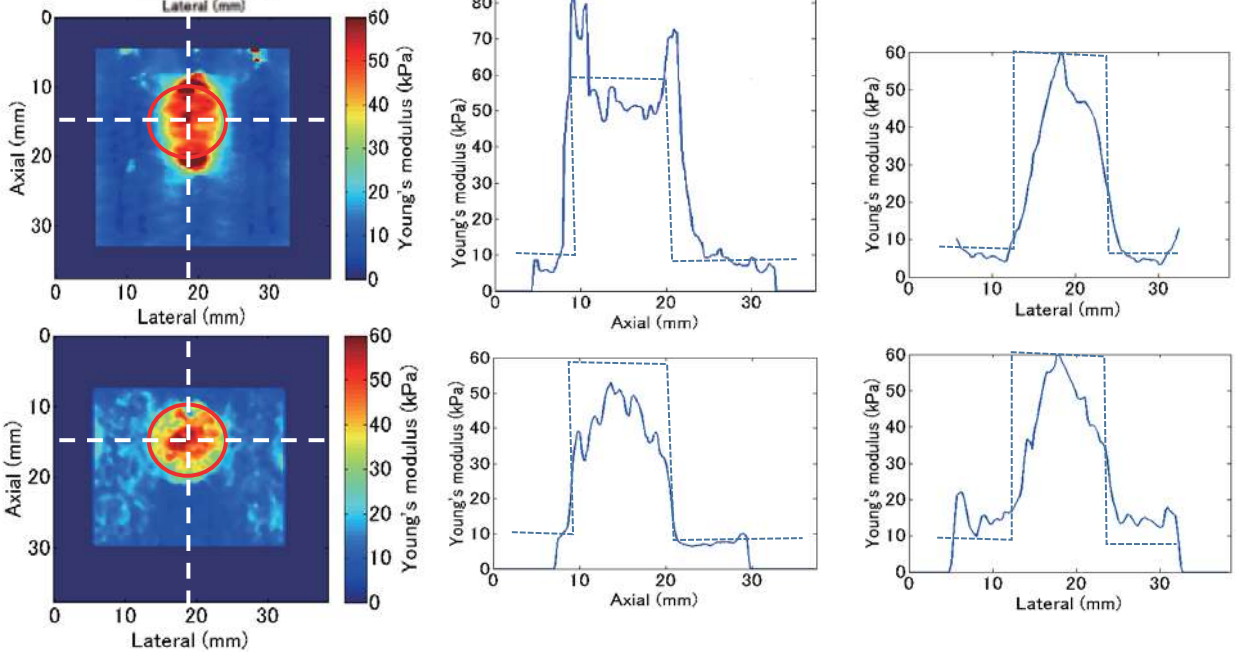
伝搬方向を仮定しないShear waveの速度推定法



	Inclusion	BG
Given (kPa)	60	10

従来手法

提案手法



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

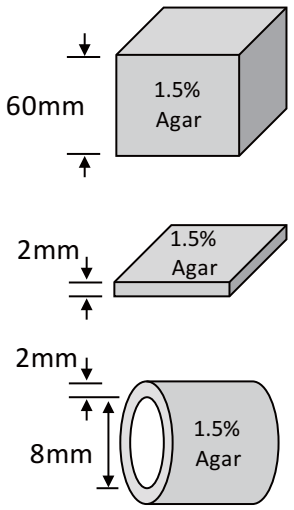
Shear wave を用いた軟組織の硬さ計測の精度向上と診断応用に関する研究

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

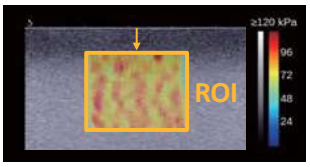
背景：媒質の形状による通常SWE法の結果

- **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）

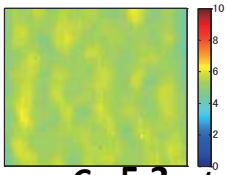
＜ 同じ硬さの寒天ファントム ＞



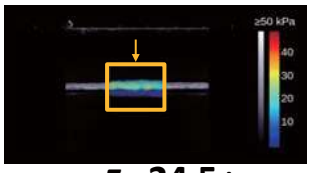
＜ 通常SWE結果 ＞　＜ ROIにおけるC_S ＞



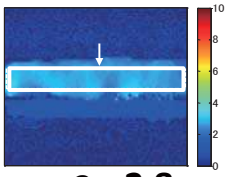
mean E = 84.9 kPa



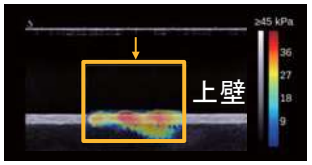
mean C_S= 5.3 m/s



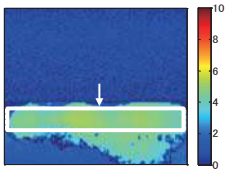
mean E = 24.5 kPa



mean C_S = 2.8 m/s



mean E = 62.8 kPa



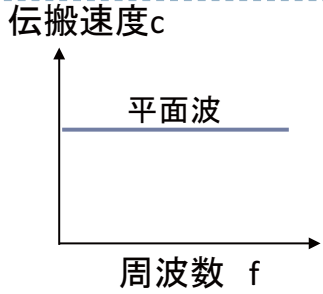
mean C_S = 4.5 m/s

円管状媒質での波形伝搬モデルの導入の必要性

〇無限大で均質な媒質内での、せん断波の平面波伝搬

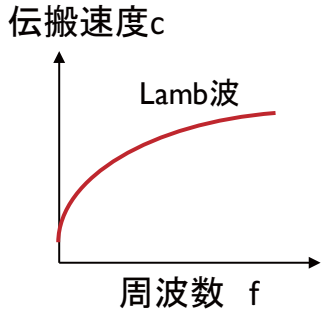
平面波 ⇒ 速度は周波数によらない

（粘性がない場合）

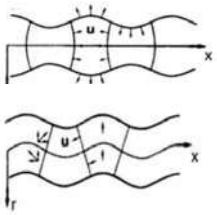


〇薄板状の媒質では、せん断波がガイド波として伝搬する

Lamb波の伝搬 ⇒ 速度分散を生じる



Lamb波モデル



対称モード

反対称モード

〇円筒状媒質を伝わるガイド波が定式化されていない

⇒ 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

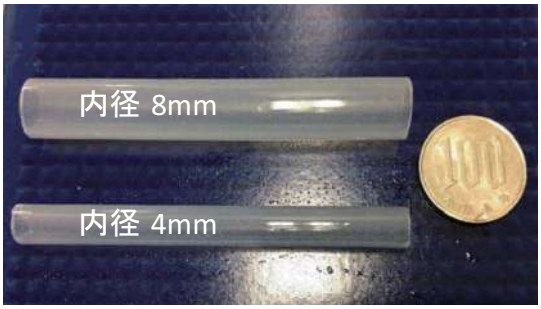
② 漏れLamb波を用い円管状媒質のC_SやEの高精度な推定法を提案

— 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

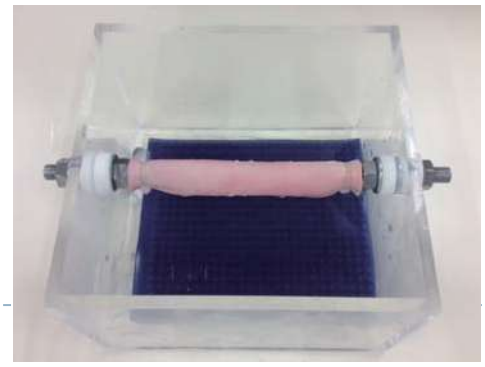


寒天濃度	厚み	内径
1.5%　柔	2 mm	4 mm
2%　硬		8 mm

(バルクファントム)
寒天1.5%は　Cs= 5.3m/s,
寒天2%は　Cs = 7.3m/s)

豚大動脈を用いたEx Vivo実験

周囲組織
除去



結果：円管状ファントム：漏れLamb波モデルでの推定

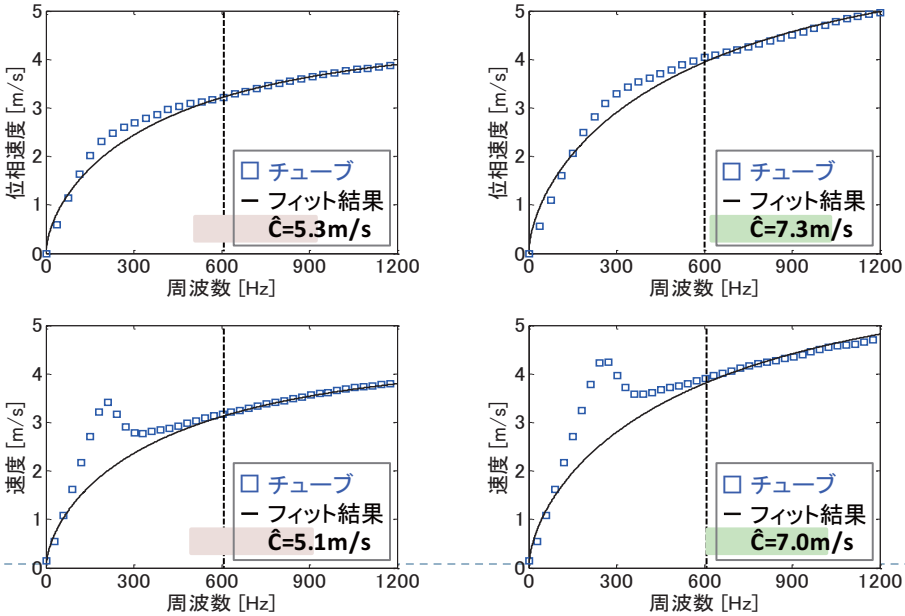
漏れLamb波と600Hz以上でカーブ・フィッティング

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±0.23	7.3±0.54

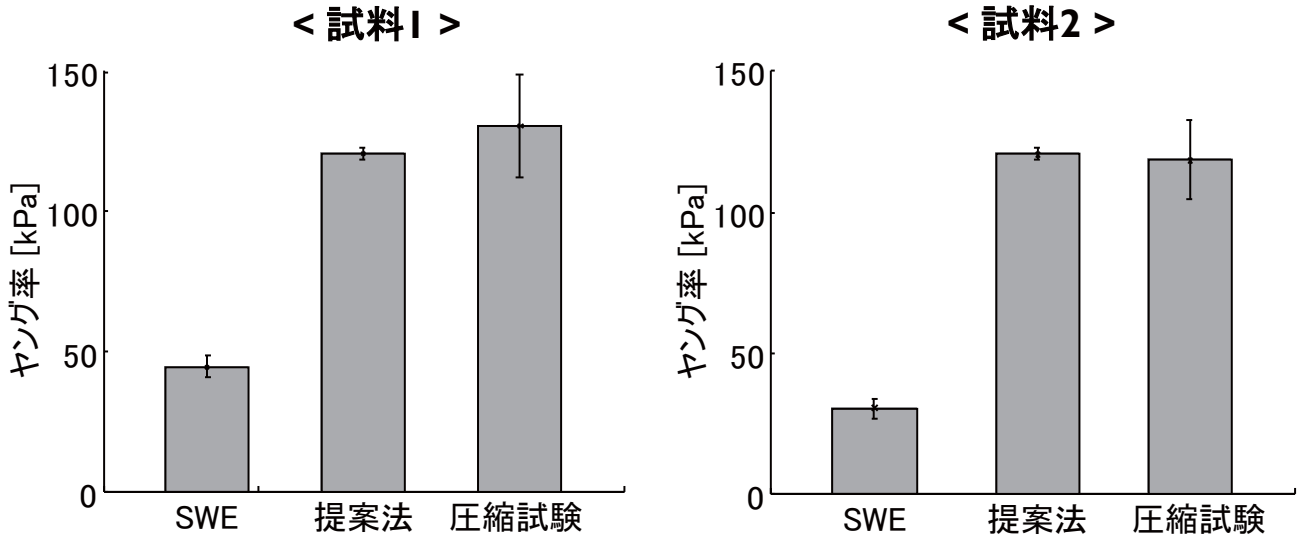
＜ 寒天1.5% 柔 ＞ ⟷ ＜ 寒天2% 硬 ＞

＜ 内径=8mm ＞ ⟷ ＜ 内径=4mm ＞



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



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　μs (K. Nightingale, et al., 2003),
  - 280-320　μs (B.J. Fahey, et al., 2004)
  - 100~200 μs　（SSI）
  - cf.　通常の超音波診断装置のパルス幅：　～1μs

- 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　⇒ 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
  - 時間方向にエネルギーを分散

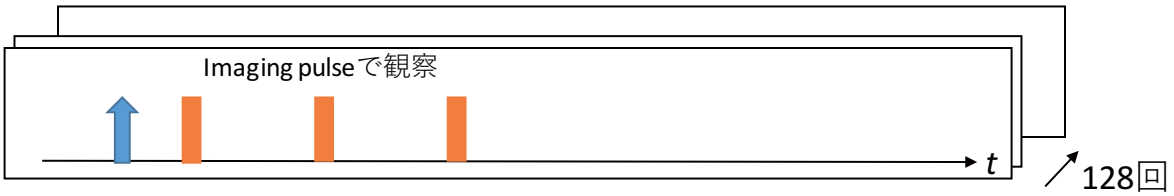
  ⇒ より安全な、低振幅push pulseでも、高SNで、高速な計測を実現

  - 直交符号を用いることで、複数箇所での同時加算

  ⇒ 広領域での高速な画像化

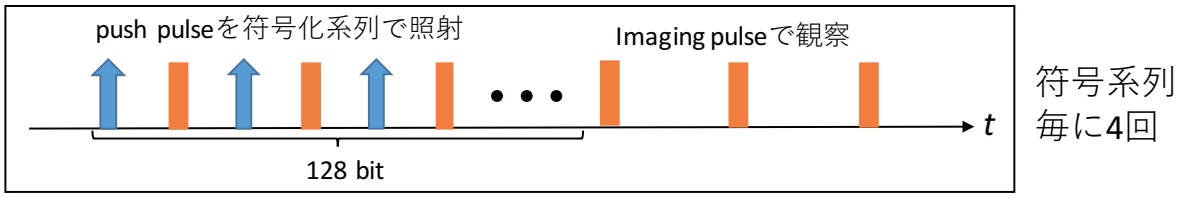
Push pulse符号化による計測時間の短縮

- 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)

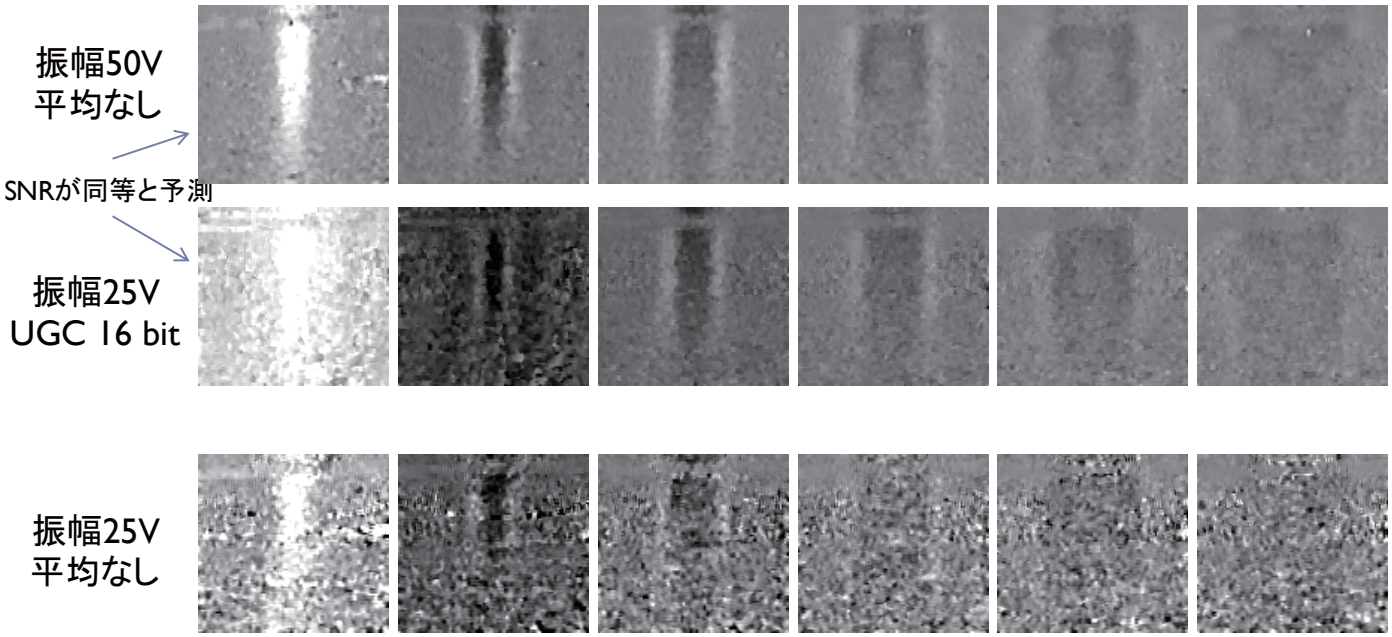


計測時間：0.28 sec

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

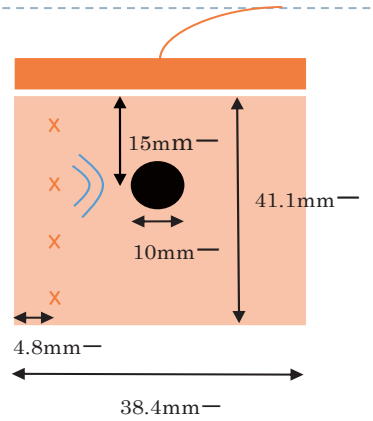
Push pulse復号化結果：低振幅加振での比較

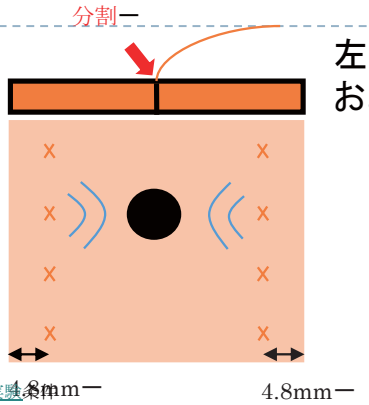
(push 50V←→25V, 150 μs, Frame Rate 1 kHz)



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）





左右同時
および分割照射

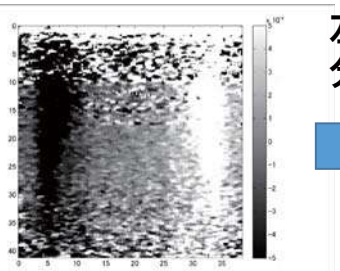
表１　実験

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	12.8μs

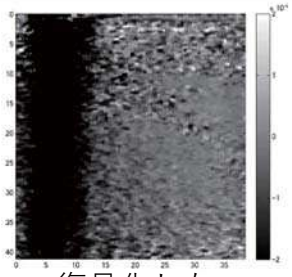
同時照射法の検証（粒子速度の動画）

※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



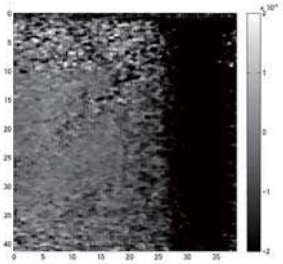
32bit 直交GC
同時照射

左右
分離



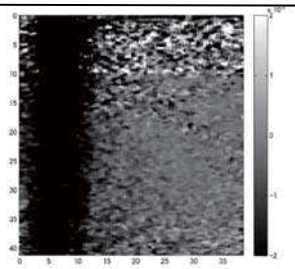
復号化した
左照射成分

＋

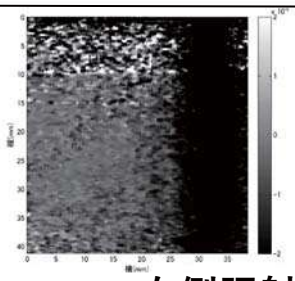


復号化した
右照射成分

左右の単独**照射**



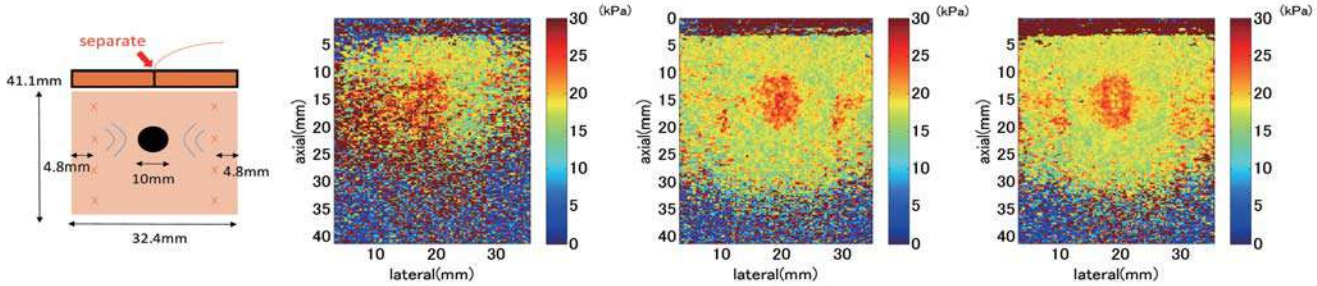
32bit GC **左側照射**



32bit GC **右側照射**

☞　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



(a)腫瘍ファントム　(b)単一照射　(c)同時照射法　(d)32回加算平均法

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，同時照査により，1／10に時間短縮ができている

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，高速化が可能なことを検証できた

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型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ールの確立をあげた．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ールの確立，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[1, 2]，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 の撮像時間の長さに起因するもので，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 arrhythmogenetic 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 skeltal 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. Taniguch,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９１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９１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９１回学術集会, 2018.6

[4] 谷健太朗，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，谷健太朗，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オミクス解析”，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: γ-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”,40th 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，清水冠太朗，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

[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，渡邉翔太郎，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，渡邉翔太郎，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] 渡邉翔太郎，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.

国際学会 計 55 件 内招待講演 5 件

[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 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)

[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 bonewith 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 incancellous 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 会学術集会 (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 ー骨の異方性の影響ー”, 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, “海綿骨中の髄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] 西村惰馬, 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, ギヨームハイアット, 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 －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

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３０KHｚ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，ディ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・組み合わせた実験を行われています。 (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，今後に大いに期待できる。 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。 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―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―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，今後の展開に来たいできる。
	テーマ３	A	「医用超音波工学」におけるブレークスル―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―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でき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じる。
	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態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し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 push pulse 照射法は、shear wave elastography 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 push pulse 照射法は、shear wave elastography のより素早い画像化に直結するアイディアであり、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ィ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ィ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ィ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膵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応用できる
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が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	温度に注目しあ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います。
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います。 (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います。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：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います。 (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います。
	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―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るとなおよい。
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る

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しれます。
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５０００万円の支出に対して、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っ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ことが中心になり、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と思います。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、３０ｋHz を用いる理由を明確にした方が良いと思います。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。さらに当初計画にように、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と思います。（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と思います。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ける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-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）が出そろうことを期待します
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	若手のはっぴょ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る
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	従来の考え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，学術論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，学術論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	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ことが中心になる．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．
テーマ２	A	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．
テーマ３	A	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を，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．
テーマ４	A	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発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―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．
総合評価	A	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	学外参加者と連携を強化しながら，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，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がと思います。
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います
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います。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，上記っと同様，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います。

	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		やや不適当	成果の評価が「おおむね順調」など具体性にかけ，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，自己評価を確実に行い，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	適当	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、斬新なアイディ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が期待される。
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 Ultrasond 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 年度の中間報告として、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の研究員として、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 irradiationgenerates compound action potentials in the cochlear nerves

Matsui Suguru, Kohta I. Kobayasi, and Hiroshi Riquimarouxand (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，渡邉 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，清水冠太朗，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1)，窪田倫子1)，香川幸大1)，吉川祐子1)，渡辺好章1)，剣持貴弘1)，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

【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 1)　高野わかな 1)　新田尚隆 2)　石黒保直 3)　笹沼英紀 3)　谷口信行 3)
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)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 [1)]，吉田憲司 [1,2)]，剣持貴弘 [1)]，吉川研一 [1)]，吉川祐子 [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[1)]，吉田憲司[1,2)]，殿山泰弘[3)]，池川雅哉[1)]，廣瀬まゆみ[1)]，秋山いわき[1)]，渡辺好章[1)]
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　谷健太朗　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 [1)]，坂和直幸 [1)]，Michel Pohl1,[2)]，平井都始子 [3)]，渡辺好章 [1)]，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)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 [1)]，藤岡亮輔 [1)]，秋山いわき [1)]，近藤健吾 [2)]，山川誠 [2)]，椎名毅 [1,2)]
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 [1,2)]，眞野功 [2)]，水野勝紀 [3)]，柳谷隆彦 [4)]，高柳真司 [2)]，
松川真美 [1,2)]
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 [1)]，松川真美 [1)]，長谷芳樹 [1,2)]
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 [1,2)]　眞野功 [3)]　松川真美 [1,2)]
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[1)]，川崎 聡士[1)]，藤田 晃史[2)]，三幡 輝久[2)]，長谷川 彰彦[3)]，根尾 昌志[3)]，松川 真美[1)]
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[1)], Naoki Ogawa[1)], Yuko Yoshikawa[2)], Toshiaki Mori[3)], Tadayuki Imanaka[2)], Yoshiaki Watanabe[1)], Kenichi Yoshikawa[1)]
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 －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－　・・・・・・・・・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[1)]，西村ジュン[1)]，香川幸大[1)]，田畑拓[1)]，吉田憲司[2)]，小山大介[1)]，渡辺好章[1)]，Krafft Marie Pierre[3)]
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[1)]，新田尚隆[2)]，石黒保直[3)]，笹沼英紀[3)]，谷口信行[3)]，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）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 －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－　・・・・・・・・２５

阪口裕暉[1)]，松本恵李那[1)]，吉田憲司[2)]，殿山泰弘[3)]，池川雅哉[4)]，廣瀬まゆみ[1)]，秋山いわき[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）千葉大学フロンティア医工学センター，
3）慶應義塾大学先導研・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[1)]，吉田憲司[2)]，剣持貴弘[1)]，吉川祐子[3)]，吉川研一[1)]，渡辺好章[1)]
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[1)]，安田光輝[1)]，新田尚隆[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）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－
・・・・・・・・・４３
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 ・・・・・・・・・４５

佐藤寛 1)，堀内彩瑛 1)，藤岡慧明 2)，渡辺好章 1,2)，飛龍志津子 1,2)，秋山いわき 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

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－ ・・・・・・・・・４７
長谷一磨 1)，角屋志美 1)，間井谷洋祐 1)，小林耕太 1,2)，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

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 ・・・・・・・・・４９
氏野友裕 1)，藤岡慧明 2)，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

⑱ Stimulating methods of pulsed infrared laser for creating intelligible speech perception
・・・・・・・・・５１
Yuta Tamai, Yuka Shinpo, Kensuke Horinouchi, Sizuko Hiryu and Kohta I. Kobayasi
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 ・・・・・５３
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
・・・・・・・・・５５
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」

㉑ 不均一な皮質骨中の超音波伝搬特性　・・・・・・・・・５７
高野幸樹[1)]，松川真美[1)]，長谷芳樹[2)]
1) 同志社大学，2) 神戸市立工業高等専門学校

㉒ 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

㉓ 超音波照射による軟骨中の誘発電位の検討　・・・・・・・・・６１
森駿貴[1)]，松川沙弥果[1)]，高柳真司[2)]，松川真美[1)]
1) 同志社大学，2) 名古屋工業大学

㉔ 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」
〇剣持貴弘[1]・吉川研一[1]
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」
〇吉田憲司[1]・髙野 わかな[2]・松本 恵李那[2]・阪口 裕暉[2]・古屋 元秀[2]・高山 法也[3]・利府 数馬[3]・笹沼 英紀[3]・谷口 信行[3]・池川雅哉[2]・廣瀬まゆみ[2]・渡辺好章[2]・秋山 いわき[2]
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」
〇秋山いわき[1]・辻本祐加子[1]・稲垣拳[1]・新井慎平[1]・新田尚隆[2]・平井都始子[3]
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」
〇飛龍 志津子[1]・小林 耕太[1]
１）同志社大学超音波医科学研究センター
----------１７

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－」
〇松川真美[1]・長谷芳樹[2]・細川篤[3]
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
----------２５
「Shear wave Elastography における符号化 push pulse 照射法」
椎名 毅[1,2]・近藤 健悟[1,2]・浪田 健[1,2]・山川 誠[1,2]
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
----------３１
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[†]　吉川　研一[†]

†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:　†tkenmots@mail.doshisha.ac.jp, †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，超音波パルスを照射した場合の 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 [1,2], 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 [3]．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，コメット・アッセイ法 [4,5] とγ-H2AX の蛍光免疫染色法 [6]が代表的なもとして上げられるが，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 [7,8]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＜n＞を定量的に求めた [1-4]．

$$\langle n \rangle = \frac{\langle L_0 \rangle}{\langle L \rangle} - 1 \qquad (1)$$

ここで，＜L_0＞は照射前の DNA の平均長，＜L＞は照射後の DNA の平均長である．

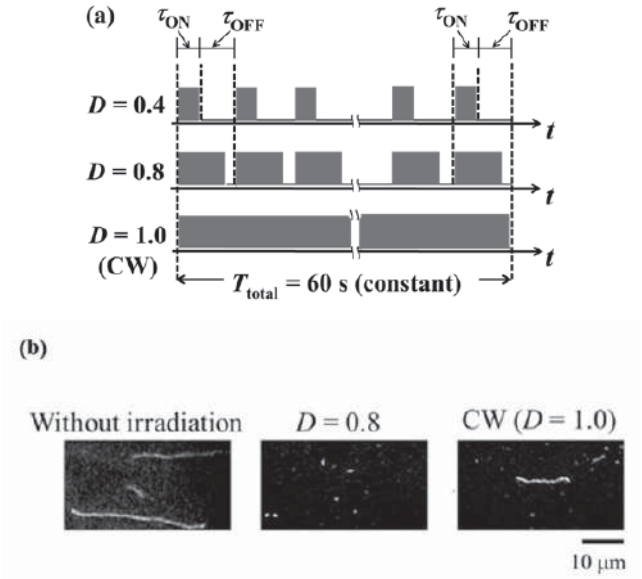


図 1 (a) 照射時間一定の場合の超音波照射方式．(b) 蛍光顕微鏡による DNA 一分子計測像 [3]．

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 [3]．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 $D=\tau_{ON}/(\tau_{ON}+\tau_{OFF})$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えた．

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 二重切断回数の照射率依存性を示す [3]．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が示された．

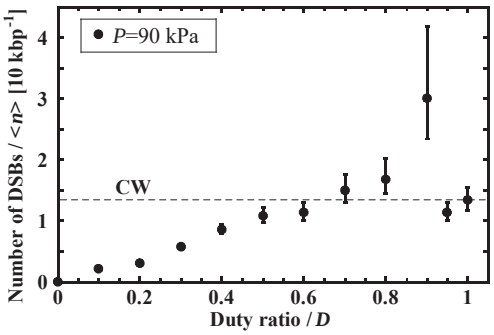


図 2 超音波照射による DNA 二重鎖切断の照射率依存性 [3]（振動数 30 KHz，音圧 90 kPa）．D=1.0 は連続波（CW）を示す．

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 [3]．図 3(a)に示されるように，パルス回数 N_p は$N_P = T_{total}/\tau_T$で定義され，T_{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（τ_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．

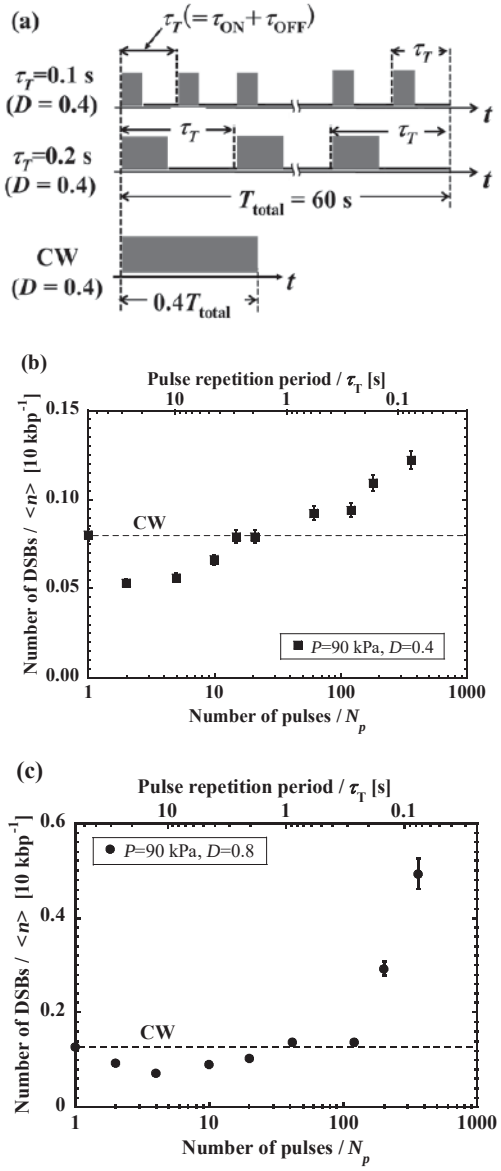


図 3 (a) 照射エネルギー一定の場合の超音波照射方式．(b) 超音波照射による DNA 二重鎖切断の照射率依存性（照射率 0.4 の場合）．(c) 照射率 0.8 の場合 [3]．N_p=1 は連続波（CW）を意味する．

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 [1-3]，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λ DNA (48 kbp)を使用した.

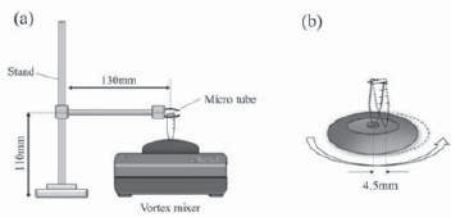


図 4 (a) 実験装置（Vortex ミキサー）(b) Vortex ミキサーのミキシングによる機械刺激.

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.

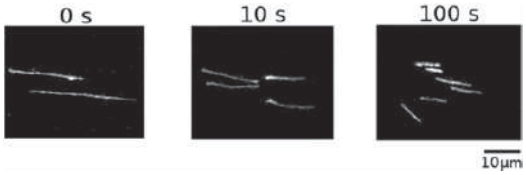


図 5 Vortex のミキシングによる DNA 二重鎖切断の蛍光顕微鏡による一分子計測像（菊池，野瀬らの研究結果．論文未発表）.

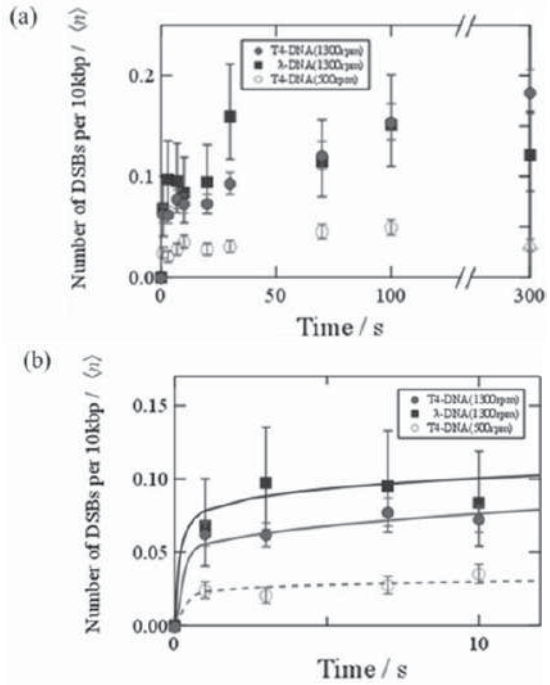


図 6 (a) Vortex ミキシングによる DNA 二重鎖切断の時間依存性. (b) 開始 10 秒までの時間依存性（菊池，野瀬らの研究結果．論文未発表）.

図 6(a)に, Vortex のミキシングによる T4 DNA とλ 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λ DNA では，ミキシング前の DNA 長で, 3 倍程度の T4 DNA の方が長いが，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 [1-3]．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.

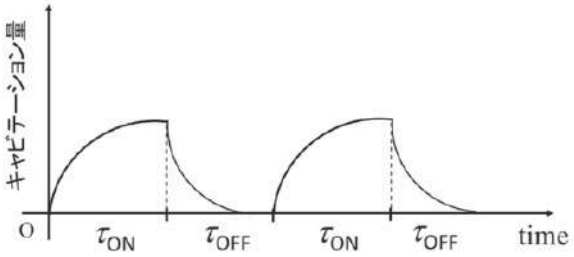


図 7 パルス照射におけるキャビテーション減少モデル.

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（τ_{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（τ_{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[3)].

$$\log_{10}\langle n\rangle = 0.2\log_{10}N_P + C + 0.3\ /\ N_P^{\beta} \qquad (2)$$

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，β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 $\tau_T = 0.1\,s$ 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（τ_{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．

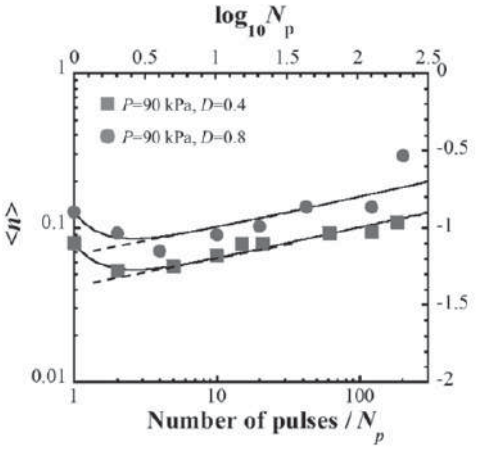


図 8　DNA 二重鎖切断に関するパルス回数依存性の実験データと数理モデルの比較．$N_P = 1$ は連続波を意味する．

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[3)].

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ω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．

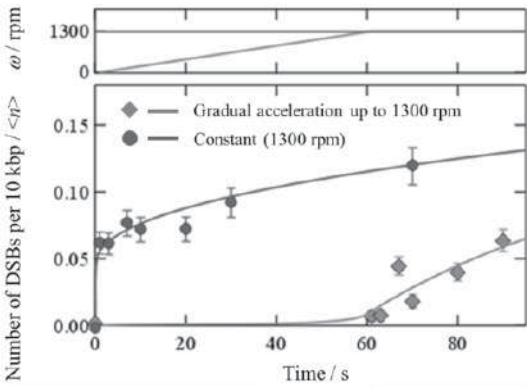


図 9　Vortex のミキシングによる DNA 二重鎖切断（回転速度ωを 60 秒かけて 1300 rpm にした場合）．（菊池，野瀬らの研究結果．論文未発表）．

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† 髙野 わかな‡ 松本 恵李那‡ 阪口 裕暉‡ 古屋 元秀‡ 高山 法也†‡
利府 数馬†‡ 笹沼 英紀†‡ 谷口 信行†‡ 池川雅哉‡ 廣瀬まゆみ‡ 渡辺好章‡ 秋山 いわき‡
†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
‡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
†‡自治医科大学 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

E-mail: †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 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．

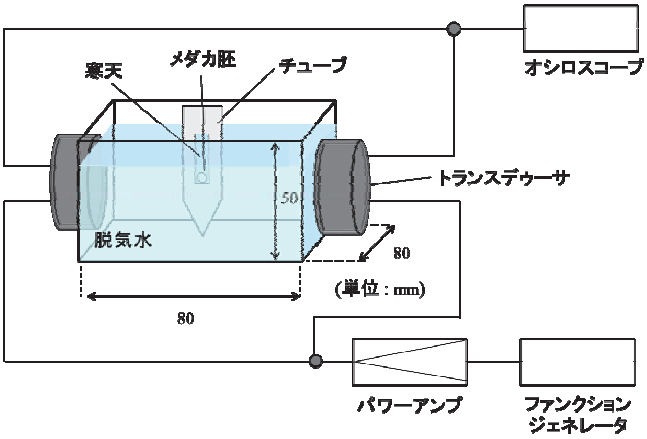


図1. 超音波照射システム

超音波照射系の実験セル（80×80×50 mm^3）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 GoteAnti-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 [1] 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

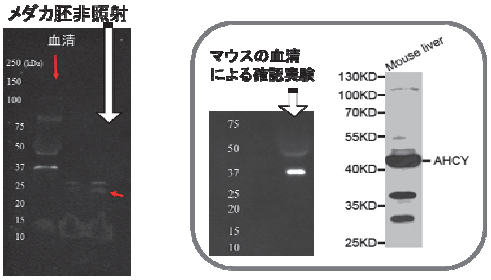


図 2．メダカ胚への反応性

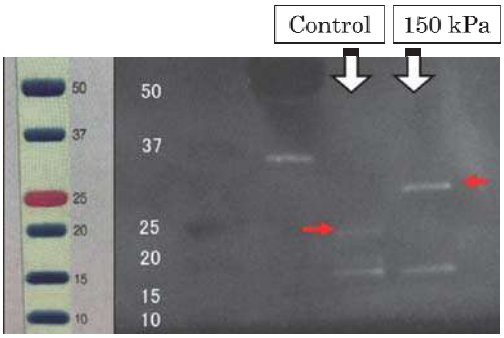


図 3．非照射と超音波照射の比較

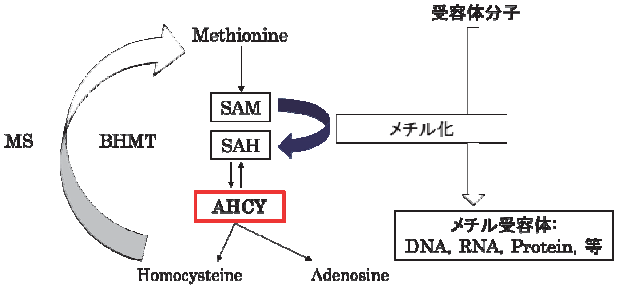


図 4．メチオニン代謝

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)2）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プルームと呼び，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．

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).

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 μm 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 μm，測定範囲 250~900 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．

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 C24 trihydroxy bile acid および C27 trihydroxy bile acid であると予測された（図 5 参照）．C24 trihydroxy bile acid と C27 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

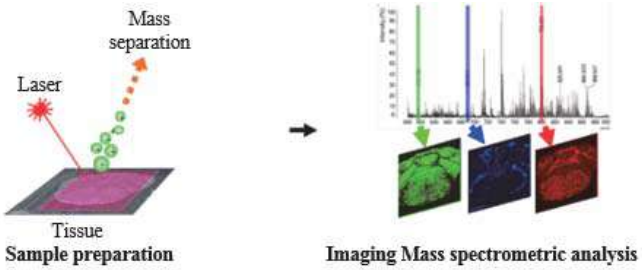


図 5　イメージング質量分析法の概念

図 6　メダカ(hi-medaka).

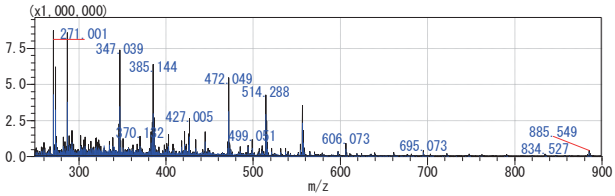
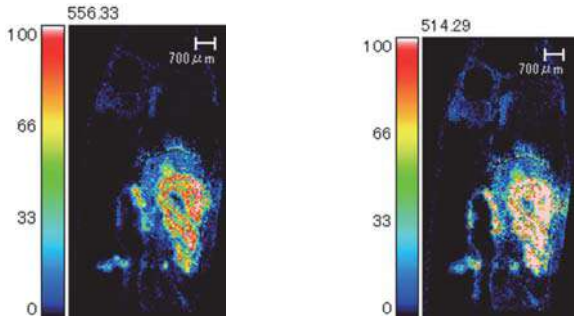


図 7　メダカの質量スペクトル

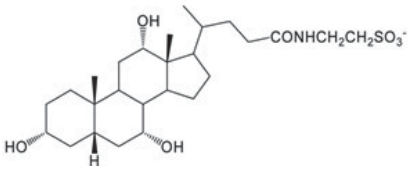
表 1 確認された代謝物

No	m/z	Formula	Identified
1	505.98	$C_{10}H_{16}N_2O_{15}P_3$	ATP
2	426.02	$C_{10}H_{15}N_5O_{10}P_2$	ADP
3	346.05	$C_{10}H_{14}N_5O_7P$	AMP
4	482.96	$C_9H_{15}N_2O_{15}P_3$	UTP
5	402.99	$C_9H_{14}N_2O_{12}P_2$	UDP
6	323.03	$C_9H_{13}N_2O_9P$	UMP
7	565.04	$C_{15}H_{24}N_2O_{17}P_2$	UDP-glucose
8	606.07	$C_{17}H_{27}N_3O_{17}P_2$	UDP-HexNAc
9	514	$C_{26}H_{44}NO_7S$	C_{24} bile acid
10	556	$C_{29}H_{50}NO_7S$	C_{27} bile acid

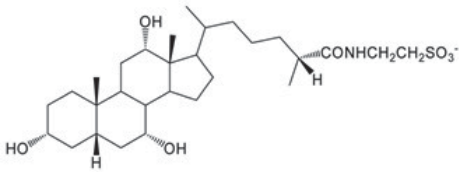


(a)C_{24} bile acid　　(b)C_{27} bile acid

図 8 メダカにおける胆汁酸の二次元分布



(a) C_{24} trihydroxy bile acid



(b) C_{27} 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生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 $I_{spta.3} \leq 720$ mW/cm^2 かつ MI ≤ 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 [4,5]．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．

$$I_{spta} = \frac{1}{T}\int_T i(t)dt$$

$$= \frac{1}{T}\int_T \frac{p^2(t)}{\rho c}dt \quad [\mathrm{mW/cm^2}] \qquad (1)$$

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，ρ 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 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 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．

$$\mathrm{MI} = \frac{p_{r,\alpha}(z_{sp})}{\sqrt{f_c}} \qquad (2)$$

f_c はパルス波の中心周波数[MHz]，$p_{\gamma,\alpha}$ 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．

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．

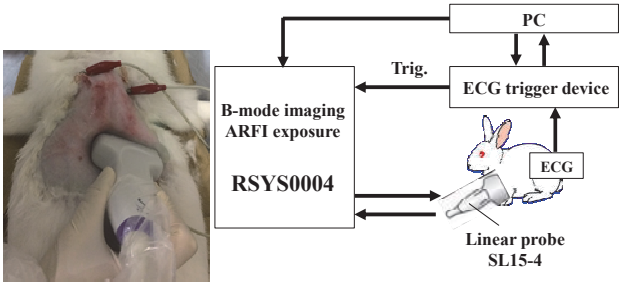


図 10 超音波照射システム

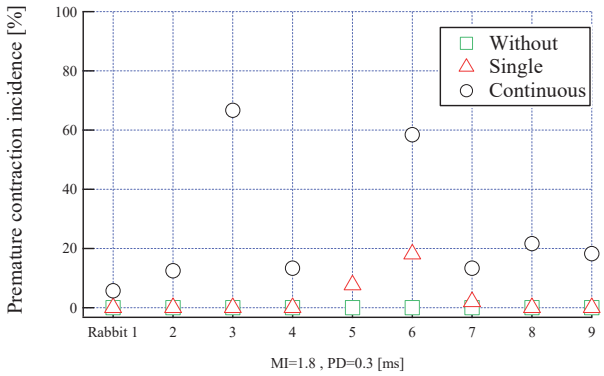


図 11 Sonazoid®投与による期外収縮

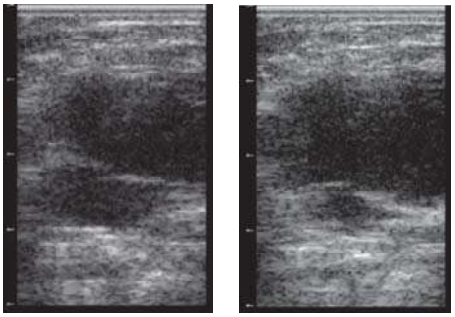


図 12 ウサギ心臓の B-mode 画像．

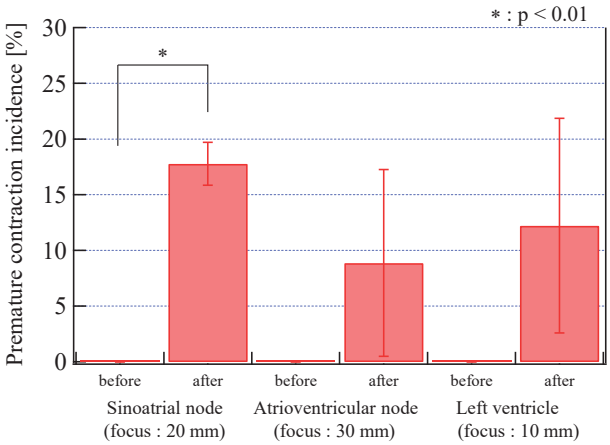


図 13 超音波照射部位と期外収縮頻度の関係．

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 of ultrasound contrast agents. Ultrasound in Medicine & Biology 2007;33:173-4.

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† 辻本 祐加子† 稲垣 拳† 新井 慎平†
新田 尚隆†1) 平井 都始子†2)

†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: †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[1]．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[2]．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 Δc/c は生体熱輸送方程式を用いると，次式で与えられる[3]．

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

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α，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．

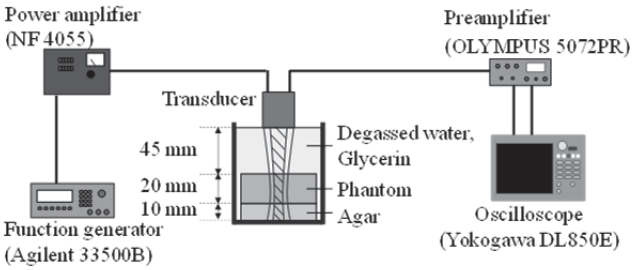


図１ 実験システム

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 μs 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^3	減衰係数 Np/cm	体積熱容量 J/cm^3/℃
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れる必要がある．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．

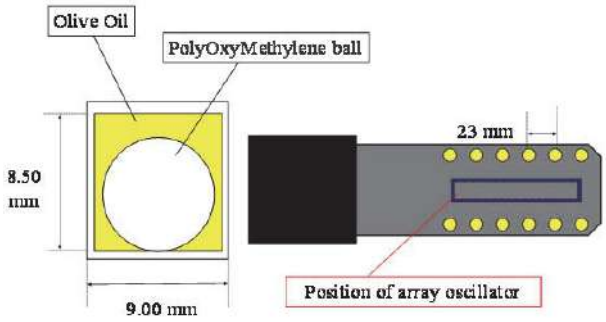


図２　超音波プローブと MRI マーカー

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気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．

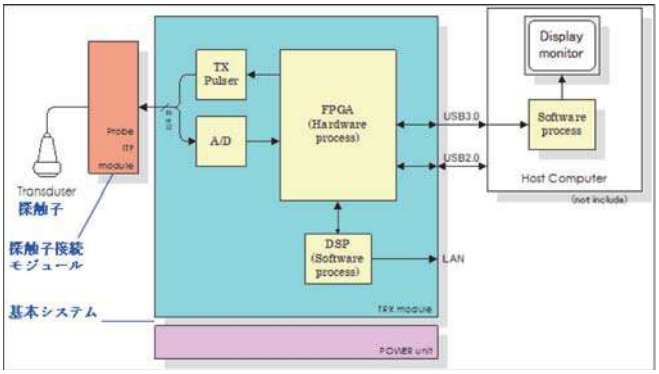


図３　超音波エコーRF データ取得装置

表３　イメージング装置の仕様

プローブインターフェース [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 Δc/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	0.27×10^{-3}	-2.4×10^{-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℃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/℃	-3.1 m/s/℃
温度上昇値	0.33 ℃	1.1 ℃

（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，1.6m/s/℃であった．

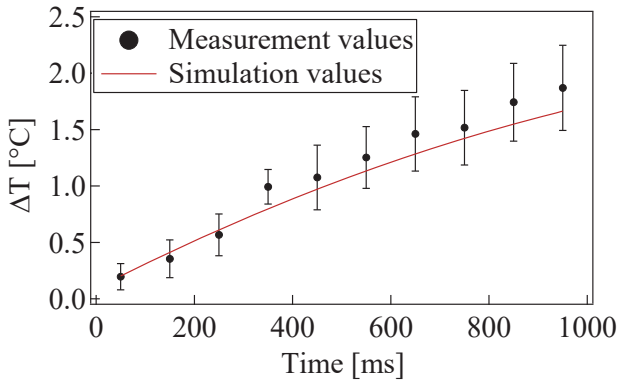


図４　超音波加温による TMM の温度上昇曲線

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[4)]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 $\frac{2\alpha I}{c(x)C_v}$
豚筋肉組織	0.27×10^{-3}	10.5 W/cm^2	2.3 x 10^{-3} ℃/m	2.0 x 10^{-3} ℃/m
豚脂肪組織	-3.1×10^{-3}	14.2 W/cm^2	7.7 x 10^{-3} ℃/m	6.5 x 10^{-3} ℃/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

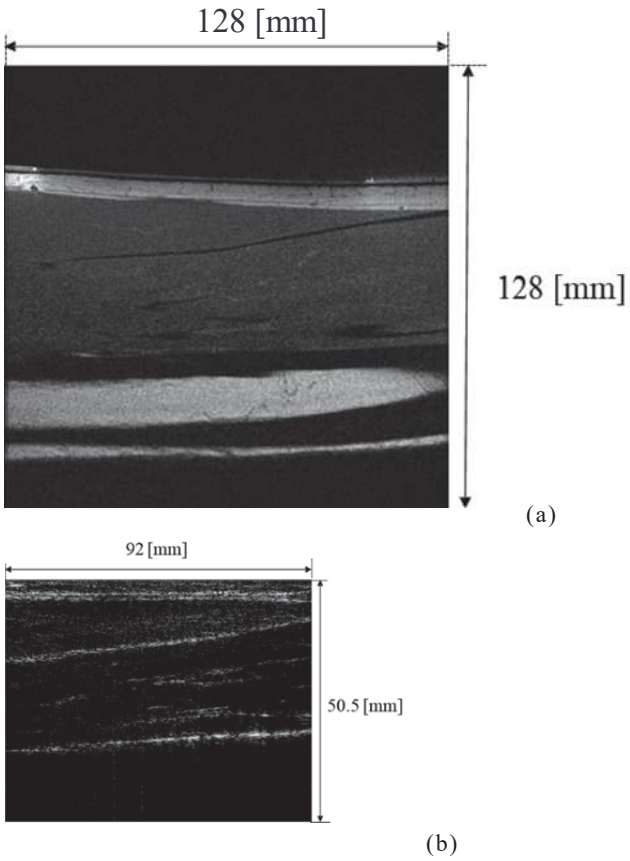


図５下腿部の MRI 画像(a)と超音波エコー画像(b)

（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 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 1410m/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

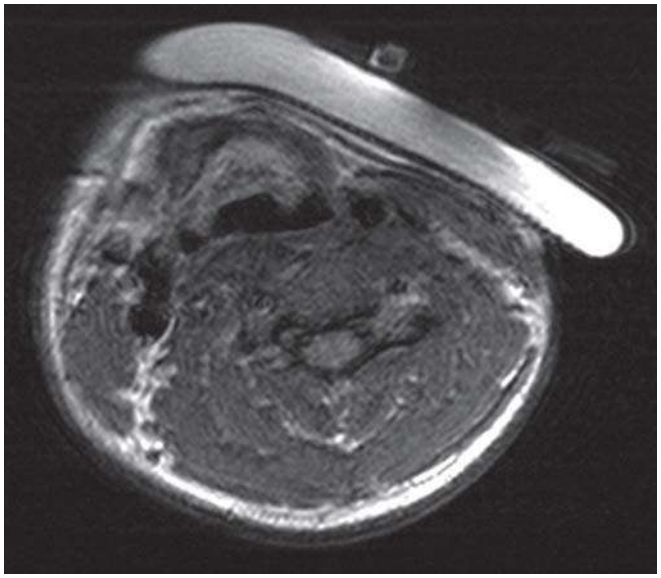


図６　ヒト頸部の MRI 画像

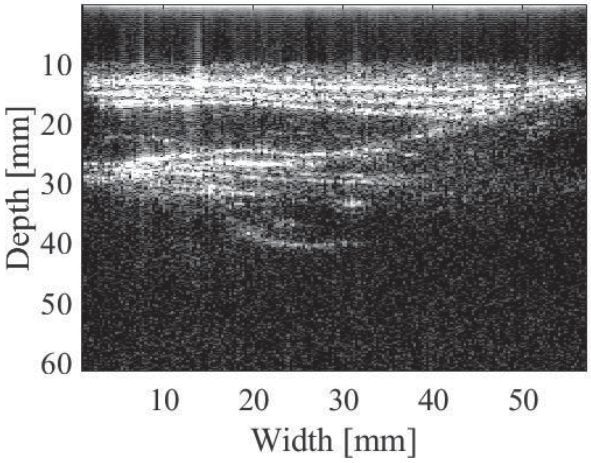


図７　従来手法による超音波エコー画像（音速分布の補正なし）

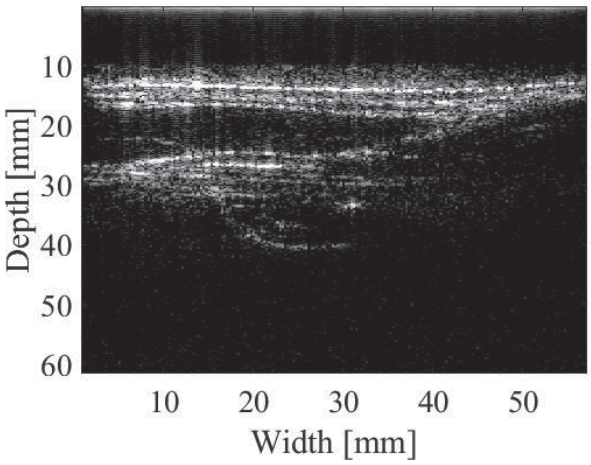


図８　音速分布による補正を行った超音波エコー画像

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 [5]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[1]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」[1]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[2]．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．

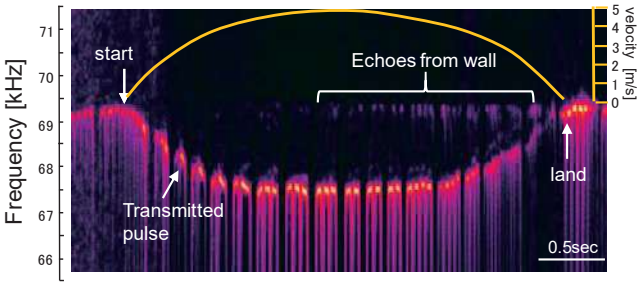


図 1 コウモリのドプラシフト補償行動．飛行中，コウモリは送信する超音波の周波数を飛行速度に応じて低下させ，受け取るエコーの周波数を一定に保つ

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[3]．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．

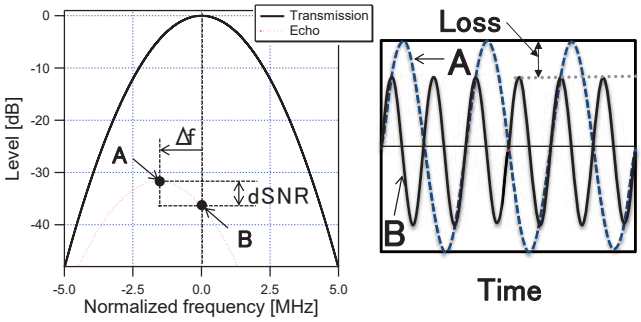


図 2 周波数依存減衰による伝搬エコーの周波数特性の例（左）．中心周波数の低域シフトにより AD 変換時に SNR が低下する（右）

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プラ計測手法の提案及び検証を進めてきた[4]．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，コウモリと同じドプ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プラ周波数の計測を行ったところ，ドプラ・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[5]．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．

2.2. FM 信号を用いたドプラ周波数の計測

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，ドプ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プ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，fc = 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プラ周波数は 4.2×10^2 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．

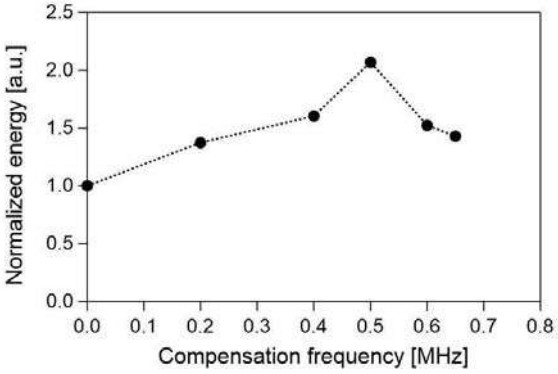


図 3　FM 信号使用時における周波数補償量とエコー音圧の関係

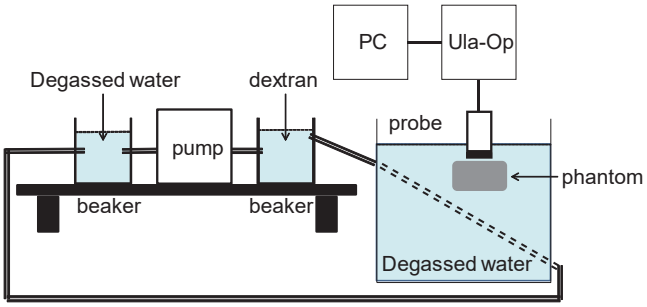


図 4 模擬血管を用いたドプラ周波数計測の実験系

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 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．

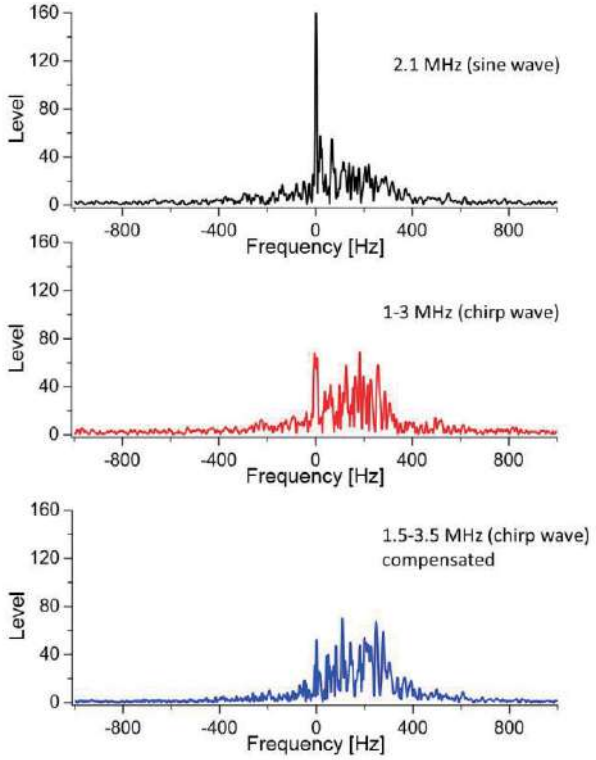


図 5　模擬血管からのドプラ・スペクトラム

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．

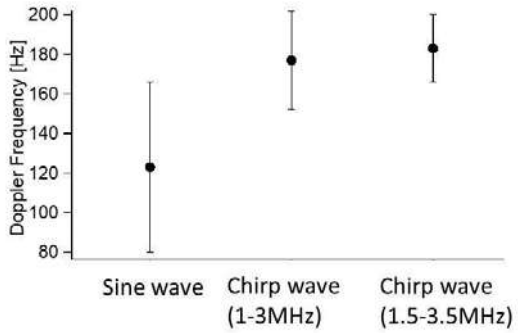


図 6　平均ドプラ周波数の変化

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[4]．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．

表 1 平均ドプラ周波数

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

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[6]，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．

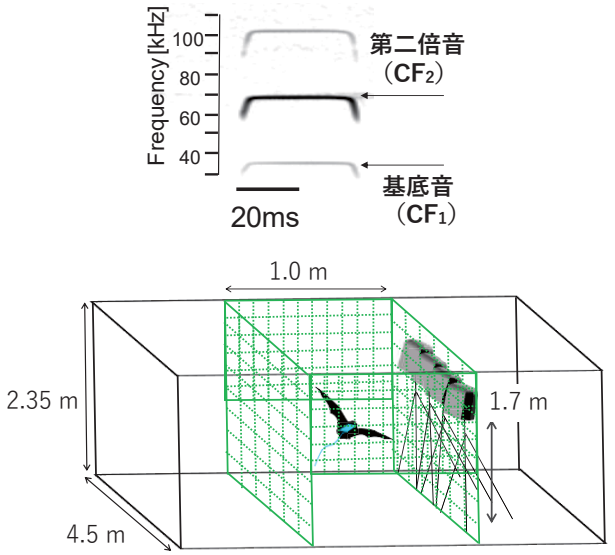


図 7　ニホンキクガシラコウモリの超音波（上）及び妨害音提示実験環境（下）

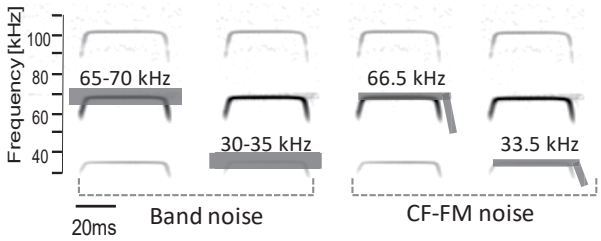


図 8　妨害音の種類

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 長が短くなることがわかる．妨害音との時間的な重畳を回避するためと考えられる．

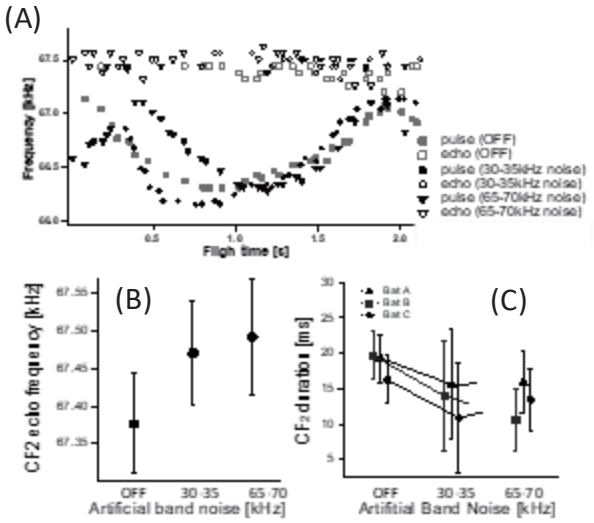


図 9　帯域制限ノイズ呈示時のコウモリの超音波パルスの周波数とエコーの周波数の時系列グラフ（A），エコー周波数の平均値（B），CF 長の平均値（C）

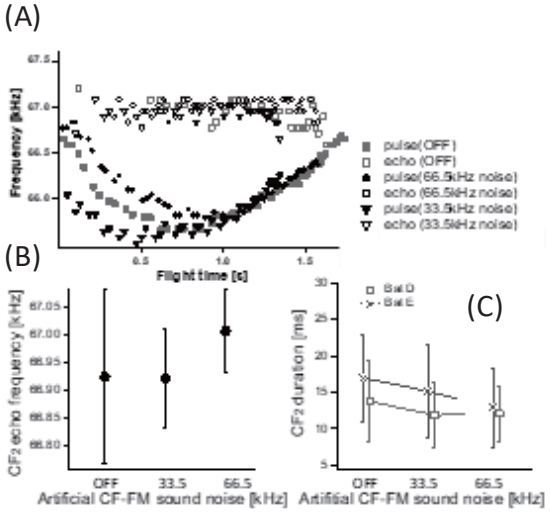


図 10　CF-FM 型妨害音提示におけるコウモリの超音波パルスの周波数とエコーの周波数の時系列グラフ(A)，エコー周波数の平均値(B)，CF 長の平均値(C)

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

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．

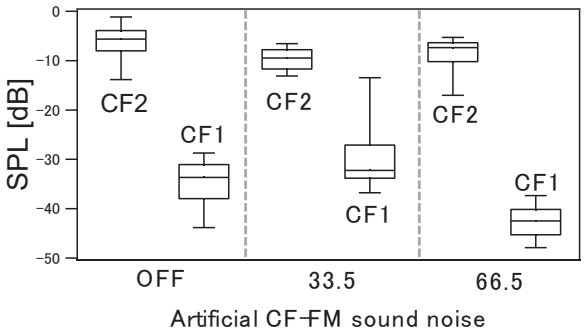


図 11　基底音と第２倍音成分の音圧の変化

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[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 ΔTF と定義したところ, ΔTF は単独飛行時の 0.6 ± 0.6 kHz から，複数個体飛行時には 1.2 ± 0.6 kHz に有意に増加した（図 12, Tukey’s HSD test, $P < 0.05$）．

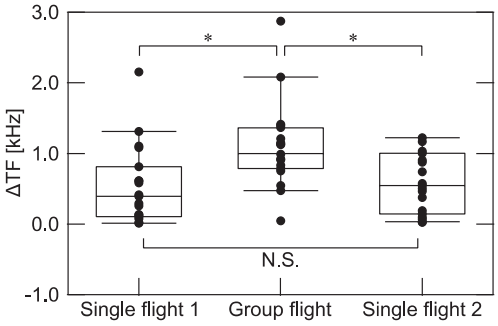


図 12　群飛行中の各個体の TF 差

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．

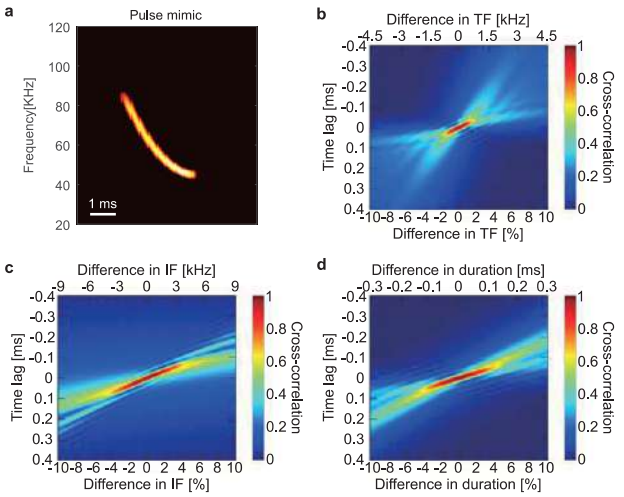


図 13　信号間の類似度評価．(a)コウモリの FM 信号を模擬した信号．(b-d)相互相関による信号の類似度評価．TF: terminal frequency, IF: initial frequency, duration:パルス長

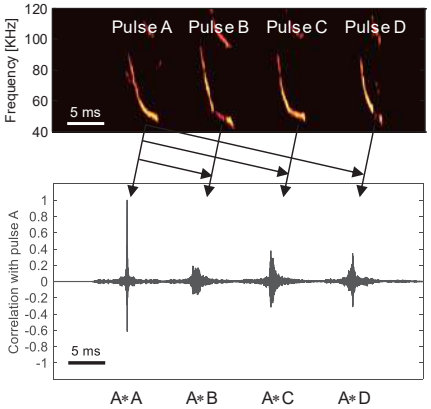


図 14　グループ飛行中のコウモリの超音波と相互相関波形

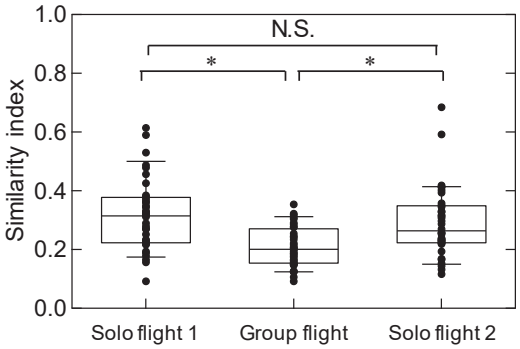


図 15　各個体間の超音波の類似度評価．コウモリの超音波の個体間類似度はグループ飛行中有意に低下．

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，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[†]，長谷芳樹[†‡]，細川篤[†⁑]

†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
‡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
⁑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: †mmatsuka@mail.doshisha.ac.jp, ‡nagatani@ultrasonics.jp, ⁑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 [1]．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 [2]．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 [3]．

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 [4-6]，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 月齢の健常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 [7]．

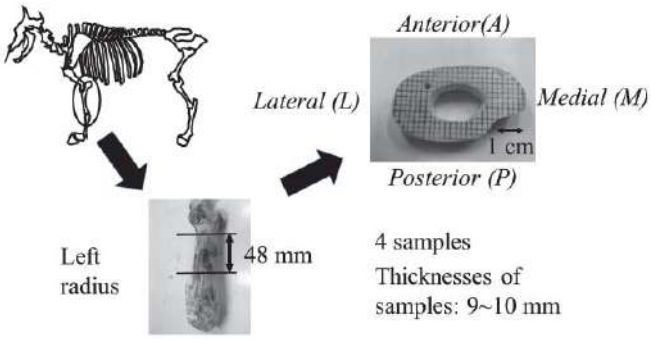


図 1　試料の作成方法

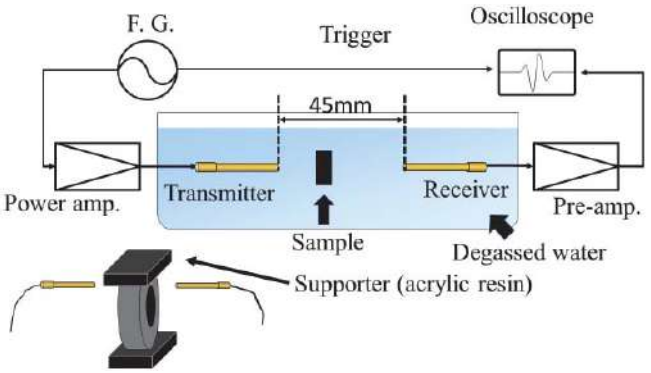


図 2　測定システムの概要.

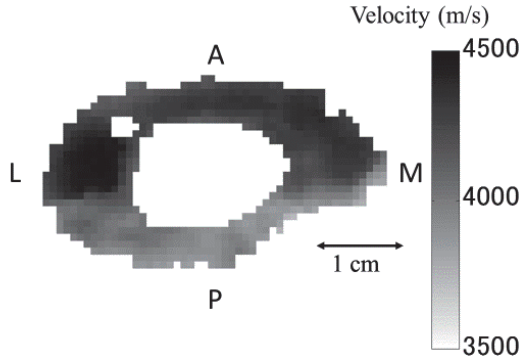


図 3　骨軸方向を伝搬する縦波超音波音速分布の例

実験で得られたデータと Yamato や Nakatsuji[8]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 μ 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 4000-4500m/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.

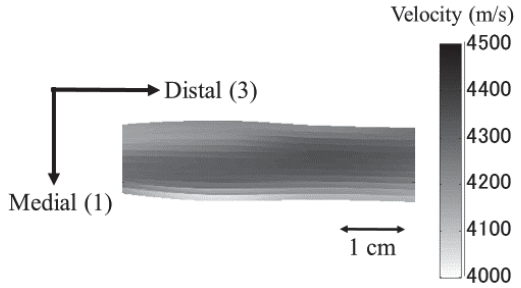


図 4 骨軸方向を伝搬する縦波超音波音速分布の例

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 [9-10]．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 μm，時間分解能は 3.2ns 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 MHz の sin 波一波にハニング窓をかけた波形を用いた.

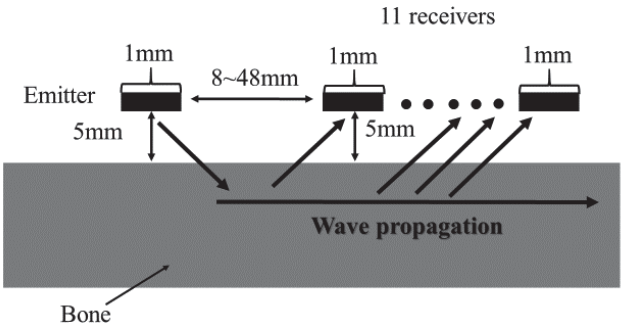


図 5　FDTD シミュレーションの設定.

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 44mm の位置での音波波形を図 7 に示す. 30 μ 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，用いた橈骨皮質骨では，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.

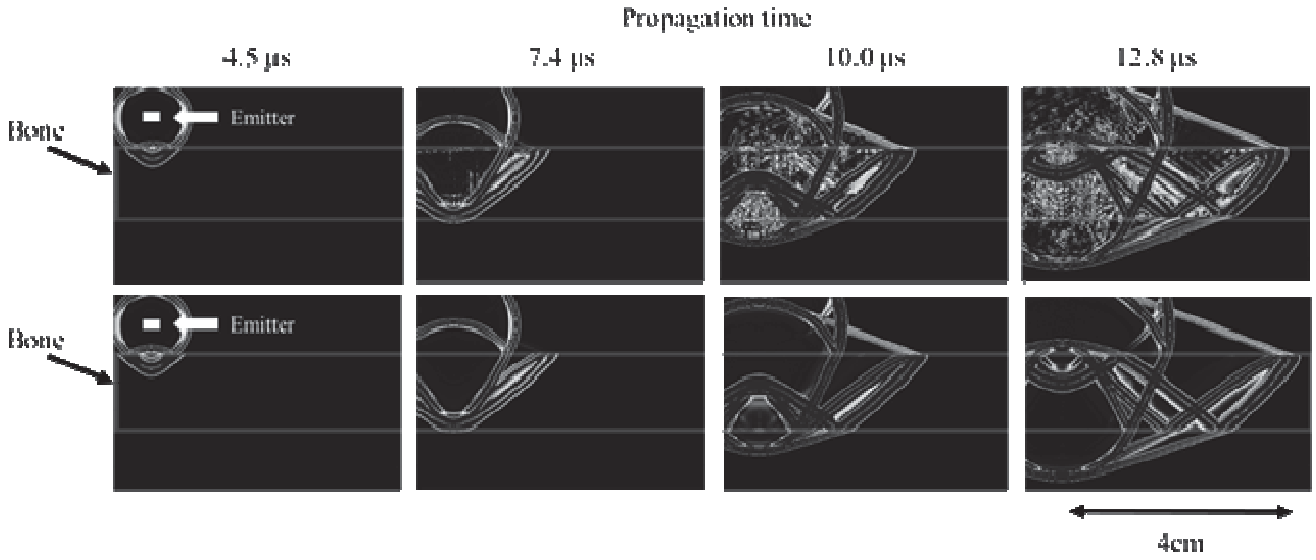


図 6　FDTD シミュレーションによる骨内超音波伝搬，上段　不均一モデル，下段　均一モデル．

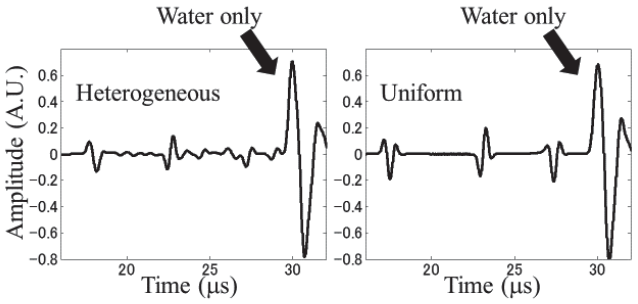


図 7 各モデルを伝搬した超音波波形

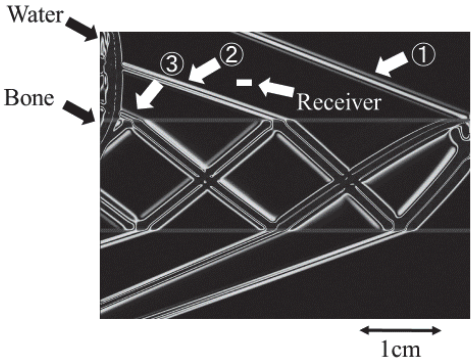


図 8　均一モデルを伝搬した超音波の波面
(伝搬時間 21.3μs).

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 [11]．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 [12-14]．

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，二つを組み合わせてヒト骨モデルを作成した．今回の実験ではヒト橈骨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橈骨モデルの試料 C の 3 種類を用いて実験を行った(図 9).

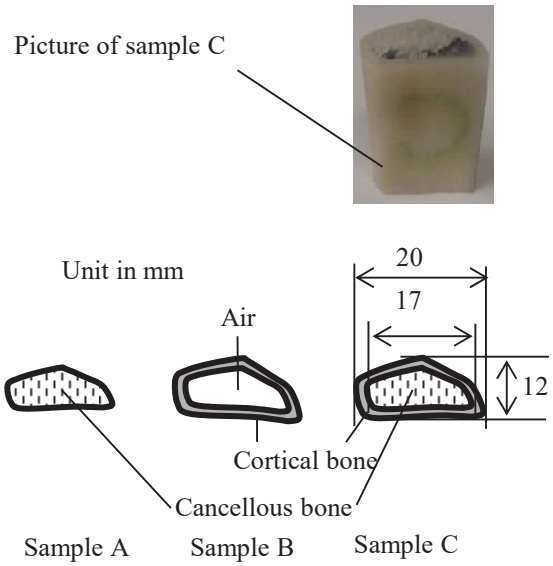


図 9　作成した試料概要.

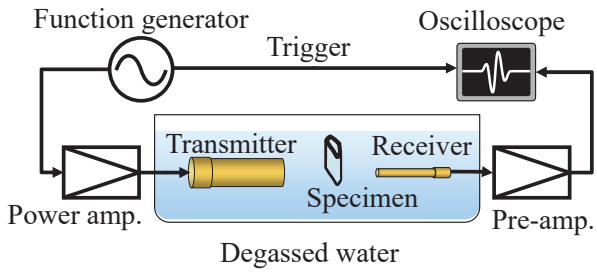


図 10　測定系概要

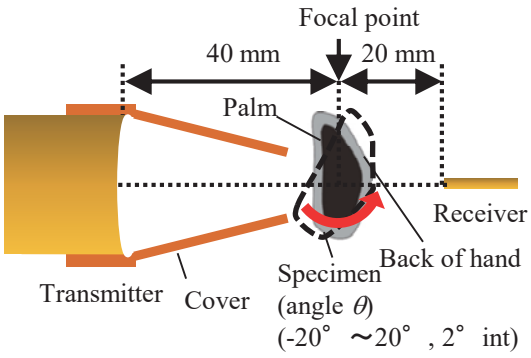


図 11 超音波送受波器と試料の設置

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±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° 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，ヒト橈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，

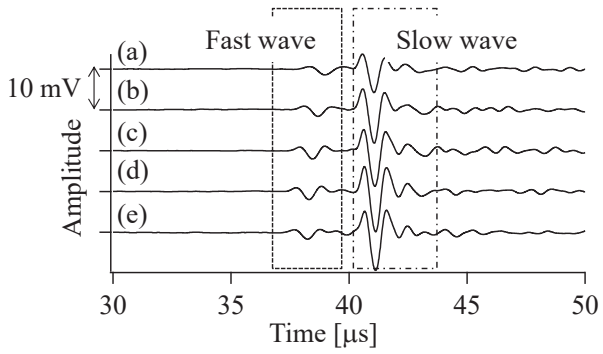


図 12 試料 A を透過した音波の観測波形．(a)-20° ，(b)-10° ，(c) 0° ，(d) 10° ，(e) 20° ．

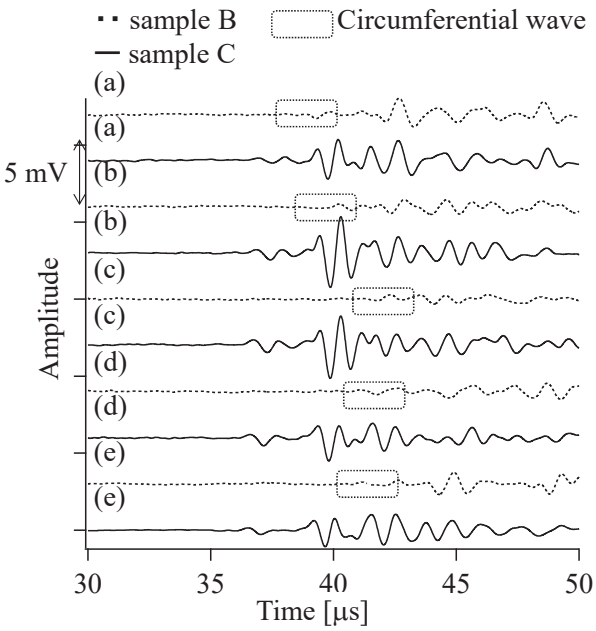


図 13 試料 B あるいは C を透過した音波の観測波形. (a)-20°, (b)-10°, (c) 0°, (d) 10°, (e) 20°.

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考えられる．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 [14]，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($3\times3\times3mm^3$)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 [16]．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

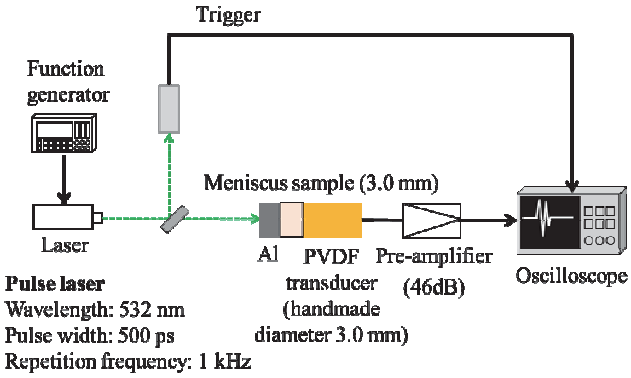


図 14 パルスレーザを用いた超音波音速測定システムの概要

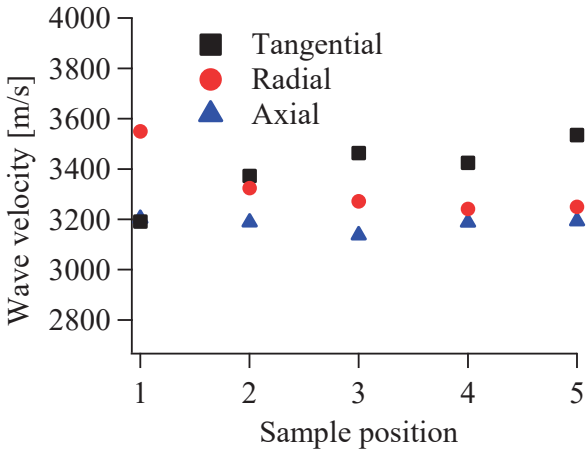


図 15 ウシ半月板内部の音速異方性

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 3.42×10^3m/s であった音速が，膨潤により 2.25 $\times10^3$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は多いが，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.Haguenauer, 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 micro-structure,” 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, Dortrecht 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[†‡]，近藤 健悟[†‡]，浪田 健[†‡]，山川 誠，[†‡]

†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

‡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: †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が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. 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[1,2]。

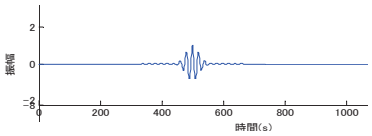
3. 符号化の計測時間と同時照射

従来の SWE 法の計測時間は，以下で表される。

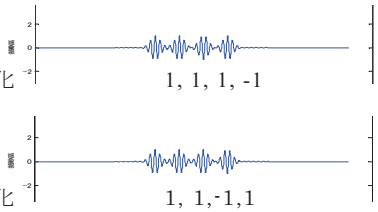
$$(1/\mathrm{PRF})\times(\text{撮像枚数}) \qquad (1)$$

これに対して符号化した SWE 法の計測時間は Golay

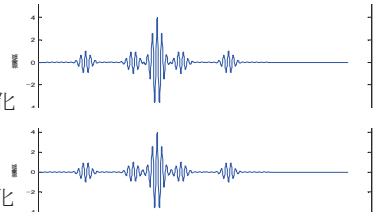
(a) 単一パルス波を送信時の受信信号



(b) A,B 系列でパルス波を送信時の受診信号



(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

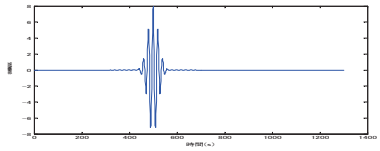


図 1 符号 A,B を用いた縦波の符号化

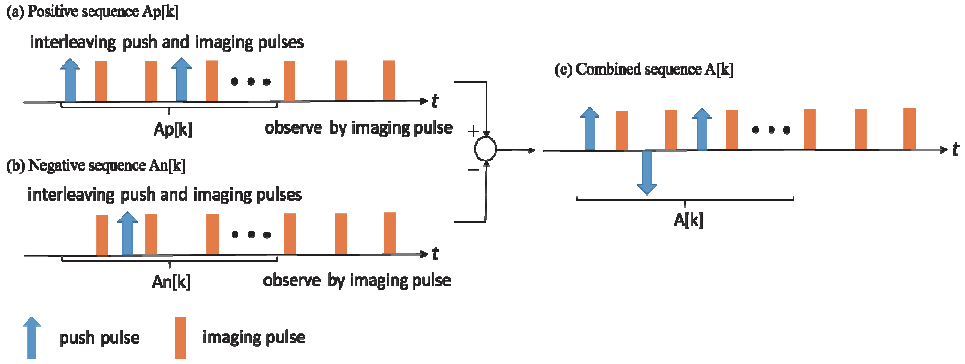


図 2　符号化 push pulse と imaging pulse の照射

Code(GC)を例とすると，次のようになる。

$$(1/\mathrm{PRF})\times\{(\text{撮像枚数})+(\text{符号長})-1\}\times 4 \quad (2)$$

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｛(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√N 倍となり同程度の SNR の向上が見込まれる。

N=128, PRF=2500Hz, 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)×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，複数箇所で 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

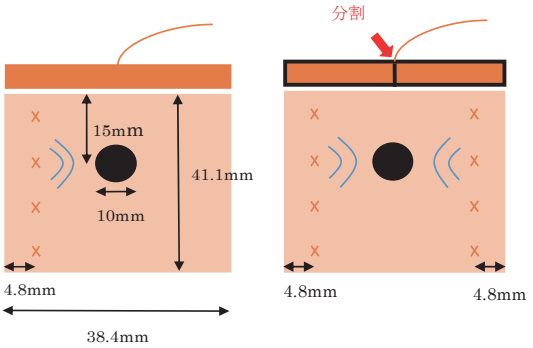
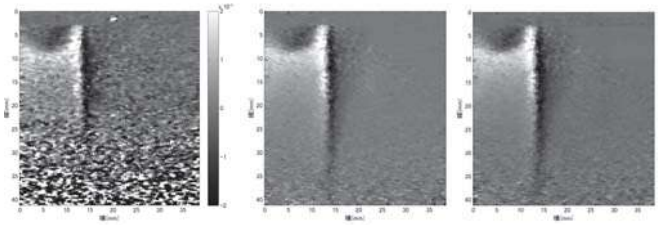


図 3　ファントム実験

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	12.8μs



(a)　(b)　(c)

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

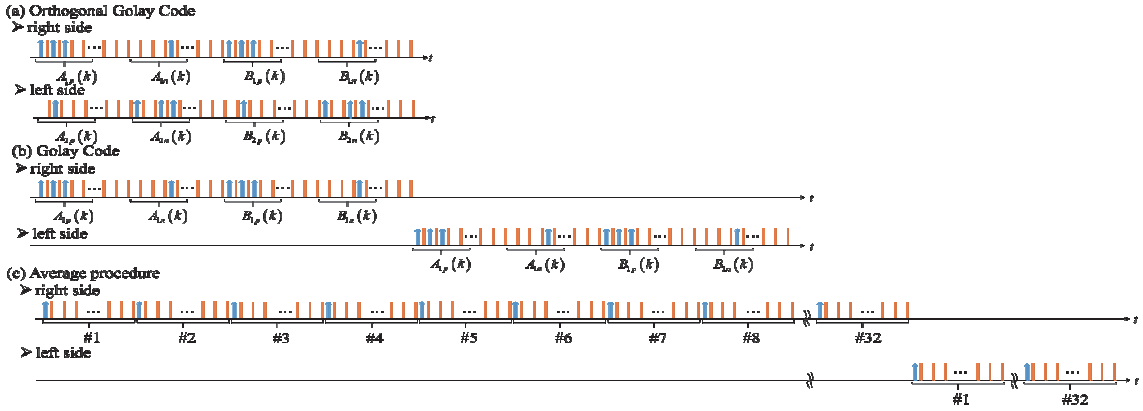


図５　符号化法および加算平均法における計測シーケンス

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 [3)]

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ーを表 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，その伝搬する様子を観察した。

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 の比較をしやすくするため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 [4)]

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 の比較をしやすくするため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。

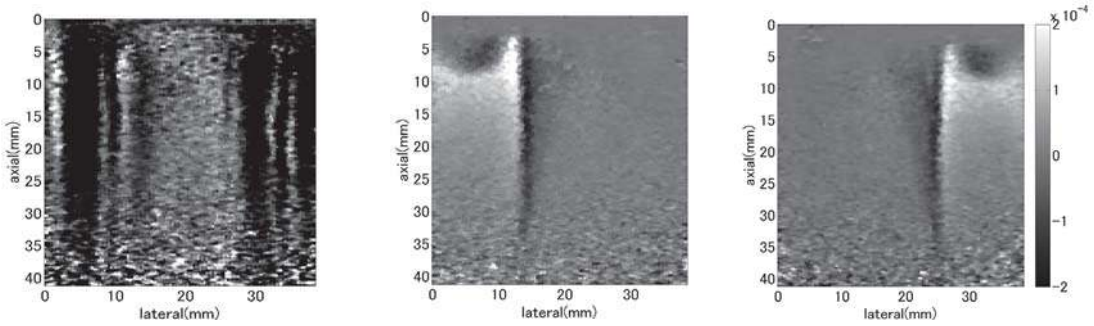
また、計測時間と SNR は表 2 に示すようになった。これから、同等の SNR のものとで、計測時間は，2 回に分けて符号化計測をした場合と比較して半分となり，32 回平均の場合と比較して約 10%と大幅に向上することが分かる。

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 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。

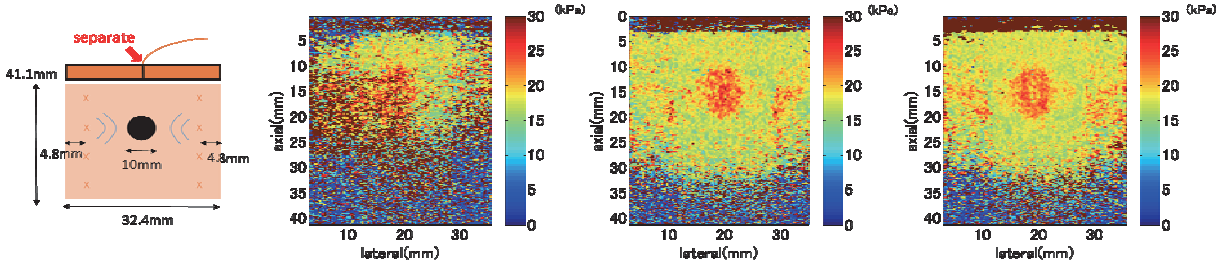
6. 結語

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



(a)符号化 push pulse による左右同時照射　(b)復号化された左側照射成分　(c)復号化された右側照射成分

図6　同時照射法における加算開始から 4ms 後の shear wave



(a)腫瘍ファントム　(b)単一照射　(c)同時照射法　(d)加算平均法

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。