

公益社団法人日本超音波医学会平成30年度超音波分子診断治療研究会抄録

代表：竹内真一（桐蔭横浜大学医用工学部臨床工学科）

幹事：内田武吉（産業技術総合研究所分析計測標準研究部門）

第1回

日時：平成30年8月4日（土）

会場：北海道大学 札幌キャンパス 大学院情報科学研究科棟(高層棟) 11階特別会議室(札幌市)

共催：日本超音波医学会・基礎技術研究会、同・超音波分子治療研究会、同・光超音波画像研究会、日本レーザー学会 光音響イメージング技術専門委員会、日本生体医工学会北海道支部との共同企画の為、「日本超音波医学会第2回基礎技術研究会 Vol. 2018 No.2」号に掲載されていますので、ご参照下さい。

第2回

日時：平成30年11月17日（土）

会場：東海大学交友会館（霞ヶ関ビル35階、東京都）

第17回日本超音波治療研究会との共催

1) 01-1 神経膠芽腫細胞のための超音波照射実験用音響窓付き付着細胞培養フラスコの作製と評価に関する検討

岩城咲乃(桐蔭横浜大学)、浅岡直樹(桐蔭横浜大学)、小野塚善文(精電舎電子工業株式会社)、西村裕之(桐蔭横浜大学)、竹内真一(桐蔭横浜大学)

近年、脳腫瘍治療に経頭蓋 HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) 治療装置が用いられている。この治療法には、低侵襲であること、放射線治療と異なり繰り返し治療が可能という利点がある。その一方で、加熱凝固、壊死させるためにネクロシスが発生し、周囲にある正常な脳組織に影響を与えてしまう可能性が考えられる。そこで我々は、超音波照射による脳腫瘍細胞のアポトーシス誘導を治療に利用しようと検討を行っている。将来的に、高密度焦点式超音波トランスデューサからの集束型超音波による脳腫瘍のアポトーシス治療を実現し

たいと考えている。しかし、超音波照射対象の脳腫瘍細胞を入れる容器に市販の細胞培養フラスコ（ポリスチレン製、超音波入射面の厚さ約 2 mm）を使用すると、フラスコの表面（固有音響インピーダンスが異なる境界面）で超音波エネルギーが反射し、細胞まで届かないという問題があった。更に、細胞全体に均一に超音波を照射するためには、フラスコの底面が超音波ビーム内に収まるようにする必要がある。そこで我々は独自に、付着細胞培養フラスコ兼超音波照射用音響窓付きフラスコを作製する必要性が出てきた。

本研究では、脳腫瘍細胞の一種である神経膠芽腫細胞株 YKG-1 (JCRB® Responsible BANK) を使用した。これまでの研究成果から、最も細胞接着性が高かった PET フィルム (Toray Industries, Inc. Lumirror® film, Thickness 25 μ m) を神経膠芽腫細胞のための超音波照射用音響窓付き付着細胞培養フラスコに使用する為、フラスコ本体に共材である PET を使用し超音波溶着（精電舎電子工業株式会社 Sonopet, Σ -620S/ Σ -P30S) によりフィルムとフラスコ本体の接合を行った。超音波溶接機の出力条件を設定し超音波溶着を行う際の最適条件を求め検討したので報告する。

さらに超音波溶接で作製した超音波照射用音響窓付き培養フラスコに対して当研究室製の超音波照射システムを用いて細胞に対する超音波照射時と同じ条件で耐久性実験を行ったので合わせて報告する。

2) 01-2 細胞培養容器が超音波の音場に及ぼす影響の数値シミュレーション-吸音材が超音波の音場に及ぼす影響-

浅岡直樹 (桐蔭横浜大学・院)、竹内真一 (桐蔭横浜大学)

細胞培養容器を用いて付着細胞である脳腫瘍細胞に対して音響強度をコントロールして超音

波照射を行いたい。しかし、培養容器内に空気層が存在していることにより、液面境界で超音波が反射してしまい、容器底面部の音響強度のコントロールが困難になることを懸念している。そこで、有限要素法による3次元音場シミュレーションによって細胞培養容器内の空気層が培養容器内の音場へ及ぼす影響と解決方法について検討した。

その結果、培養容器内上部の液面境界に空気層が存在している場合、培養容器の内径が大きくなるにつれて、容器の底面部における音圧値が大きくなることがわかった。しかし、容器の内径が6.4 mmの場合では、容器の径が小さいため容器内への超音波の入射が遮断されたために音圧値が小さかったと推測できる。また、吸音材を用いると空気層が存在している状態よりも、容器底面部の音圧が小さくなることが判明した。また、吸音材を用いることで容器底面部の音圧分布が均一で変化の小さい音場になる傾向になることが判明した。

3) 01-3 TONS 504 金属配位体を用いた超音波力学療法に関する基礎研究

横江積祈(鳥取大学)、大崎智弘(鳥取大学)、宇都義浩(徳島大学)、阪田 功(JS-Stage 研究所)、乾 利夫(再生未来クリニック)、村端 悠介(鳥取大学)、東 和生(鳥取大学)、柄 武志(鳥取大学)、伊藤 典彦(鳥取大学)、今川 智敬(鳥取大学)、岡本 芳晴(鳥取大学)

阪田らは、光線力学療法(PDT)用の光増感剤であるTONS504を開発した。我々のこれまでの研究によりTONS504は、超音波力学療法(SDT)の増感剤としても利用することが可能であることがわかった。しかし、TONS 504をSDTに特化して治療する場合は、皮膚の日光過敏症が問題

となる。そこで、本研究では、TONS 504-Mnの光感受性を抑制すべく種々の金属配位体を開発し、その抗腫瘍効果について評価した。その結果、TONS 504-Mnは、*in vitro*において光感受性の無い超音波増感剤であることが証明された。また、*In vivo*においては、腫瘍細胞に対する直接障害と腫瘍血管への障害を介した間接的な抗腫瘍効果が認められた。今後は、詳細なメカニズムとDDSによる抗腫瘍効果の増強を行う予定である。

4) 01-4 超音波治療装置の音場測定を目的とした円柱型前面板付き堅牢型ハイドロホンの開発とその評価

貝瀬不二丸(桐蔭横浜大学)、椎葉倫久(日本医療科学大学)、上原長佑(SOLA 沖縄)、森下武志(桐蔭横浜大学)、岡田長也(本多電子)、黒澤実(東京工業大学)、竹内真一(桐蔭横浜大学)

近年、医療の分野では、ソノポレーションやHIFU(High intensity Focused Ultrasound)のような高強度の超音波を用いた治療法や、音響放射圧を用いて臓器や軟部組織の硬さを画像化する超音波エラストグラフィのような高強度の超音波を用いた診断法が普及しつつある。これらの超音波機器が放射する超音波の強度や時間波形、空間分布を測定するためのデバイスとしてハイドロホンが選択される。しかし、従来のハイドロホンでは、耐久性に問題があり、これらの超音波機器が放射するような高強度の超音波にハイドロホンを晒すと数分間で測定できない状態にまで破損する。そこで、我々は今までに高強度の超音波を計測可能な堅牢型ハイドロホンを開発してきた。

今回は、堅牢型ハイドロホンの構造を見直し、3種類の構造を提案及び比較を行った。厚さと形状の違う前面板の機能を有するチタンキャッ

プに厚さ 15 μm の PZT 多結晶膜を成膜して $\phi 4\text{ mm}$ の振動体を作製する。各振動体の前面板に用いたチタンの厚さと形状はそれぞれ、厚さ 3 mm の円柱型、厚さ 2.5 mm、先端 $\phi 1\text{ mm}$ の三角錐型、厚さ 2.5 mm のキャップ型の 3 種類である。平面型水浸超音波探触子(公表周波数: 5.0 MHz)を使用した測定システムを用いて作製した 3 種類の堅牢型ハイドロホンの受波感度の周波数特性の測定を行った。受波感度の周波数特性は、市販の耐高音圧ハイドロホン(ONDA HNR-1000)を用いて比較校正法で行った。測定結果は、それぞれのハイドロホンで低周波及び高周波において受波感度の低下が見られている。

- 5) 01-5 高強度超音波音場計測用堅牢ハイドロホンの受波感度校正を目的とした音響導波路を用いた高強度超音波音源システム
竹内真一(桐蔭横浜大学)、森下武志(桐蔭横浜大学)、五十嵐茂(職業能力開発総合大学)

近年、医療分野での高密度焦点式超音波(HIFU)や衝撃波結石破碎装置(ESWL)のような高強度超音波機器の使用が増えおり、その音場計測のために、我々は高強度音場でもダメージを受けない堅牢ハイドロホンを開発している。堅牢ハイドロホンを高強度音場で使用するには、高強度音場で有効な受波感度の校正曲線が必要である。しかし、ほとんどの市販ハイドロホンの受波感度の校正は、100kPa 以下の低音圧の音場で行われている。高強度音場では非線形性を示すため、低音圧(低音響強度)音場で測定した校正データを高音圧(高音響強度)音場の計測に適用すると、高音響強度音場の正確な計測において問題となる。HIFU や ESWL の安全な利用を考えた場合にも問題である。ハイドロホン

の受波感度校正を 100kPa 以下で実施せざるを得ないのは、感度校正用高強度音源が存在しないからである。集束音源の焦点は高音響強度だが、焦域面積が小さくハイドロホン受音面の均一な駆動が困難である。

そこで本研究では、凹面型振動子から集束超音波を送波し、音響的に超音波エネルギーを一点に集中させ、高強度な集束超音波を円筒型音響導波路の入口から入力し、音響導波路の出口からは平板振動子と同等のビーム幅で高強度のメインビームを形成させる高強度超音波音源システムを提案し、開発した。この音源システムを有限要素法に基づく軸対称 3 次元音場解析したデータは、音響導波路と同径開口の平板振動子の音圧分布と比較して高強度化されることを明らかにした。さらに、この解析に基づいて、周波数 1 MHz、実効直径 40 mm、曲率 40 mm の凹面型振動子と独立気泡スポンジを加工した内径 7 mm、長さ 15 mm の円筒型音響導波路によって実験システムを構築し、このシステムが形成する音場の計測を行った。その結果、音圧分布を測定して、解析データと相対的にはほぼ同等の音圧分布が得られた。さらに、感度校正された堅牢型ハイドロホンにより、中心軸 10 mm の距離で 500 kPa 以上の音圧波形を確認した。

第 3 回

日時: 平成31年2月22日(金)

会場: 桐蔭横浜大学・中央棟C303教室(横浜市)

電子情報通信学会・超音波研究専門委員会、日本非破壊検査協会・超音波部門、日本音響学会・アコースティックイメージング研究会、日本音響学会・超音波研究委員会、IEEE UFFC Society Japan Chapter との共催

1) 基調講演 超音波による細胞死と細胞応答
—マイクロバブルの影響

川井重弥 (桐蔭横浜大・院)、中川裕 (桐蔭横浜大・院)、杉本恒美 (桐蔭横浜大・院)

軟性容器の内容物が腐敗して粘度が変化する場合があります、飲料業界では問題となっている。

しかしなが

ら、現状では破壊的に検査する手法しかない。

そのため、音響照射加振とレーザドップラ振動計を用いた非接触音響探査法により、容器内の内容物粘度を容器の外側から測定できるかどうかの検討が行われた。基礎実験の結果から、内容物の粘度に応じた振動エネルギーの変化を得ることができ、またその関係は粘弾性体モデルから得られる傾向と一致することが明らかになった。

2) 超音波照射下での気泡と細胞の相互作用：
側方観察でわかったこと

上地樹 (桐蔭横浜大・院) 杉本恒美 (桐蔭横浜大・院)、杉本和子 (桐蔭横浜大・院)、川井重弥 (桐蔭横浜大・院)

歌川紀之 (佐藤工業)、黒田千歳 (佐藤工業・研究所)、川上明彦 (本州四国連絡高速道路 (株)しまなみ尾道管理センター)

今回は大規模橋梁の床版下面における、2016年と2017年の計測結果を比較し、非接触音響探査法の再現性および、劣化の進行状況の確認を行った。1回目の計測から、約1年が経過しているため、計測対象部に何らかの変化が起きていることが予想された。計測距離は2016年および2017年共に33m程度離れた位置からの長距離計測となった。実験の結果、欠陥部の領域が2016年よりも2017年の方が拡大している傾向が検出された。また、計測された共振周波数からも、欠陥部が拡大していると推測される変化

が現出した。以上のことから、本手法において再現性および欠陥の進行状況の把握が可能であることが確認された。

3) 変調したレーザ光照射による薄板状構造の
非接触画像化検査

林 高弘 (京都大学・院)、中尾 章吾 (京都大学・院)、 棚原 蒼雄 (京都大学・院)

我々は、超音波セラノスティクスに対応する新規バブル製剤 (リピッドバブル、LB) の開発を進めており、本発表では最近の実験成果を紹介し、EPR 効果の亢進による薬物送達について議論したい。LB は外殻成分がリン脂質、PEG-脂質と他の成分からなり、パーフルオロプロパンガスが内相を構成している。パーフルオロプロパンガスの保持性が良く、血中安定性の高い特徴を有し、無菌製造法・凍結乾燥製剤化法を確立した。担癌マウスにLBを静注し、腫瘍新生血管の造影を行ったところ、30分以上の造影が可能で、ソナゾイドに比べて非常に長い造影持続時間であった。また、マウスにLBとルシフェラーゼ遺伝子をコードしたpDNAとともに尾静注し、直ちに経皮的に肝臓または心臓に向けて超音波照射 (1MHz) したところ、照射した肝臓または心臓部分にのみ顕著な遺伝子発現が観察された。担癌マウスに、LBとドキソルビシン (DOX) を同時に尾静注し、腫瘍血管を超音波造影中に治療用超音波照射でキャビテーションを誘導すると、DOX単独投与量 (5mg) の1/5で有意な治療効果を示した。また、DOX単独投与では見られた貧血や血小板減少といった副作用を抑制することも示された。これは、LBと治療用超音波照射で腫瘍血管のオープニングが生じDOXの移行量が増大した結果と考えられる。このように、バブルは腫瘍血管の造影と治療が可能となり、癌に対する超音波セラノスティクスの構

築が可能である。血管周皮腫のイヌに対して DOXIL を点滴静注後、LB を投与し治療用超音波照射 (1MHz、2W/cm²) を 2 回照射したところ、腫瘍の縮小が認められた。この場合も LB のソノポレーションによって腫瘍血管の開口が生じ、DOXIL が血管外に放出され、EPR 効果の亢進の結果と考えられる。

4) Dynamic preload control of rotary ultrasonic motors using extremum seeking control

Abdullah MUSTAFA (The University of Tokyo) and Takeshi MORITA (The University of Tokyo)

Rotary ultrasonic motors (USM) can be controlled by adjusting the elliptical trajectory on the stator's surface or by changing the preload between the rotor and the stator. Current control schemes are based upon elliptical trajectory control under a static preload for output control and efficiency optimization. However, this control scheme results in suboptimum driving efficiency or limited operating range due to the limited solution space. Preload has thus been introduced as an additional control parameter besides driving frequency to realize further optimization and expand operation range. Preload was dynamically controlled using a piezo linear actuator (PLA). Extremum seeking control (ESC) technique was used to track the optimum driving frequency while the PID controller was utilized for dynamic preload control to realize the desired output. Experimental results have proven

the effectiveness of the proposed scheme at efficiency optimization for wide operating range.

5) 探触子の受信指向性と空中超音波における虚像の解析

田中雄介 (ジャパンプローブ)、野地正明 (ジャパンプローブ)、柘植延啓 (ジャパンプローブ)、小倉幸夫 (ジャパンプローブ)

空中超音波探傷で試験体を画像化したとき虚像が発生することがある。虚像は試験体内の多重反射に

より広がった信号を凹面の受信探触子で受信し、受信信号振幅が変動したことが原因である。受信探触子の信号は受信各面の信号が合成されることにより指向性や焦点位置が発生しているように見える。凹面受信探触子の受信信号をシミュレーションで調べ、焦点位置の信号が強調される状況は複数の散乱信号が発生する時であることを述べた。平面信号が受信される時は凹面の開口角が大きいと受信点ごとの時間差が発生して受信強度が低下し、受信波形の波長も長くなったことを確認した。受信時は受信時間差が少ない小さな受信面にすることで虚像を低減できた。

6) 強力超音波音場に挿入した堅牢ハイドロホン近傍に生じた音響キャビテーションバブルの観察

岡田長也 (本多電子)、椎葉倫久 (日本医療科学大)、山内忍 (桐蔭横浜大)、佐藤敏夫 (桐蔭横浜大)、竹内真一 (桐蔭横浜大)

強力超音波音場において利用可能な堅牢ハイドロホンを試作した。堅牢ハイドロホンを 1 MHz 集束型圧電振動子 (開口径 80 mm, 曲率 50 mm,

15 MPa 程度)の焦点近傍と 22 kHz ソノケミカルリアクタ(水槽 120 ×120 ×210 mm³、水深 110 mm)の強力超音波音場に挿入した時、ハイドロホン出力と高速度カメラの同時観察より、ハイドロホン近傍に生成する音響キャビテーションバブルの影響とハイドロホン出力の関係を調べた。堅牢ハイドロホンの先端形状がバブル挙動に及ぼす影響についても検討した。その結果、ハイドロホン出力と高速度カメラの同時観察より、堅牢ハイドロホンの先端がフラットな形状の場合、高音圧でキャビテーションバブルがクラウド状に生じ、出力を安定的に計測できない場合があった。1 MHz の HIFU 振動子の集束領域の観察では、先端にピンを取り付けることでバブルクラウドの生成を防止し、安定的に計測可能にできた。また、22 kHz ソノリアクターを用いた実験では、定在波音場を乱すことなく計測できた。しかしながら、定在波によるキャビテーションバブルは避けることができず、ピンが長い場合、別の場所の音圧も計測してしまう点が懸念された。さらなる最適設計が必要である。

7) アクティブ造影超音波法による模擬リンパ管の検出

齋藤勝也(千葉大・院・融合理工)、吉田憲司(千葉大・フロンティア医工)、大村眞朗(千葉大・院・融合理工)、田村和輝(千葉大・院・工)、山口匡(千葉大・フロンティア医工)

リンパ管を可視化する手法として、アクティブ造影超音波法を提案している。提案法は、音響放射力により生じる超音波造影剤の移動をドブラ法で定量する手法である。これまでの検討では、音響放射力による造影剤の微視的な位置変動を定量可能であることを示し、その移動距離が理論計算値と概ね一致していることを確認し

ている。提案法において、送受信ビームの分解能内には造影剤と周辺の生体組織などに由来するクラッタ成分が混在するため、造影剤の移動速度の誤推定につながる可能性が考えられる。そこで、生体組織の散乱特性を模擬した散乱体含有ファントムを用いてクラッタ信号を再現し、その内部に直径 0.91mm の円筒形チャンバを形成し、超音波造影剤(Sonazoid[®])の懸濁液を充填した。分解能内におけるファントムと造影剤存在部位の領域比を調整するため、200 μ m の点拡がり関数(方位方向)を有する振動子を方位方向に 20 μ m ずつ移動させ、各走査線において中心周波数 14.4 MHz、パルス長 0.47 mm の超音波の送受信を行った。実験ではチャンバ中心と音軸の距離が 0.38mm 程度以上離れると造影剤の移動速度が低下し、この距離は実際のチャンバ半径よりも小さいことが確認された。また、深度方向においても同様の傾向が確認された。今回の結果は特にチャンバ上部と方位方向の境界付近の部分では造影剤移動速度が過小に評価される可能性を示唆している。

8) 細胞培養容器が音場に及ぼす影響 ～容器寸法が音場に及ぼす影響～

浅岡直樹(桐蔭横浜大・院・医工)、岩城咲乃(桐蔭横浜大・院・医工)、竹内真一(桐蔭横浜大・医工・臨床工)

細胞培養容器を用いて付着細胞である脳腫瘍細胞に対して音響強度をコントロールした超音波照射を行いたい。しかし、当研究室では培養容器内の環境や容器寸法等が問題となり、音響強度のコントロールが困難になっている。そこで本稿では、有限要素法による 3 次元音場シミュレーションによって細胞培養容器の寸法が音場に及ぼす影響について検討した。

検討結果として、培養容器を音場に設置しても全体の音場への影響はほとんど見られなかつ

た。しかし、容器内に高い音圧が発生することが確認できた。これまでの我々の研究では、容器内に空気層及び吸音材が存在している状態が音場に及ぼす影響について検討を行っていた。しかし、容器底面の厚みが音場に及ぼす影響についての検討は行っていなかった。そこで次の検討として、容器内に空気層及び吸音材が存在している状態で底面の厚みが変化した場合に音場に及ぼす影響について検討を行った。検討結果として、空気層が存在している状態では、容器底面の厚みが 1.5 mm よりも 20 μm の方が、各容器内径での音圧の差は小さかった。また、吸音材を装着した状態においても同様に 20 μm の方が、各容器内径での音圧の差は小さかった。しかしながら、容器底面の厚みが 1.5 mm でも空気層が存在している状態よりも内径の違いによる平均音圧の大きな差は確認できなかった。この結果より、容器底面の厚みが薄い方が実験に適していることが確認できた。また、最後の検討として容器底面の厚みではなく肉厚を 1.5mm と 2.0 mm と変化させた場合の音圧分布を数値シミュレーションで確認した。検討結果として、容器内径が 20 mm 以上では肉厚が 1.5 mm と 2.0 mm の音圧に大きな差が確認できた。

9) 複数のトランスデューサにより形成される超音波音場の時空間制御を利用した極細カテーテルの任意方向屈曲制御

牛水英貴（東京農工大・院・生物システム）、高野潤也（東京農工大・院・生物システム）、鈴木俊哉（東京農工大・院・生物システム）、望月剛（東京農工大・院・生物システム）、梶田晃司（東京農工大・院・生物システム）

我々はこれまで、超音波の音響放射力を用いて極細カテーテルを屈曲させる条件について検討してきたが、音波の伝搬方向に押し込む屈曲

が主流であった。しかし実際の運用を想定する場合、血管内で任意の方向に誘導制御するためには、音波の進行方向依存性を解消する必要がある。本研究では、2つの2Dアレイトランスデューサを用いて、その設計された音響放射力の空間分布を時間的に変化させる時空間分割照射を利用して、外直径が0.2 mmのカテーテルに対して音波伝搬の垂直方向への屈曲を目指している。実験結果から、カテーテルは音波伝搬の垂直方向に最大0.8 mm屈曲することを示し、人工流路内で任意方向に屈曲・誘導されることを示した。

10) 非侵襲的超音波による脳梗塞の再閉塞予防法開発

澤口能一（桐蔭横浜大）、伊藤創馬（日本薬科大）、山本博之（日本薬科大）

急性脳梗塞の第一選択療法である血栓溶解薬（rt-PA）による血栓溶解療法は、治療後 24 時間以内に 2 割前後の割合で脳血管が再閉塞してしまう問題を抱えている。しかし、rt-PA 療法後 24 時間以内に脳梗塞の再発予防を目的に抗血栓薬を使用すると脳出血率が顕著に上昇することから、抗血栓薬の使用は禁止されている。そこで本研究では、非侵襲的超音波による脳血管再閉塞予防法について *in vitro* にて構築した血栓形成モデルを用いた検討を行った。非侵襲的音響強度の超音波を血栓形成モデルに照射するだけで顕著にフィブリンの形成を抑制することが明らかとなった。本結果より、血栓溶解薬を用いた急性脳梗塞治療後の再閉塞予防に超音波を安全に用いることができる可能性が示唆された。

11) 超音波照射条件と表面に付着した微小気泡量に対する T 細胞への損傷の検証

関政和（東京農工大・院・生物システム）、大塚拓也（東京農工大・院・生物システム）、追立理喜（東京農工大・院・生物システム）、梶田晃司（東京農工大・院・生物システム）、Unga Johan（帝京大・薬）、鈴木亮（帝京大・薬）、丸山一雄（帝京大・薬）

超音波照射下での細胞の制御性を高めるために、気泡が細胞の表面に付着した微小気泡凝集体（BSC）を形成することによる細胞の能動的制御の方法を以前に報告した。しかし、超音波照射の条件によるBSCに含まれる細胞への機械的または生物学的損傷は明らかにされていない。それ故、我々は、BSC中の細胞の超音波照射条件に対する生存率を検証した。まず、CCK-8アッセイとLDHアッセイの2つの方法を導入することによって細胞生存率の信頼性を検証した。次に、バースト波よりも連続波照射下で細胞生存率を減少させることを確認した。最も支配的なパラメータは気泡の濃度として得られ、0.5 mg/mL未満であるべきである。また、300 kPa-pp未満の最大音圧と50%未満の低いデューティ比を使用すると、60秒の照射時間内でセルの生存率が75%以上保証される。

12) 複数方向から取得した超音波ボリュームの合成による血管網構造の3次元拡張とその評価

安田育武（東京農工大・院・生物システム）、片井拓弥（東京農工大・院・生物システム）、渡邊晃介（東京農工大・院・生物システム）、岡留寛斉（東京農工大・院・生物システム）、枝元良広†梶田晃司（東京農工大・院・生物システム）

本研究では、複数の異なる方向から撮像した超音波ボリュームに対して血管網構造を利用して拡張し、広範囲の血管網情報を再構築するこ

とを目的とする。超音波診断装置Philips iU22を用いて取得した目標血管網のボリュームから抽出した血管網構造を3次元細線化処理によりグラフ化する。さらに隣接したボリュームの共通分岐点を用いて空間レジストレーションを行い、ボリューム間の同次変換行列を算出した後、同一の座標系に複数の血管網構造を配置し拡張を行う。ブタ肝臓血管におけるCTの血管網との比較を行い、木編集距離による血管網構造の類似度を求めた結果、拡張後の血管網は約55%となり、拡張前より最大で約30%上昇した。これより本手法を用いて血管網情報を拡張できる可能性を確認した。

第4回

主催 日本超音波医学会・超音波分子診断治療研究会

日時：平成31年3月16日(土) 13:30-17:20

会場：福岡大学（中央図書館1階・多目的ホール）

招待講演 Invited Lectures (13:30-14:45)

1) Clinical translation of ultrasound contrast agents

Chung-Hsin Wang Ph.D. , (Trust Bio-sonics, Inc.)

Dr. Wang founded Trust Bio-sonics (TRUST) in 2013. The company developed a series ultrasound contrast agent for cardiac disease and cancer diagnoses. Using TRUST's clinical candidate as a model, Dr. Wang is going to share his experiences of developing a translatable contrast agent. The major safety concerns of the regulatory authorities, such as FDA and PMDA, would be addressed. Based on the

target indication, specialized safety pharmacology study is typically required for helping regulatory authorities to know more about the product. A well-designed manufacturing process should be taken into consideration right at the start point. In general, GMP production is the most challenging task of translating a prototype into clinical uses.

2) Effects of focused ultrasound and microbubbles for cancer treatment

Eun-Joo Park, Ph.D., Biomedical Research Institute & Department of Radiology, Seoul National University Hospital, Korea

Currently, the synergistic effects of focused ultrasound and microbubbles have been actively studied in cancer treatments as an effective method of drug delivery. In this study, two examples of focused ultrasound with microbubbles for cancer treatments will be presented. The first study was designed to evaluate therapeutic effects of anticancer drug loaded microbubble complex in combination with focused ultrasound treatment for pancreatic cancer. Immunodeficient mouse inoculated with CFPAC-1 were used as the pancreatic xenograft model. Animals were treated in five groups: control, Doxorubicin-only (Dox), Doxorubicin combined with FUS treatment (Dox-FUS), Doxorubicin loaded microbubble complex (MB-NP-Dox) only, and MB-NP-Dox combined with FUS treatment (MB-NP-Dox-FUS). Animals were treated on a weekly basis for three weeks and post-

treatment monitoring was followed for five weeks. The second study was designed to evaluate the therapeutic effects of chemo-agent for brain metastasis cancer by delivering drug across the BBB using MRgFUS and microbubbles.

In vivo studies were performed in two steps. For the first step, multiple BBB-openings were performed at four different FUS condition along with microbubbles (SonoVue) to find safe and effective treatment condition. The treatment was performed once a week for six weeks. In the second step, breast cancer cells (BT-474) were pre-treated with chemo-agent prior to the inoculation in the rat brain for the brain metastasis model. Animals were treated in three groups: control, chemo-agent treatment only, and chemo-agent treatment with BBB-opening. FUS condition and injection volume of microbubbles for BBB-opening were obtained from the first step experiment. Animals were treated on a weekly basis for six weeks and post-treatment tumor growth monitoring was followed for 12 weeks.

特別講演 Special Lecture (15:00-15:50)

1) オゾンファインバブル水を用いた滅菌装置の開発

竹下一毅 (ヤマト科学株式会社 アドバンステクノロジーカンパニー システム開発部)

医療現場では手術前の利用機器の滅菌から感染症予防まで滅菌は基本的要求事

項となっている。しかし、この要求に対応するための医療機器である滅菌装置は多くの課題を抱えている。様々な医療従事者が扱うため、高温にならない事や有害物質の取り扱いを必要としないなど基本的安全性、および簡便な操作性に対するニーズも大きい。本発表では、オゾンで封入したファインバブルを利用し常温で可能な滅菌を行う装置開発の現状を説明する。

2) BUS-DDS (Bubble-Ultrasound mediated DDS) 血管壁を開口して薬の届かない所に届けて効かせる

(丸山一雄) 帝京大学薬学部薬物送達学研究室
診断と治療を可能にする超音波応答性セラノスティクスバブル製剤を開発し、凍結乾燥製剤化した。各種がん罹患したペット犬で実証研究を行うために、薬物とバブルを投与し、患部(がん組織)に治療用超音波(1-3 MHz)を照射して、腫瘍新生血管を開口し薬物送達を行い、治療効果を評価した。ヒトへの適用を考えた実施法を提案したい。

一般演題 (16:05-17:20)

1) 音場下で複数気泡系に生じる形状振動の周波数依存性の実験的検討

波多野 悠太 (慶應義塾大学理工学部機械工学科)

音場下において単一気泡は半径方向の体積振動の他に、球形から外れて形状振動をすることが知られており、その周波数依存性は理論、実験の両面から確認されている。しかし実現象において、多くの場合気泡は複数個が凝集した系として存在し、その挙動は単一気泡に比べて複雑で明らかになっていないことが多い。そこで

本発表では、複数気泡系における形状振動に注目した。複数気泡系の振動の様子を実験で観察し、単一気泡における形状振動の理論との比較を行い、体積振動モードとの関連を調べた。

2) 超音波応答性バブル製剤と遺伝子ベクターの脳室内投与による脳組織特異的な遺伝子導入法の開発

小川昂輝、湊上由貴、西村光洋、麓伸太郎、川上茂 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

我々は、薬物を標的部位に高効率かつ特異的に送達するため、局所投与と超音波照射を利用した局所特異的薬物送達システム(Ultrasound-mediated Locally Specific Drug Delivery System; ULS-DDS)の開発を行っている。特に、安全かつ有効な遺伝子治療の実現に向けては、治療遺伝子を標的部位に特異的かつ高効率に導入することが必要である。そこで我々は、臨床応用可能な局所投与方法によりベクターを投与し、超音波応答性バブル製剤と超音波照射によるキャビテーションエネルギーを利用することで、最小限の遺伝子投与量で局所特異的かつ高効率に遺伝子発現させることができると考えた。脳室内投与はすでに臨床応用されている、脳に対する局所投与方法のひとつであり、脳室の周囲に存在する神経幹細胞に効率的に遺伝子を作用させることができると考えられる。そこで本研究では、ナノバブルと遺伝子ベクターの脳室内投与と脳への超音波照射を組み合わせ、脳への遺伝子導入法を開発し、臨床応用に向けて必要な脳内遺伝子発現特性に関して評価を行った結果を報告する。

3) 96 ウェル細胞培養プレートを用いた新しい超音波照射細胞殺傷効果スクリーニング法

Timur Saliev (Kazakh National Medical University)、○渡邊晶子(福岡大学 医学部 解剖学教室)、貴田浩志(福岡大学 医学部 解剖学教室)、Hong Sheng(福岡大学 医学部 解剖学教室)、遠藤日富美(福岡大学 医学部 解剖学教室)、Loreto B. Feril(福岡大学 医学部 解剖学教室)、立花克郎(福岡大学 医学部 解剖学教室)

今回、超音波照射とナノバブル/抗癌剤ドキソルビシン(Dox)の併用効果による *in vitro* 細胞殺傷効果について検討した。*in vitro* 超音波照射スクリーニングシステムを構築し、1MHzの超音波の抗癌作用をMTTアッセイで評価した。超音波およびDox群において、超音波強度・Dox濃度に比例して細胞生存率の低下が得られた。新しい *in vitro* 超音波照射スクリーニング方法の実用性が示された。

4) ファインバブルの生成におよぼす加振時間の影響

内山弘規(福岡大学・工・化学システム工)、林裕樹(福岡大学・工・化学システム工)、留野杏理(福岡大学・工・化学システム工)、江崎丈史(福岡大学・工・化学システム工)、松隈洋介(福岡大学・工・化学システム工)、渡邊晶子(福岡大学・医・解剖)、立花克郎(福岡大学・医・解剖)

少量の薬剤にファインバブルを発生させるモデル実験として、液を封入したガラス容器を気液の体積比、加振時間を変化させ、水平方向、垂直方向にそれぞれ加振した。加振後、マイクロバブルのガスホールドアップを計測した。その結果、ガスホールドアップは、加振後約3分で、最大の値になることがわかった。水平方向加振では、ガスホールドアップにおよぼす加振時間の影響はみとめられなかったが、垂直方向加振において、気液の体積割合が1:2の条件で、加振時間が長いほど、ガスホールドアップが大きくなることがわかった。

5) 超音波で生成するナノ液滴の化学的応用 二井晋(鹿児島大学工学部環境化学プロセス工学科)

粘度が水に近い溶液の底部から気液界面に向けてメガヘルツ域の超音波を照射すると、噴水とともに微小な液滴を含む霧が発生する。この現象は超音波ネブライザーに応用され、気管支への薬物の送達に役立っている。ミクロンサイズの液滴とともにナノ液滴も生成されることがわかっており、これらの液滴を特定の物質を認識するキャリアーとして作用させれば、母液から物質を選択的に霧に取り込ませて分離や送達ができる。発表ではシリカのナノ粒子を超音波霧化した場合に起こる現象について報告する。