

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成24年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	生体内での4次元超音波音場形成による治療用マイクロバブルの局所的動態制御システムの開発
研究機関・ 部局・職名	国立大学法人 東京農工大学・大学院 工学研究院・准教授
氏名	榎田 晃司

1. 当該年度の研究目的

超音波はその進行方向に音響放射力と呼ばれる微小な力を発生するが、比重の小さい物体に対しては作用力となることから、申請者はこれまで、超音波による音響放射力が及ぼす空間(超音波音場)を局所的に形成することによって、生体内の微小気泡を標的部位まで能動的に誘導制御する新しい治療技術を開発、発表してきた。過去の実験の結果、直径2mm程度のY字型模擬血管に微小気泡の懸濁液を通過させ、気泡が音響放射力に押し出され、片方の経路にのみ流入している様子や、直線状の模擬血管を流れる気泡に対し、水流に拮抗する方向から同様の超音波を照射することで、気泡が流れに逆らって捕捉されることを確認した。これらの結果を踏まえて平成24年度は、以下の3項目を実現することとした。

- a. 2次元超音波アレイによる4次元超音波音場の形成：複雑な形状の血管に対し、2次元超音波アレイと超音波音場形成装置を制御して任意の位置に局所的音場を形成することにより、バブルを任意の標的部位へ誘導したり、任意の標的部位で捕捉する手法を確立する。
- b. 超音波アレイ駆動ロボットによる体表面接触制御：治療用の超音波音源である超音波アレイを、体表面との相対関係を考慮したロボット制御技術を確立する。
- c. 生体内血管走行状態の3次元解析：3次元的に得られた超音波断層像のDICOMボリュームデータから、血管部分を抽出し、さらに血管の3次元走行状態をGraph理論により解析する。

2. 研究の実施状況

まず上記a.に関しては、完成の遅れていた2次元超音波アレイとその駆動装置が本格的に稼働し、3次元的な音場形成が可能となった。これを用いて、過去行ってきた単純な形状の人工血管ではなく、複数の分岐部を有する人工血管を製作し、気泡の経路選択実験を行った。生体内の末梢部位に体外から音波を照射する場合、気泡の流れに対向する音波照射による制御が必要となるため、2次元アレイにより音波の照射方向を様々に変化させ、気泡の挙動を観測した。その結果、現在のところ2段階の分岐を経由する気泡の流れに対して、その流出先4箇所を自在に制御することに成功した。

また気泡の効率的な制御のため、微小気泡の凝集体形成を積極的に利用した。音響放射力は音波が通過する断面積に比例することから、微小気泡が集合した凝集体を形成した方が制御効率は高まることを、様々な音波の照射条件を変更して確認した。

次に b.に関しては、微小気泡制御用の超音波音場の精確な位置制御のため、従来から開発してきたパラレルリンク型ロボットを用いた。ロボットに2次元アレイなどの治療用デバイスを把持させることを想定し、操作者が手に持った画像取得用の超音波プローブの位置及び姿勢と、光学式位置計測装置を介して全ての座標系を連動させることに成功した。操作者は超音波断層像上で、事前に治療対象部位を確認した後、治療デバイスがアプローチする角度や深さと言った治療計画を立てる。そして操作者が動かしたプローブと、体表面との相対関係を考慮しながら動かすことのできるロボット制御方法を確立した。

最後に c.に関しては、臓器内血管を含んだDICOMデータから、3次元の血管構造を解析できる手法を開発した。臓器内血管を含んだ超音波3Dドプラデータに対して3次元モルフォロジー演算処理を施し、血管領域に存在する空洞や微細なノイズを除去した後、3次元細線化処理を施すことにより血管芯線を抽出した。さらに最小二乗法を用いた血管形状の欠損部位の予測を行い、拍動等の影響により欠損が生じた部分の補間を行った。最後に、抽出した血管芯線に対して血管分岐部の検出を行い、ナビゲーションソフトとして統合することに成功した。操作者はモニタ上で標的部位を指定することにより、バブルの誘導に必要な経路が計算される。

2012年9月には、イノベーション・ジャパン2012-大学見本市において、「次世代3次元超音波診断・治療統合システム」と題し、一般国民に対して研究内容の説明と展示を行った。

3. 研究発表等

雑誌論文 計 10 件	(掲載済み一査読有り) 計 5 件 <ul style="list-style-type: none"> • Shinya Onogi, Yasuhiro Urayama, Sachie Irisawa and Kohji Masuda: "Robotic Ultrasound Probe Handling Auxiliary by Active Compliance Control," <i>Advanced Robotics</i>, Vol.27, Issue 7, pp.503-512, 2013 • 田口侑人、小野木真哉、加藤俊和、渡會展之、吉永崇、榊田晃司:「光学式3次元計測を用いた微小気泡の生体内能動制御のための超音波音場可視化 AR インターフェースとその評価」、<i>日本バーチャルリアリティ学会論文誌</i>, Vol.17, No.4, pp.487-496, 2012 • Shinya Onogi, Yuto Taguchi, Yuki Sugano, Nobuhiko Shigehara, Ren Koda, Antoine Bossard and Kohji Masuda: "Navigation system with augmented reality for ultrasonic microbubble delivery therapy," <i>Advanced Biomedical Engineering</i>, Vol.1, pp.16-22, 2012 • 竹島昇吾、榊田晃司、Antoine Bossard、渡辺弘之:「画面操作を必要としない Ejection Fraction の自動計測法の開発と疾患心での評価」、<i>超音波医学</i>, Vol.39, No.6, pp.615-626, 2012 • 田口侑人、吉永崇、加藤俊和、江田廉、重原伸彦、榊田晃司、柿本隆志、元文姫、山下紘正、千葉敏雄:「微小気泡の生体内制御支援のための超音波音場分布可視化システムの開発」、<i>電子情報通信学会論文誌</i>, Vol.J95-A, No.6, pp.467-480, 2012 (掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 5 件 <ul style="list-style-type: none"> • Ren Koda, Jun Koido, Takumi Ito, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Seiichi Ikeda, Fumihito Arai, Yoshitaka Miyamoto, Toshio Chiba: "Experimental study to produce multiple focal points of acoustic field for active path selection of microbubbles through multi-bifurcation," <i>Japanese Journal of Applied Physics</i> (accepted) • Nobuhiko Shigehara, Fumi Demachi, Ren Koda, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Seiichi Ikeda, Fumihito Arai, Yoshitaka Miyamoto, and Toshio Chiba: "Experimental study for active path block in a multi-bifurcated flow by using microbubbles aggregation," <i>Japanese Journal of Applied Physics</i> (accepted) • Naoto Hosaka, Ren Koda, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki, and Kohji Masuda: "Production and
--------------------	--

様式19 別紙1

	<p>validation of acoustic field to enhance trapping efficiency of microbubbles by using a matrix array transducer," Japanese Journal of Applied Physics (accepted)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 入澤佐恵、小野木真哉、菅野悠樹、Antoine Bossard、榊田晃司:「低侵襲治療のための超音波ガイド下による治療用デバイスの位置制御システムの開発」、日本コンピュータ外科学会誌、Vol. 15 (印刷中) ・ 菅野悠樹、小野木真哉、吉田寿夫、Antoine Bossard、望月剛、榊田晃司:「金属球マーカーを用いた自動かつ高精度なフリーハンド超音波キャリブレーション」、日本コンピュータ外科学会誌、Vol. 15 (印刷中)
<p>会議発表 計 42 件</p>	<p>専門家向け 計 42 件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Yuki Sugano, Shinya Onogi, Antoine Bossard, Takashi Mochizuki and Kohji Masuda: "Development of a 3D Reconstruction of Blood Vessel by Positional Calibration of Ultrasound Probe," Proc. of the 5th Biomedical Engineering International Conference, Dec. 2012, Ubon Ratchatani, BME-2012-88 ・ Sachie Irisawa, Shinya Onogi and Kohji Masuda: "Robotic 3D position control of therapeutic ultrasonic field by ultrasound image information," Proc. of the 5th Biomedical Engineering International Conference, Dec. 2012, Ubon Ratchatani, BME-2012-63 ・ Antoine Bossard, Yuki Sugano, Tuan-Hung Phan, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki and Kohji Masuda: "Error correction for 3D reconstruction of artificial blood vessel from ultrasound volume data," Proc. of the 33rd Symposium on Ultrasonic Electronics, Nov. 2012, Chiba, pp.241-242 ・ Takumi Ito, Ren Koda, Takashi Mochizuki and Kohji Masuda: "Three-dimensional behavior reproduction of microbubbles in flow under local ultrasound exposure," Proc. of the 33rd Symposium on Ultrasonic Electronics, Nov. 2012, Chiba, pp.243-244 ・ Nobuhiko Shigehara, Fumi Demachi, Ren Koda, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Seiichi Ikeda, Fumihito Arai, Yoshitaka Miyamoto and Toshio Chiba: "Experimental study for active path block in a capillary flow by using microbubbles aggregation," Proc. of the 33rd Symposium on Ultrasonic Electronics, Nov. 2012, Chiba, pp.245-246 ・ Naoto Hosaka, Ren Koda, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki and Kohji Masuda: "Production and validation of acoustic field to enhance trapping efficiency of microbubbles by using a matrix array transducer," Proc. of the 33rd Symposium on Ultrasonic Electronics, Nov. 2012, Chiba, pp.247-248 ・ Ren Koda, Jun Koido, Takumi Ito, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Seiichi Ikeda, Fumihito Arai, Yoshitaka Miyamoto and Toshio Chiba: "Experimental study to produce multiple focal points of acoustic field for active path selection of microbubbles through multi-bifurcation," Proc. of the 33rd Symposium on Ultrasonic Electronics, Nov. 2012, Chiba, pp.517-518 ・ Kohji Masuda, Nobuhiko Shigehara, Ren Koda, Nobuyuki Watarai, Seiichi Ikeda, Fumihito Arai, Yoshitaka Miyamoto, and Toshio Chiba: "Production and active control of microbubbles aggregations in artificial capillary with multiple sound sources," Proc. of the IEEE Ultrasonic Symposium, Oct. 2012, Dresden, in press ・ Shinya Onogi, Yuki Sugano, Toshio Yoshida and Kohji Masuda: "An Accurate Calibration Method of Ultrasound Images by Center Positions of a Metal Ball," Proc. of 34th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBS), Aug. 2012, San Diego, pp.468-471 ・ Antoine Bossard, Toshikazu Kato and Kohji Masuda: "Supporting Reconstruction of the Blood Vessel Network Using Graph Theory: An Abstraction Method," Proc. of 34th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBS), Aug. 2012, San Diego, pp.5470-5473 ・ Kohji Masuda, Nobuhiko Shigehara, Ren Koda, Nobuyuki Watarai, Seiichi Ikeda, Fumihito Arai, Yoshitaka Miyamoto and Toshio Chiba: "Observation of Flow Variation in Capillaries of Artificial Blood Vessel by Producing Microbubble Aggregations," Proc. of 34th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBS), Aug. 2012, San Diego, pp.2064-2067 ・ Shinya Onogi, Yasuhiro Urayama, Sachie Irisawa and Kohji Masuda: "Robotic Probe Handling Assistance by Coordinated Motion Control for Echography," Proc. of 26th International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology and Surgery, Jun. 2012, Pisa, pp.S172-S173 ・ Toshio Yoshida, Shinya Onogi, Shun Saito and Kohji Masuda: "Position control of Echogram Plane by Probe Scan Mechanism using Pneumatic Actuators," Proc. of 26th International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology and Surgery, Jun. 2012, Pisa, pp.S357-S358 ・ Shogo Takeshima, Antoine Bossard and Kohji Masuda: "Development of automatic measurement method of ejection fraction of left ventricle without initial procedure to evaluate diseased heart," IFMBE Proceedings (World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering), Vol.39, May. 2012, Beijing, pp.1089-1091 ・ Ren Koda, Nobuyuki Watarai, Nobuhiko Shigehara, Takumi Ito, Ayumu Minamide, Kohji Masuda, Seiichi

	<p>Ikeda, Fumihito Arai, Yoshitaka Miyamoto and Toshio Chiba: "Active Control of Microbubbles in a Capillary Flow by Producing Multiple Acoustic Radiation Forces," IFMBE Proceedings (World Congresson Medical Physics and Biomedical Engineering), Vol.39, May. 2012, Beijing, pp.1617-1619</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Kohji Masuda, Nobuhiko Shigehara, Ren Koda, Nobuyuki Watarai, Seiichi Ikeda, Fumihito Arai, Yoshitaka Miyamoto and Toshio Chiba: "Study of microbubble aggregations to influence capillary flow of artificial blood vessel by local acoustic radiation forces," Proceedings of World Congresson Medical Physics and Biomedical Engineering, May. 2012, Beijing, CD-ROM ・ Antoine Bossard, Toshikazu Kato, Shinya Onogi and Kohji Masuda: "Towards real-time 3D reconstruction of the blood vessel network with automatic detection of vessel bifurcations and flow directions by ultrasound data analysis," Proceedings of World Congresson Medical Physics and Biomedical Engineering, May. 2012, Beijing, CD-ROM ・ Shinya Onogi, Yuto Taguchi, and Kohji Masuda: "Development of visualization system of acoustic field using augmented reality technology for less-invasive ultrasonic therapy," Proceedings of World Congresson Medical Physics and Biomedical Engineering, May. 2012, Beijing, CD-ROM ・ 榊田晃司、江田廉、重原伸彦、小野木真哉、望月剛:「超音波による治療効率向上のための微小気泡の能動制御」、日本機械学会第 25 回バイオエンジニアリング講演会論文集、2013 年、つくば、pp.255-256 ・ 江田廉、保坂直斗、小井土惇、望月剛、榊田晃司:「複数の流路分岐部に対する 3 次元音場形成による流体中の微小気泡の能動制御」、電気学会研究会資料<医用・生体工学研究会>、2012 年、小金井、MBE-109, pp.9-12 ・ 重原伸彦、出町文、江田廉、望月剛、榊田晃司:「人工血管中における微小気泡の凝集体形成と下流流路に与える影響の観測」、電気学会研究会資料<医用・生体工学研究会>、2012 年、小金井、MBE-110, pp.13-16 ・ 小野木真哉、入澤佐智恵、吉田寿夫、呉佳蔚、榊田晃司:「超音波による低侵襲治療のための補助ロボットの開発とその制御」、電気学会研究会資料<医用・生体工学研究会>、2012 年、小金井、MBE-117, pp.45-48 ・ 吉田寿夫、小野木真哉、齊藤俊、榊田晃司:「McKibben 型空気圧アクチュエータを用いた超音波プローブ走査機構の撮像断面の位置制御への応用」、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会論文集、2012 年、浜松、CD-ROM ・ 菅野悠樹、小野木真哉、吉田寿夫、Antoine Bossard、榊田晃司:「ロボットによる超音波撮像断面位置制御のための超音波プローブのキャリブレーション」、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会論文集、2012 年、浜松、CD-ROM ・ 入澤佐智恵、小野木真哉、浦山泰寛、榊田晃司:「パラレルリンク型ロボットによる超音波撮像断面に対する治療用超音波音場の追従制御」、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会論文集、2012 年、浜松、CD-ROM ・ 竹島昇吾、Antoine Bossard、榊田晃司、渡辺弘之:「画面操作を必要としない Ejection Fraction の自動計測法の開発と疾患心での評価」、日本超音波医学会 第 85 回学術集会論文集、Vol.39, Suppl., 2012 年、東京、p.S514 ・ 重原伸彦、江田廉、渡會展之、榊田晃司、池田誠一、新井史人、宮本義孝、千葉敏雄:「多分岐流路における微小気泡の凝集体の形成と流れに対する影響の観測」、日本超音波医学会 第 85 回学術集会論文集、Vol.39, Suppl., 2012 年、東京、p.S343 ・ 江田廉、渡會展之、重原伸彦、伊藤拓未、南出歩、榊田晃司、池田誠一、新井史人、宮本義孝、千葉敏雄:「多分岐流路における微小気泡の経路選択制御のための音場形成法の検討」、日本超音波医学会 第 85 回学術集会論文集、Vol.39, Suppl., 2012 年、東京、p.S343 ・ 加藤俊和、Antoine Bossard、菅野悠樹、榊田晃司、宮本義孝、千葉敏雄:「超音波ボリュームデータからの臓器内血管の 3 次元構造解析システムの開発」、日本超音波医学会 第 85 回学術集会論文集、Vol.39, Suppl., 2012 年、東京、p.S337 ・ 榊田晃司、加藤俊和、Antoine Bossard、小野木真哉、菅野悠樹、江田廉、重原伸彦、宮本義孝、千葉敏雄:「微小気泡の生体内制御のための 3 次元血管構造解析法と超音波 3D データへの応用」、日本超音波医学会 第 85 回学術集会論文集、Vol.39, Suppl., 2012 年、東京、p.S174 ・ Antoine Bossard、加藤俊和、小野木真哉、榊田晃司:「3 次元細線化処理による 3 次元血管網データからの分岐部と血流方向の認識」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM ・ Antoine Bossard、加藤俊和、榊田晃司:「グラフ理論を用いた血管網の 3 次元再構成支援ソフトウェアの開発」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM ・ 竹島昇吾、榊田晃司、Antoine Bossard、渡辺弘之:「初期設定の不要な左室駆出率の自動計測ソフトウェアの開発と疾患心での評価」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、
--	--

様式19 別紙1

	<p>CD-ROM</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 菅野悠樹、小野木真哉、吉田寿夫、加藤俊和、A.Bossard、榊田晃司：「複数回計測した金属球の中心位置による断面の厚みを考慮した超音波画像断面位置のキャリブレーション」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM ・ 江田廉、渡會展之、重原伸彦、伊藤拓未、南出歩、榊田晃司、池田誠一、新井史人、宮本義孝、千葉敏雄：「複数音源を用いた超音波照射による多分岐血管を流れる気泡の連続経路選択の検討」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM ・ 重原伸彦、江田廉、渡會展之、榊田晃司、池田誠一、新井史人、宮本義孝、千葉敏雄：「複数音源を用いた微小気泡の凝集制御と多分岐流路における挙動観測」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM ・ 伊藤拓未、渡會展之、江田廉、南出歩、榊田晃司、宮本義孝、千葉敏雄：「照射超音波および流体のパラメータ変化に対する微小気泡の凝集過程の観測とその解析」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM ・ 小野木真哉、田口侑人、菅野悠樹、加藤俊和、榊田晃司：「超音波低侵襲治療のための AR 技術を用いた超音波音場 3 次元可視化システムの開発」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM ・ 小野木真哉、浦山泰寛、入澤佐智恵、榊田晃司：「操作者とロボットの協調動作による超音波検査におけるプローブの走査支援システムの開発」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM ・ 小野木真哉、齊藤俊、吉田寿夫、榊田晃司：「空気圧アクチュエータを用いた超音波プローブ走査機構による生体内情報のリアルタイム計測システムの開発」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM ・ 入澤佐智恵、小野木真哉、浦山泰寛、榊田晃司：「超音波画像情報のロボットへのフィードバックによる治療用超音波音場の 3 次元位置制御」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM ・ 吉田寿夫、小野木真哉、齊藤俊、榊田晃司：「空気圧駆動アクチュエータを用いたプローブ走査機構による超音波断層像の位置制御」、第 51 回日本生体医工学会大会プログラム・論文集、2012 年、福岡、CD-ROM <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況 計 3 件</p>	<p>(取得済み)</p> <p>(出願中) 計 3 件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「疾患判定装置および疾患判定方法」、榊田晃司、竹島昇吾、松田英之、特許公開 2013-517、2013 年 1 月 7 日公開 ・ 「画像処理装置、画像処理方法及び画像処理プログラム」、榊田晃司、吉永崇、宮崎航、特許公開 2012-147858、2012 年 8 月 9 日公開 ・ 「超音波治療システム」、榊田晃司、中元隆介、渡會展之、江田廉、特許公開 2012-81152、2012 年 4 月 26 日公開
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.tuat.ac.jp/~masuda</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>・イノベーション・ジャパン 2012-大学見本市において、「次世代 3 次元超音波診断・治療統合システム」と題し、展示を行った。2012.9.27(木)-28 日(金) 東京国際フォーラム[東京・有楽町]</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件</p>	

様式19 別紙1

その他	
-----	--

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	122,000,000	48,720,000	36,800,000	36,480,000	0
間接経費	36,600,000	14,616,000	11,040,000	10,944,000	0
合計	158,600,000	63,336,000	47,840,000	47,424,000	0

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	-6,293,686	36,800,000	0	30,506,314	30,512,664	-6,350	0
間接経費	0	11,040,000	0	11,040,000	11,040,000	0	0
合計	-6,293,686	47,840,000	0	41,546,314	41,552,664	-6,350	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	10,033,824	3次元光造形機、パラレルリンク型ロボットマイコン式制御装置
旅費	5,162,385	研究成果発表
謝金・人件費等	13,129,183	研究員・研究補助者人件費
その他	2,187,272	論文投稿料
直接経費計	30,512,664	
間接経費計	11,040,000	
合計	41,552,664	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
3次元光造形機 Vision Realyzer	RVS-G1	1	2,625,000	2,625,000	2012/4/12	東京農工大学
パラレルリンク型ロボット マイコン式制御装置	特注品	1	1,161,825	1,161,825	2012/5/15	東京農工大学
				0		