

課題番号	LR014
------	-------

**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 25 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。平成 24 年度まで行ってきた研究の結果、2 次元超音波アレイによる 4 次元超音波音場の形成、ロボットによる治療用超音波器具の体表面接触制御、人工血管走行状態の 3 次元解析、の 3 つのサブテーマについて順調に進展してきた。最終年度となる平成 25 年度では、以下の a)~c)の目標を掲げた。

a) 生体内血管を用いて血管走行状態の 3 次元解析を行い、既に開発した血管ボリュームと音源の位置関係をリアルタイムに呈示するナビゲーションシステムを用いて、血管網解析とその結果の呈示を行う。そのためには、画像に基づいた超音波キャリブレーションと、3D プローブのリアルタイムトラッキングが必要となるため、これらを実験系に合わせて開発・調整する。

b) それと並行して、治療目標とする臓器等の位置関係を把握し、精確に超音波 2 次元アレイの位置制御を行うため、血管網解析結果をロボット座標系に反映させる。超音波画像の解析結果と体表面への接触情報を総合し、2 次元アレイの位置制御と標的部位への最適なアプローチ方法を検討する。

c) 上記全てのシステムを統合させ、直径 0.5mm 程度の人工血管、および動物の血管を対象とした生体実験を行い、本プログラムの成果を総括する。

2. 研究の実施状況

まず上記 a)に関しては、光学式位置センサを用いて非接触に 3D プローブのリアルタイムトラッキングを行い、生体内血管走行状態の 3 次元解析を行った。その結果、ドプラ信号に由来する画像は血流の方向により信号強度が異なり、取得位置に応じて血管構造に欠損が発生する問題が明らかとなった。そこで欠損を抑え、かつ広範囲の血管網情報を再構築するために、3 次元空間内における点レジストレーションと呼ばれる手法により、2 方向以上で撮像したドプラボリュームの合成法を開発し、成功した。まず基準となるボリューム中に含まれる血管分岐点のうち 3 点を選択し、点レジストレーションを行った後、4 点目以降を探索し、平均二乗誤差を計算した。最終的に、誤差が最小となる変換行列を採用した。その結果、一辺 150 mm 程度の立方体に含まれる 3 次元血管構造の再構成を、平均誤差

0.53mm で実現した。なお処理時間は 1 時間程度となり、今後の改善が必要である。

次に b)に関しては、我々がこれまで開発してきたパラレルリンク型ロボットを用いて、超音波 2 次元アレイを 2mm 程度の位置誤差で位置決めをするシステムを構築し、人工血管中を流れる微小気泡を誘導できることを確認した。さらに実際の治療では 2 次元アレイを体表面に密着させる必要があるため、本システムを用いて治療器具を体表面に密着させつつ、超音波断層像上の目標位置に超音波を照射する制御手法について開発した。接触力に関しては、これまでの研究成果より 5 N(500g 重)を限界押し込み力と設定し、2~5N の範囲で体表面への接触を維持したまま超音波するシステムへと発展させた。動作検証の結果、複数のボランティア被験者に対して、最大 3mm 程度の誤差で深さ 100mm の標的位置へ照準可能なことを確認した。

以上の結果を踏まえ、c)ではまず、最小幅 0.5mm の分岐部を有する人工血管流路中で、微小気泡の経路選択制御ができることを確認した。次に、小動物の血管を対象とし、上記システムを統合させて微小気泡の血管内濃度を局所的に操作する実験を行った。超音波断層像によって直径 1mm 程度の血管の分岐後の微小気泡の濃度を確認したところ、照射する超音波の音圧に比例して、濃度に有意な差が見られることを確認した。これにより、さらに複雑な血管の複数の分岐を経由した誘導および微小気泡の操作が生体内で行える可能性が高いことが明らかとなった。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 12 件
計 16 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ren Koda, Jun Koido, Naoto Hosaka, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Ryo Suzuki, and Kazuo Maruyama: "Evaluation of active control of bubble liposomes in a bifurcated flow under various ultrasound conditions," <i>Advanced Biomedical Engineering</i>, Vol.3, pp.21-28, 2014 2. Shinya Onogi, Tuan Hung Phan, Antoine Bossard, Naoto Hosaka, Ren Koda, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda: "3D Ultrasound Navigation System with Reconstruction of Blood Vessel Network for Microbubble Delivery Therapy," <i>Advanced Biomedical Engineering</i>, Vol.3, pp.29-36, 2014 3. 保坂直斗、江田廉、宮澤慎也、小野木真哉、望月剛、榊田晃司:「流体中の微小気泡の制御効率向上のための超音波 2 次元アレイによる音場設計」、<i>生体医工学</i>, Vol.52, No.1, pp.25-32, 2014 4. 吉田寿夫、小野木真哉、齊藤俊、菅野悠樹、望月剛、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の開発と撮像断面の位置制御」、<i>日本ロボット学会誌</i>, Vol.32, No.3, pp.265-274, 2014 5. Shinya Onogi, Sachie Irisawa, Kaoru Natsume, Ren Koda, Kohji Masuda, "Position Control of Ultrasound Transducer by Parallel Link Robot for Ultrasonic Therapy in Blood Vessel," <i>Advanced Biomedical Engineering</i>, Vol.2, pp.117-123, 2013 6. 出町文、重原伸彦、江田廉、澤口冬威、望月剛、榊田晃司、宮本義孝、千葉敏雄:「超音波照射による流体中の微小気泡の凝集体形成法とその計測」、<i>生体医工学</i>, Vol.51, No.6, pp.374-383, 2013 7. 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>, Vol.52, 07HF13, 2013 8. 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>, Vol.52, 07HF15, 2013 9. 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," <i>Japanese Journal of Applied Physics</i>, Vol.52, 07HF14, 2013 10. 入澤佐智恵、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」、<i>日本コンピュータ外科学会誌</i>, Vol. 15, No.1, pp.23-33, 2013 11. 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

様式19 別紙1

	<p>動かす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, No.1, pp.11-21, 2013</p> <p>12. Shinya Onogi, Yasuhiro Urayama, Sachie Irisawa and Kohji Masuda: "Robotic Ultrasound Probe Handling Auxiliary by Active Compliance Control," Advanced Robotics, Vol.27, Issue 7, pp.503-512, 2013</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 2 件</p> <p>1. 望月剛、小野木真哉、榎田晃司:「超音波放射力を用いた微小気泡制御装置開発—装置提案と要素技術解説—」、超音波テクノ、Vol.25, No.5, pp.57-61, 2013</p> <p>2. 江田廉、重原伸彦、榎田晃司:「微小気泡の凝集体形成における超音波照射条件と気泡特性の影響」、超音波テクノ、Vol.25, No.4, pp.88-92, 2013</p> <p>(未掲載) 計 2 件</p> <p>1. 入澤佐智恵、小野木真哉、夏目薫、榎田晃司:「パラレルリンク型ロボットによる超音波ガイド下治療システムの開発と体表面上での接触力制御」、日本ロボット学会誌、Vol.32, 2014 (印刷中)</p> <p>2. Takashi Mochizuki, Nobuhiro Tsurui, Naoto Hosaka, Ren Koda, Kohji Masuda: "Quantitative measurement of acoustic radiation force on a thin catheter to apply to endovascular therapy," Japanese Journal of Applied Physics, Vol.53, 2014 (in press)</p>
<p>会議発表 計 30 件</p>	<p>専門家向け 計 30 件</p> <p>1. Ren Koda, Jun Koido, Naoto Hosaka, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama: "Evaluation of path selection ability of microbubbles in a bifurcated flow based on acoustic field design" (音場設計に基づく分岐流路中での微小気泡の経路選択性評価), 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講演論文集、2013 年、京都、pp.341-342</p> <p>2. Naoto Hosaka, Shinya Miyazawa, Ren Koda, Takashi Mochizuki, Shinya Onogi, Kohji Masuda: "Study for trapping of microbubbles in flow by forming 2 focal points with opposite phase" (逆位相 2 焦点同時形成による微小気泡の流路内捕捉法の検討), 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講演論文集、2013 年、京都、pp.401-402</p> <p>3. Takashi Mochizuki, Nobuhiro Tsurui, Naoto Hosaka, Ren Koda, Kohji Masuda: "Comparison between theory and experimental data in development of thin catheter navigation using acoustic radiation force," 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講演論文集、2013 年、京都、pp.125-126</p> <p>4. Kohji Masuda, Takumi Ito, Ren Koda, Naoto Hosaka and Takashi Mochizuki: "Three-dimensional behavior reproduction of microbubbles in flow under local ultrasound exposure," Proc. of the 6th Biomedical Engineering International Conference, Oct. 2013, Krabi, pp.149-150</p> <p>5. Naoto Hosaka, Kohji Masuda, Ren Koda, Takashi Mochizuki, Shinya Onogi: "Three-dimensional design of acoustic field to trap higher amount of microbubbles in flow using a matrix array transducer," Proc. of the IEEE Ultrasonic Symposium, Jul. 2013, Praha, pp.2110-2113</p> <p>6. Ren Koda, Naoto Hosaka, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama: "Active Control of Bubble Liposome through Artificial Capillary by Using Matrix Array Transducer," Proc. of the IEEE Ultrasonic Symposium, Jul. 2013, Praha, pp.2099-2102</p> <p>7. Takashi Mochizuki, Naoto Hosaka, Ren Koda, Nobuhiko Shigehara, Kohji Masuda: "Feasibility of thin catheter manipulation in the capillary blood vessel using acoustic radiation force," Proc. of the IEEE Ultrasonic Symposium, Jul. 2013, Praha, pp.942-945</p> <p>8. 榎田晃司、江田廉、保坂直斗、出町文、小野木真哉、望月剛:「2D アレイを用いた超音波音場の設計による微小気泡の流体内制御」、日本超音波医学会第 25 回関東甲信越地方会学術集会抄録集、2013 年、東京、p.52</p> <p>9. Shinya Onogi, Tuan-Hung Phan, Antoine Bossard, Naoto Hosaka, Ren Koda, Takashi Mochizuki and Kohji Masuda: "3D Ultrasound Navigation System with a Reconstruction of a Blood Vessel Network for Microbubble Delivery Therapy," 生体医工学シンポジウム 2013 講演予稿集、2013 年、福岡、CD-ROM</p> <p>10. Shinya Onogi, Sachie Irisawa, Kaoru Natsume, Ren Koda and Kohji Masuda: "Position Control of Ultrasound Transducer by Parallel Link Robot for Ultrasonic Therapy in Blood Vessel," 生体医工学シンポジウム 2013 講演予稿集、2013 年、福岡、CD-ROM</p> <p>11. Ren Koda, Jun Koido, Naoto Hosaka, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama: "Design of three-dimensional acoustic field for active control of bubble liposomes in a bifurcated flow," 生体医工学シンポジウム 2013 講演予稿集、2013 年、福岡、CD-ROM</p> <p>12. 保坂直斗、江田廉、宮澤慎也、小野木真哉、望月剛、榎田晃司:「流体中の微小気泡の制御効率向上のための超音波 2 次元アレイによる音場設計」、生体医工学シンポジウム 2013 講演予稿集、2013 年、福岡、CD-ROM</p>

	<p>13. 出町文、重原伸彦、江田廉、澤口冬威、望月剛、榊田晃司、宮本義孝、千葉敏雄:「超音波照射による流体中の微小気泡の凝集体形成法とその計測」、生体医工学シンポジウム 2013 講演予稿集、2013 年、福岡、CD-ROM</p> <p>14. 小野木真哉、呉佳蔚、吉田寿夫、望月剛、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ロボットによる体表面プローブ走査」、第 22 回日本コンピュータ外科学会大会論文集、Vol.15, No.3, 東京、2013 年、CD-ROM</p> <p>15. 小野木真哉、定木健人、望月剛、榊田晃司:「光学マーカーを超音波撮像することによる三次元超音波プローブのキャリブレーション」、第 22 回日本コンピュータ外科学会大会論文集、Vol.15, No.3, 東京、2013 年、CD-ROM</p> <p>16. 入澤佐智恵、小野木真哉、ファントウアンフン、夏目薫、江田廉、榊田晃司:「超音波画像上での計画に基づくパラレルリンク型ロボットによる微小気泡の動態制御」、第 31 回日本ロボット学会学術講演会論文集、2013 年、八王子、CD-ROM</p> <p>17. 吉田寿夫、小野木真哉、呉佳蔚、菅野悠樹、榊田晃司:「空気圧駆動型超音波プローブ走査機構による手術支援ナビゲーションシステム」、第 31 回日本ロボット学会学術講演会論文集、2013 年、八王子、CD-ROM</p> <p>18. Toshio Yoshida, Shinya Onogi, Yuki Sugano, Shun Saito, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda: "Image Plane Positioning by Pneumatic Actuators for Ultrasound Guidance," Proc. of 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBS), Jul. 2013, Osaka, pp.4945-4948</p> <p>19. Ren Koda, Jun Koido, Naoto Hosaka, Takumi Ito, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Seiichi Ikeda, Fumihito Arai: "Active Control of Microbubbles Stream in Multi-bifurcated Flow by Using 2D Phased Array Ultrasound Transducer," Proc. of 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBS), Jul. 2013, Osaka, pp.6277-6280</p> <p>20. Kohji Masuda, Naoto Hosaka, Ren Koda, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki: "Production of acoustic field with multiple focal points to control high amount of microbubbles in flow using a 2D array transducer," Proc. of 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBS), Jul. 2013, Osaka, pp.6285-6288</p> <p>21. Kohji Masuda, Shogo Takeshima, Antoine Bossard, Shinya Onogi: "Full automatic calculation of ejection fraction of left ventricle from either of short-axis view or four-chamber view by processing successive ultrasound images," Proc. of 27th International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology and Surgery, Jun. 2013, Heidelberg, pp.S31-S32</p> <p>22. Shinya Onogi, Yuki Sugano, Tuan Hung Phan, Nobuhiko Shigehara, Ren Koda, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda: "Ultrasound navigation system using an electronic scanning type 3D probe for ultrasonic microbubble delivery therapy," Proc. of 27th International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology and Surgery, Jun. 2013, Heidelberg, pp.S57-S58</p> <p>23. Kohji Masuda, Antoine Bossard, Yuki Sugano, Toshikazu Kato and Shinya Onogi: "Reconstruction and error detection of blood vessel network from ultrasound volume data," Proc. of the IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems, Jun. 2013, Porto</p> <p>24. 望月剛、保坂直斗、江田廉、小野木真哉、榊田晃司:「集束超音波の音響エネルギーベクトル場の数値シミュレーションとその動力応用への考察」、日本超音波医学会 第 86 回学術集会論文集、Vol.40, Suppl., 2013 年、大阪、CD-ROM</p> <p>25. 小野木真哉、菅野悠樹、ファントウアンフン、望月剛、榊田晃司:「超音波ガイド下治療のための血管網解析とナビゲーションシステムの開発」、日本超音波医学会 第 86 回学術集会論文集、Vol.40, Suppl., 2013 年、大阪、CD-ROM</p> <p>26. 榊田晃司、重原伸彦、出町文、江田廉、保坂直斗、望月剛:「人工血管流路を用いた微小気泡の高濃度送達のための凝集体形成法の実験的検討」、日本超音波医学会 第 86 回学術集会論文集、Vol.40, Suppl., 2013 年、大阪、CD-ROM</p> <p>27. 江田廉、小井土惇、伊藤拓未、望月剛、榊田晃司:「超音波 2 次元アレイを用いた生体条件を模擬した流路中での微小気泡の動体制御」、日本超音波医学会 第 86 回学術集会論文集、Vol.40, Suppl., 2013 年、大阪、CD-ROM</p> <p>28. Kohji Masuda, Naoto Hosaka, Nobuhiko Shigehara, Ren Koda, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki: "Design and production of three-dimensional acoustic field to control distribution of microbubbles by using a multiple sound sources," Abstracts of 14th World Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, May. 2013, Sao Paulo</p> <p>29. Kohji Masuda, Shogo Takeshima, Shinya Onogi: "Full automatic boundary detection of left ventricle cavity in both views of short-axis and four-chamber by processing successive echograms," Abstracts of 14th World Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, May. 2013, Sao</p>
--	---

様式19 別紙1

	<p>Paulo</p> <p>30. 梶田晃司、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</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書</p> <p>計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状 況</p> <p>計 3 件</p>	<p>(取得済み) 計 1 件 「左心室壁情報抽出装置、方法、及びプログラム」、梶田晃司、竹島昇吾、特許公開 2013-230247、2013 年 11 月 14 日公開</p> <p>(出願中) 計 2 件</p>
<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>・FIRST シンポジウム「科学技術が拓く 2030 年へのシナリオ」において、「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」と題し、展示発表を行った。2014 年 2 月 28 日(金)-3 月 1 日(土) ベルサール新宿グラント[東京]</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計 1 件</p>	<p>・日経産業新聞朝刊「超音波+バブル薬患部に 脳梗塞・再生医療に応用探る」と題した記事で、本研究室の研究内容が紹介される。2013 年 6 月 27 日</p>
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成25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	85,520,000	36,480,000	0	0
間接経費	36,600,000	25,656,000	10,944,000	0	0
合計	158,600,000	111,176,000	47,424,000	0	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	-6,350	36,480,000	0	36,473,650	36,473,650	0	0
間接経費	0	10,944,000	0	10,944,000	10,944,000	0	0
合計	-6,350	47,424,000	0	47,417,650	47,417,650	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	20,824,224	多方向マイクロパセル誘導実験装置、振動子駆動システム
旅費	3,241,399	研究成果発表
謝金・人件費等	10,269,016	研究員・研究補助者人件費
その他	2,139,011	論文投稿料
直接経費計	36,473,650	
間接経費計	10,944,000	
合計	47,417,650	

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
多方向マイクロパセル 誘導実験装置		1	808,500	808,500	2013/4/5	東京農工大学
振動子駆動システム	ES1144-1	1	15,750,000	15,750,000	2013/7/18	東京農工大学
				0		