

201308005B

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

深部機能画像診断のための  
光音響画像化技術の有用性検証

(H23-医療機器-一般-005)

平成23年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 石原 美弥

平成26年 3月

## はじめに

本研究報告書は、厚生労働科学研究費補助金「医療機器開発推進研究事業」において実施された「深部機能画像診断のための光音響画像化技術の有用性検証(H23-医療機器-一般-005)」に関する3年間の研究成果報告を纏めたものです。関係者の皆様のご尽力により研究期間を通して目標をほぼ達成する研究成果となりましたので、ご報告申し上げます。

我が国が推進しようとしている健康・医療戦略において、医療ニーズに応える医療機器開発は主軸の1つになっています。すなわち、日本発の革新的医療機器を誕生させるために、アカデミックが脈々と実施している基礎研究のシーズを、医療機器開発のためにどのように活かすのか、実用化を促進するにはどうすればいいのか、が最も重要な課題となっています。

本研究事業を3年間継続することで、この課題を明確に解決できたのではないかと、本報告書を作成しながら自負しております。この成果には大きく分けて2点の要因があると考えます。

- 1つめは、理想的な医療機器研究開発体制が構築できたことを挙げます。
- 2つめは、医療ニーズを確実に踏まえたシーズを活かしたことを挙げます。

理想的な医療機器研究開発体制の構築について、現代医療を実践する上で医療機器は不可欠になっております。今、求められている医療機器は、医師がこんな装置が欲しかったと言う医療機器で、疾患の早期発見・診断及び治療時の補助画像として活用することで、きめ細やかな治療戦略が立てられ、その治療が遂行できるようになります。求められている＝医療現場のニーズが高い、使い勝手がよい、結果(表示)が分かりやすいことですが、これを医療機器研究開発に真に活かすには、「医」側からのニーズと「工」側からのシーズの的確なマッチングが欠かせません。すなわち、風通しのよい連携や融合があつてこそ医療に役立つ医療機器研究開発が実現されます。本研究事業では、医師が何度も「工」の実験室でシーズを実体験し、「工」が医療現場に必要な仕様を把握した結果、防衛医科大学校で5件の医師主体の臨床研究を推進し、装置開発にフィードバック出来ました。改良された装置の性能を臨床研究で確認しながら、医療機器として未だない光音響画像装置を世界に先駆けて実用化するために、医療の現場でどう活かされるか臨床各科の医師と議論し、様々な可能性を模索しました。

生体イメージング技術としての光音響画像化技術は、可搬な装置で従来の技術ではカバーできない深部の機能を造影剤などを使用することなく非侵襲的に、かつリアルタイムにイメージングできる医療ニーズを確実に踏まえた特色があります。広範に使用されている超音波画像診断技術の長所を活かし、さらに光画像技術の長所を活かせることが利点です。光音響画像は、光の良さを活かしつつ深部が高空間分解能で画像化できるため医学的な利用価値が格段に広がりますし、非侵襲性が確保できるため、より早く医療の現場での利用が見込める点で期待が大きいと感じております。

日本発の革新的な医療機器がいよいよ誕生すると実感できる研究成果となっております。

これらの成果は、いつも研究を支えて頂いている研究分担者、研究協力者、並びに関係者の方々のご理解とご協力があつての成果であります。

心より感謝申し上げます。

平成 26 年 3 月

防衛医科大学校医用工学講座  
教授 石原美弥

## 目次

### I. 研究班の構成

### II. 総括研究報告

深部機能画像診断のための光音響画像化技術の有用性検証

— 平成23・24・25年度 総括研究報告 —	1
石原美弥	

### III. 分担研究報告

#### 1. システム構築

1) 光音響画像化システムの研究開発	11
辻田和宏, 堀口明男, 藤田真敬	

#### 2. 臨床研究とシステム性能評価

1) 根治的前立腺全摘除術における光音響画像による 的確な神経温存の可能性検証	41
堀口明男, 津田 均, 辻田和宏	
2) 腫瘍モデルマウスを用いた光音響画像の有用性検証	49
堀口明男, 津田 均, 辻田和宏, 櫛引俊宏	
3) 脈管疾患における光音響技術の有用性の検証	57
綾織誠人, 池脇克則, 辻田和宏	
4) 血管外科領域の臨床価値探索に関する考察	65
藤田真敬, 池脇克則, 北垣 学	

#### 3. 基礎研究と臨床への橋渡し

1) 光音響基礎実験用ハードウェアの構築	71
平沢 壮	

2) 光音響イメージング技術を用いた 血液酸素飽和度分布画像化に関する検討	101
平沢 壮, 藤田真敬, 北垣 学, 大川晋平	
3) 光音響画像の脳神経外科応用に関する基礎～臨床検討	125
平沢 壮, 大谷直樹, 藤田真敬	
4) 光音響信号の時分解周波数解析による 光減衰係数の定量的計測方法の開発	143
平沢 壮	
4. その他	
1) 薬事戦略相談実施	167
石原美弥, 辻田和宏	
2) 光超音波画像研究会の立ち上げと活動概要	171
石原美弥	
3) 本研究事業の研究成果紹介のホームページ	181
石原美弥	
5. 添付資料	
1) VOLCANOに関する調査	189
平沢 壮	
IV. 研究成果の刊行(平成23・24・25年度)に関する一覧	193
V. 研究成果の刊行物・別刷	203

## 1. 研究班の構成



## 研究班の構成

	研究者名	所属研究機関・役職	専門	分担研究項目
研究代表者	石原 美弥	防衛医科大学校 医用工学講座・教授	生体医工学, 医学生物光工学	研究総括, 医療機器開発
研究分担者	堀口 明男	防衛医科大学校 泌尿器科学講座・講師	泌尿器科腫瘍学	前立腺癌適用検討
	大谷 直樹	防衛医科大学校 脳神経外科学講座・講師	脳神経外科	頸動脈狭窄症及び血行再建術の術前診断適用検討
	平沢 壮	防衛医科大学校 医用工学講座・助教	光応用技術, 画像情報学	医療機器開発, 基礎実験
	池脇 克則	防衛医科大学校 内科学講座 神経・抗加齢 血管内科・教授	循環器病学, 老年病学, 動脈硬化	脈管疾患への適用検討
	津田 均	防衛医科大学校 病態病理学講座・教授	病理学	病理組織との比較検討
	辻田 和宏	富士フイルム株式会社 R&D統括本部メディカル システム開発センター・ 主任研究員	内視鏡及び光医療機器の開発	医療機器開発, プロト機製作
研究協力者	藤田 真敬	H25.12～現在 航空自衛隊 航空医学実験隊・第2部長 ～H25.11 防衛医科大学校防衛医学研究センター異常環境衛生研究部門・准教授	心臓血管外科学, 航空環境医学, 医用工学	下肢静脈瘤及び血管手術の術前診断への適用検討
	綾織 誠人	防衛医科大学校 内科学講座神経・抗加齢 血管内科・助教	循環器病学	脈管疾患への適用検討
	北垣 学	自衛隊横須賀病院診療部 ・医局長兼内科長	循環器内科学	動物実験補助
	榎引 俊宏	防衛医科大学校 医用工学講座・准教授	医用工学	実験用モデル動物の作製
	大川 晋平	防衛医科大学校 医用工学講座・助教	医用工学	実験補助

石原 美弥 (研究代表者)



防衛医科大学校 医用工学講座 教授  
埼玉県所沢市並木 3-2  
miyaishi@ndmc.ac.jp

【研究の専門】

医用生体工学全般, 特に光のバイオメディカル応用。  
本研究班を通して, 「医療の現場に真に役立つ技術は高い専門性を持った研究者が協調することで実現する」を実感している。

---

堀口 明男 (研究分担者)



防衛医科大学校 泌尿器科学講座 講師  
埼玉県所沢市並木 3-2  
impreza@ndmc.ac.jp

【研究の専門】

根治的前立腺全摘除術は制癌と尿禁制, 性機能の温存を求められる難易度の高い治療です。光音響画像化システムを利用した制癌と機能温存の両立を可能にする, 新しい術中イメージナビゲーションシステムの開発を目指しています。

---

大谷 直樹 (研究分担者)



防衛医科大学校 脳神経外科講座 講師  
埼玉県所沢市並木 3-2  
naotani@ndmc.ac.jp

【研究の専門】

脳虚血, 神経損傷の病態解明と治療  
血行再建  
脳腫瘍の外科治療  
医用工学と連携した診断・手術機器の開発と臨床応用



平沢 壮 (研究分担者)



防衛医科大学校 医用工学講座 助教

埼玉県所沢市並木 3-2

hirasawa@ndmc.ac.jp

【研究の専門】

医用工学

医用画像診断装置

生体信号処理

計測システム開発

光応用技術

---

池脇 克則 (研究分担者)



防衛医科大学校 内科学講座 神経・抗加齢血管内科 教授

埼玉県所沢市並木 3-2

katsunorike@ndmc.ac.jp

【研究の専門】

動脈硬化の危険因子である脂質異常症の基礎的、臨床的研究を行っている。海外留学中は、安定同位体というトレーサーを使った脂質異常症のヒトでの代謝研究手法を習得し、前任地の慈恵医大、そして防衛医大で行っている。また、次世代治療のターゲットと期待されている HDL の抗動脈硬化作用の基礎的、臨床的研究も推進している。本研究には血管、中でも静脈からのアプローチで貢献できればと考えている。

---

津田 均 (研究分担者)



防衛医科大学校 病態病理学講座 教授

埼玉県所沢市並木 3-2

htsuda@ndmc.ac.jp

【研究の専門】

病理学、特に病理診断学、腫瘍病理学を専門としている。病理形態と分子変化の関連を調べ、がんの発生や進展のメカニズム解明、乳腺・婦人科腫瘍の外科病理学的研究、治療効果予測や患者予後予測のバイオマーカー探索、などに取り組んでいる。病理診断の精度管理やコンサルテーションの事業にもかかわっている。

辻田 和宏 (研究分担者)



富士フイルム(株) R&D 統括本部 メディカルシステム開発センター  
主任研究員

神奈川県足柄上郡開成町宮台 798

kazuhiro.tsujita@fujifilm.com

【研究の専門】

光を用いた生体計測に関わる研究開発。画像分光計測技術、自家蛍光診断技術内視鏡画像化技術などの研究に従事。現在、光音響イメージング技術の研究に従事。光と超音波という非侵襲な組み合わせで、光の特徴である機能画像と超音波の形態画像を組み合わせた融合画像を得られる点が魅力である。近い将来、PAI が新たな汎用性のあるモダリティとして医療現場で活用されることを、光音響画像化技術開発に携わるものとして、大いに期待している。

藤田 真敬 (研究協力者)



H25.12～現在

航空自衛隊 航空医学実験隊 第2部長

航空自衛隊立川分屯基地内 東京都立川市栄町 1-2-10

～H25.11

防衛医科大学校 防衛医学研究センター 異常環境衛生研究部門 准教授

埼玉県所沢市並木 3-2

【研究の専門】

心臓血管外科学, 医用工学

血管新生, 再生医工学, 虚血性疾患モデルの開発

航空環境医学

患者空輸, 暑熱環境対策, 検疫対応, 高加速度と不整脈  
災害医療

CBRNE 医療対応

綾織 誠人 (研究協力者)



防衛医科大学 内科学講座 神経・抗加齢血管内科 助教  
埼玉県所沢市並木 3-2

【研究の専門】

動脈硬化性疾患とその危険因子（脂質異常、糖尿病、高血圧）との関連について、基礎・臨床の両面から研究を行っている。基礎研究として動脈硬化形成における HDL の役割を主として動物モデルを用いて、臨床研究として各種薬剤や HDL 機能の動脈硬化性プラークや血管内皮機能に及ぼす影響について、MRI・超音波検査を用い検討している。脈管専門医として、動脈領域における本研究の発展に貢献したい。

【分担研究項目】

脈管疾患への適用検討

---

北垣 学 (研究協力者)



自衛隊横須賀病院診療部 医局長兼内科長  
神奈川県横須賀市田浦港町 1766-1

【研究の専門】

循環器病学

医用超音波の血管病治療への応用

動脈炎症とサイトカインとの関連

光音響イメージングの血管分野での応用を検証するための実験動物モデルの作製を通じて、本研究に貢献したいと考えています。

【分担研究項目】

動物実験補助

楯引 俊宏 (研究協力者)



防衛医科大学校 医用工学講座 准教授  
埼玉県所沢市並木 3-2

【研究の専門】

医用工学

超音響イメージングのためのモデル動物作製と超音響顕微鏡による細胞レベルでのイメージングについて研究を行っています。

【分担研究項目】

実験用モデル動物の作製

---

大川 晋平 (研究協力者)



防衛医科大学校 医用工学講座 助教  
埼玉県所沢市並木 3-2

【研究の専門】

医用工学

生体信号処理

画像再構成アルゴリズム

【分担研究項目】

実験補助

---

## Ⅱ. 総括研究報告

# 深部機能画像診断のための 光音響画像化技術の有用性検証 — 平成 23・24・25 年度 総括研究報告 —

研究代表者 石原 美弥 防衛医科大学校 医用工学講座 教授

## 要旨

光音響画像は現存の画像診断技術ではカバーできない新しい非侵襲的画像化技術として世界的に着目されている。従来の光画像化技術や超音波画像化技術の長所をそのまま活かしつつ、深部を高いコントラストで高精細に画像化できる利点や特徴があることから医療ニーズが高い。しかし医療機器としては未だ実用化されていない。本研究事業では、医療機器開発に必須である連携環境を整え、世界に先駆けて日本発の光音響画像診断装置の実現を目的として3年間実施した。

初年度に実施した薬事戦略相談をふまえた実験計画、プロト機の製作及び改良と、臨床研究の相互フィードバック、これらの研究を支える基礎検討を効率的に実施し、当初の目標を達成した。

## 【研究分担者】

堀口明男：防衛医科大学校

泌尿器科学講座・講師

大谷直樹：同 脳神経外科学講座・講師

平沢 壮：同 医用工学講座・助教

池脇克則：同 内科学講座・教授

津田 均：同 病態病理学講座・教授

辻田和宏：富士フイルム(株)R&D 統括本部  
メディカルシステム開発センター・  
主任研究員

## 【研究協力者】

藤田真敬：H25.12～現在

航空自衛隊 航空医学実験隊・

第2部長

～H25.11

防衛医科大学校 防衛医学研究

センター異常環境衛生研究部門・

准教授

綾織誠人：防衛医科大学校

内科学講座・助教

北垣 学：自衛隊横須賀病院診療部・

医局長兼内科長

櫛引俊宏：防衛医科大学校

医用工学講座・准教授

大川晋平：同 医用工学講座・助教

## A. 研究目的

【A-1】求められているイメージング技術とは

現代医療を実践する上で画像診断技術は不可欠になっている。すなわち、X-CT, MRI, PET など種々の画像化技術・装置が誕生し、既に大きな役割を果たしている。がん診断を例にすると、がん大国になりつつある我が国では、がんと診断されている患者数は年間約60万人で、これは10年前に比べて20万人以上増えている。それに対して、部位によって差はあるが平均すると5年生存率は6割近くになっている。これは検査技術が革新的に進歩し超早期発見に寄与している事と関連があることに疑問はない。すなわち、がんと診断された患者が急速に増えていることと理解できる。この事態を受けて求められるのは、がんと診断された患者のQOL (Quality of Life)を維持するための医療技術で、その1つに治療の効果を判定し治療戦略にフィードバックするための



診断計測技術がある。これには苦痛や痛みの少ない、そして放射線被ばくのない手法で実施することが望まれる。すなわち、簡便で非侵襲的に繰り返し診断(モニタリング)できること必要がある。言い換えると自発的に医療機関を訪れた患者を対象に X-CT, MRI など大型の画像診断装置を使用したがんの超早期発見用検査に対して、ベッドサイドでの利用も想定される治療効果モニタリングには、小型で可搬な装置、簡便かつリアルタイムな診断、そして非侵襲的な技術でなければならない。

小型、廉価、汎用性の特徴を活かして広範に使用されている画像診断技術は超音波診断装置である。最近さらなる小型化が進み可搬性も著しく向上した。超音波画像は音響インピーダンスの変化による形態情報の取得が基本原理である。一方、小型、簡便かつリアルタイムを実現できる光画像化技術では細胞や組織内で機能する物質の濃度や動きを高い時空間分解能で把握ことが出来る。さらに、光エネルギーを利用すると生体と多様な相互作用が発生し、イメージングにこれらを利用できるため、光散乱分子、光吸収分子、蛍光分子と撮像対象のバリエーションが豊富である。既に実用化されている光イメージング手法には、光コヒーレンストモグラフィ(Optical Coherence Tomography, OCT)と拡散光トモグラフィ(Diffuse Optical Tomography, DOT)、内視鏡分野への応用が盛んな蛍光イメージングが挙げられる。OCTは散乱光を利用する画像化技術で、数  $\mu\text{m}$  の高分解能を有するが、検出光の散乱により撮像可能な深さが 2 mm 程度に制限される。DOTは、生体内部の機能・形態情報をもつ主に光吸収(正確には吸収係数や散乱係数などの光学特性値)を利用して定量的に 3 次元イメージングが可能な手法であるが、高分解能が得られない。蛍光イメージングは、自家蛍光やプローブを利用して蛍光を発生した部位を抽出してイメージングするが、分解能や画像化深度は限られる

のが現状である。

超音波画像も光イメージングも原理的に CT や MRI のように身体の外側から内臓を見ることは困難であるが、超音波画像診断装置が既に医療機器として広く普及している点と、ライフサイエンス分野で発展が著しい光を利用したイメージング技術は高空間分解能かつ高コントラストを可能とする点を併せ持つ画像診断技術、すなわち放射線被ばくがなく小型かつ可搬性で汎用性に富む特徴を持ち、生体深部の特定の分子を高精細で直接可視化する画像化技術が待望されている。

#### 【A-2】光音響画像の位置づけ

光の良さを活かしつつ深部が高性能で画像化できれば、医学的な利用価値が格段に広がる。光音響画像診断技術は、レーザー光を照射して生体内の光吸収体(血管網の画像取得にはヘモグロビンを光吸収体とする)で発生した超音波を検出して画像化する、まさに光技術と超音波技術を融合した非侵襲かつ簡便な診断技術である。励起は光で検出は超音波、すなわち光と超音波の複合技術であるので「光音響画像」を「光超音波画像」とする日本の研究チームもある。英語でも、Photoacoustic, Optoacoustic と両方使われている。我々は電話の発明で有名なアレキサンダーグラハムベルが光照射により音波が発生する現象を 1880 年に American Journal of Science で論文発表し、その後気体の分光分析法 PAS (Photo-acoustic Spectroscopy)として確立されたことが基本原理と捉えているので「光音響画像」としている。

近年のパルスレーザーの小型化や超音波検出素子の高性能化により生体への応用が現実的となり、2000 年頃から新しい画像診断技術としての光音響画像化技術の研究が盛んになった。既に、2010 年 2 月 18 日の Nature の分子イメージングに関する記事では、モダリティの 1 つとして光音響(photoacoustic)画像が取り上げられている。さ

らに現在、大規模な橋渡し研究プロジェクトを立ち上げるなど、世界で最も研究開発が活発なイメージング技術となっている。その原理は、特定の条件のレーザー光を照射すると光吸収に伴って超音波が発生する。この超音波の伝搬時間から光の吸収体の位置情報を、信号強度より吸収係数に関する情報を断層画像にするもので、光と生体の相互作用を画像化する技術の1つである。原理的に数mm～数cmの計測深さ、10 $\mu$ m～1mmの空間分解能を得ることが可能である。また、光のパラメータを適当に設定することで特定の吸収体を選択的に励起可能であること、検出対象が超音波である原理上、検出光の光散乱に起因する分解能及び感度の悪化が生じず、高コントラストで生体深部を可視化できる優れた特長を持つ。光音響画像は入力側が光、出力側が超音波であることから、光と超音波の特長を併せ持つハイブリッドモダリティと言われるや、光超音波画像とも表現することがある。

光音響画像化技術は、原理的に被ばくがなく、リアルタイムに画像化できる技術であること、小型で可搬な装置になること、従来のモダリティでの実現が難しいcmオーダーの深さで、造影剤などの薬剤を使わずに微細な血管網が画像化できる、超音波画像との重畳ができることなどから、新しい画像診断ツールとして期待されているが、既存するのは研究用途の動物用装置のみで、未だに医療用診断機器として世界で例がない。これらの背景より、本研究事業では、医工連携・産学連携をベースに、世界に先駆けて速やかに画像診断用光音響画像化技術を確立することを目的とする。

### 【A-3】光音響画像の医療応用

新規画像診断技術において、造影剤を使用して初めて撮像できる技術と、造影剤の使用なしに撮像できる場合では、安全性の観点から医療機器としての実用化スピードは異なる。光音響画像は、

光吸収体の分布画像である。生体内には複数の光吸収体(ヘモグロビン、メラニン、水、タンパク質)があるので、これらを撮像対象にした画像は、造影剤を使う事なく撮像出来る点は、放射線が被ばくしない点と併せて、早期実用化が期待できる。

生体深部の画像化のためには、光の生体透過性の高い波長域である生体の分光窓といわれる近赤外光(650～1000 nm)の使用が望ましい。ヘモグロビンを吸収体とし、近赤外光域の波長を励起光に選択すれば、深部の血管網の3次元画像が取得できる。さらに、ヘモグロビンの酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンで異なる光吸収特性を持つことを利用すれば、血中酸素飽和度(ヘモグロビンのうち、何%がO<sub>2</sub>と結合しているかを表すパラメータ)が求められる。この原理を用いれば、測定される光音響信号から血中酸素飽和度が算出される。この特性を利用した医療機器として世界市場500億円(年間)規模を持つパルスオキシメーターは、新生児の呼吸管理のためのモニター、在宅酸素療法の患者の管理、さらに手術時の麻酔管理に利用されている。すなわち、光音響画像は造影剤を使わずに、血管分布の断層画像や、血中酸素飽和度分布が得られる。この原理を利用した光音響画像診断の応用の1つとして研究されているのが、新生血管など正常組織とは異なる血管網の3次元画像を利用した乳がん診断である。既に、国内外で臨床研究が開始されているが、2009年から注力されているにも関わらず、未だ医療機器として実現していない。その他の応用として、各種癌診断に関する研究、眼科応用も散見される。

光イメージングの進展は、GFP研究でノーベル賞受賞に見られるように、特異性や選択性を向上できるプローブの利用に因るところが大きい。光音響画像でも、生体由来の光吸収体を撮像対象とするだけでなく、医療で使用可能となっている色素のインドシアニンググリーン(ICG)、メチレンブルーを対象とした研究報告がある。この光音響

画像を利用する臨床研究として、センチネルリンパ節への適用が米国にて実施されている。

その他、光音響画像技術の励起エネルギー源として使用するレーザー光は、細径の光ファイバーで導光できることが特長であるので、これを活かして血管内超音波診断装置(IVUS)と組み合わせ、動脈硬化診断への応用も盛んに研究されている。

## B. 研究方法

本研究では、以下の項目に示す研究課題を実施した。

### 1. システム構築

1)光音響画像化システムの研究開発

### 2. 臨床研究とシステム性能評価

1)根治的前立腺全摘除術における光音響画像による的確な神経温存の可能性検証

2)腫瘍モデルマウスを用いた光音響画像の有用性検証

3)脈管疾患における光音響技術の有用性の検証

4)血管外科領域の臨床価値探索に関する考察

### 3. 基礎研究と臨床への橋渡し

1)光音響基礎実験用ハードウェアの構築

2)光音響イメージング技術を用いた血液酸素飽和度分布画像化に関する検討

3)光音響画像の脳神経外科応用に関する基礎～臨床検討

4)光音響信号の時分解周波数解析による光減衰係数の定量的計測方法の開発

### 4. その他

1)薬事戦略相談実施

2)光超音波画像研究会の立ち上げと活動概要

3)本研究事業の研究成果紹介のホームページ

なお、臨床研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認、及び、動物実験は防衛医科大学校動物倫理委員会の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

光音響画像技術をどこよりも先駆けて実用化するために、本研究では「産学」及び「医工」が密に連携できる研究体制を研究当初から構築し、その連携を最大限機能させ、以下に示す3つの研究項目を有機的かつ効率的に実施した。(1)外来や手術場に持ち込むことができ、造影剤を使用することなく微細な血管網が非侵襲的に画像化できるプロト機の製作、(2)医師主体的に実施する複数の臨床研究の推進、(3)機能画像としての有効性を検証するための基礎的検討として *in vitro* 動物実験を中心にした実験である。さらに(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)の薬事戦略相談を活用して、研究計画を精査した。

研究体制としては適材適所を意識して、使い勝手がよい、結果が分かりやすい装置として医療現場のニーズが高い適用に対処できるよう風通しのよい医工連携かつ産学連携を推進した。医師主体の臨床研究では、プロト機の改良とフィードバックをしながら実施した。光音響イメージングのリアルタイム性により、各臨床研究で考案したプロトコルは、現存の検査等に負担のない短時間で出来る内容となっている。複数の光音響プローブを用いて得られたデータから目標性能が得られていること、得られた性能で光音響画像の強みを活かせる医療ニーズに絞り込めることが確認できた。同時に非侵襲性により、より早く確実に医療の現場での利用が見込める点で期待が大きいことが確認できた。

## D. 結論

3年間を通して「造影剤を使用することなく微細な血管網が非侵襲的に画像化できるプロト機の製作及び改良と性能検証」、「医師主体的に実施する複数の臨床研究の推進」、さらに「機能画像としての有効性を検証するための基礎的検討」を中心実施した。前立腺における神経血管束の描

出, 下腿皮下静脈, 頸部血管及び鼠径部血管の可視化などを確認した。構築したシステムは, 可搬なシステム, リアルタイム性を確保して, 光音響血管画像と形態(解剖)画像を描出する超音波画像を重畳できる, 画像取得時間が現行の検査を大幅に増大することがないなど, 医療現場で受け入れやすい仕様となっている。すなわち, 広範に普及している超音波診断画像に医工学の技術を取り入れて, 高コントラストで微細な血管網を重畳できる光音響画像の付加価値を与えることができた。加えて, 光音響画像研究を促進するための「光超音波画像研究会の活動概要」, 研究成果を紹介する「本研究事業の研究成果紹介のホームページ」などの啓蒙活動を実施した。

3年間継続して本研究事業を実施することで, 理想的な医療機器研究開発体制で医療機器研究開発が推進でき, 医療ニーズを確実に踏まえたシーズを活かした。これにより, 日本発の革新的な医療機器がいよいよ実現されると実感できる研究成果となった。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Okawa S, Hirasawa T, Kushibiki T, Ishihara M. “Reconstruction of the optical absorption coefficient from photoacoustic signals measured by scanning coaxial probe with regularization methods”. Proceedings of SPIE, 8943, p.89433W-1-89433W-8, 2014.03.
- 2) Hirasawa T, Okawa S, Fujita M, Kushibiki T, Ishihara M. “Quantification of optical attenuation coefficient based on continuous wavelet transform of

photoacoustic signals measured by a focused broadband acoustic sensor”. Proceedings of SPIE, 8943, p.89435Z-1-189435Z-10, 2014.03.

- 3) Hirasawa T, Fujita M, Okawa S, Kushibiki T, Ishihara M. “Quantification of effective attenuation coefficients using continuous wavelet transform of photoacoustic signals”. Applied Optics, 52(35), p.8562-8571, 2013.12.
- 4) 石原美弥. “光音響信号の周波数成分が画像性能に与える影響”. 電気学会研究会資料 光・量子デバイス研究会資料, OQD-13-047, p.27-29, 2013.11.
- 5) Okawa S, Hirasawa T, Kushibiki T, Ishihara M. “Numerical evaluation of linearized image reconstruction based on finite element method for biomedical photoacoustic imaging”. Optical Review, 20(5), p.442-451, 2013.10.
- 6) Okawa S, Hirasawa T, Kushibiki T, Ishihara M. “Reconstruction of the optical properties of inhomogeneous medium from photoacoustic signal with lp sparsity regularization”. Proceedings of SPIE, 8581, p.858135-1-858135-6, 2013.03.
- 7) Hirasawa T, Fujita M, Okawa S, Kushibiki T, Ishihara M. “Improvement in quantifying optical absorption coefficients based on continuous wavelet-transform by correcting distortions in temporal photoacoustic waveforms”. Proceedings of SPIE, 8581, p.85814J-1-85814J-7, 2013.03.
- 8) 榎引俊宏, 石原美弥. “細胞観察のための光音響イメージング顕微鏡”. レーザー医学会誌, 33(4), p.392-398, 2013.01.
- 9) 石原美弥. “レーザー生体相互作用とその治

- 療と診断への応用”. 光学, 41(11), p.548-555, 2012.11.
- 10) 榎引俊宏, 平沢壮, 大川晋平, 石原美弥. “3次元培養細胞観察のための光音響イメージング顕微鏡の創製”. 日本レーザー医学会誌, 33(3), p.318, 2012.11.
- 11) 石原美弥. “光音響画像の現状”. 電気学会論文誌 C(電子・情報・システム部門誌), 132(8), p.1287-1290, 2012.08.
- 12) 平沢壮, 榎引俊宏, 藤田真敬, 石原美弥. “連続ウェーブレット変換を用いた光音響信号解析による光吸収係数同定法の開発”. 第51回日本生体医工学会, 2012.05.
- 13) 石原美弥. “光と超音波のハイブリッドモダリティとしての光音響画像”. 医学のあゆみ, 240(6), p.487-497, 2012.02.
- 14) Hirasawa T, Ishihara M, Tsujita K, Hirota K, Irisawa K, Kitagaki M, Fujita M, Kikuchi M. “Continuous wavelet-transform analysis of photoacoustic signal waveform to determine optical absorption coefficient”. Proceedings of SPIE, 8223, p.822333-1-822333-7, 2012.01.
- 15) Irisawa K, Hirota K, Tsujita K, Hirasawa T, Ishihara M. “Influence of laser pulse width to the photoacoustic temporal waveform and the image resolution with a solid-state excitation laser”. Proceedings of SPIE, 8223, p.82232W-1-82232W-8, 2012.01.
- 16) 平沢壮, 石原美弥, 藤田真敬, 北垣学, 大谷直樹, 菊地眞. “光音響画像化技術の要素技術開発とシステム化:動物モデルによる性能検証”. Optics and Photonics Japan 2011, p.P65-1-P65-2, 2011.11.
- 17) 平沢壮, 石原美弥, 藤田真敬, 北垣学, 大谷直樹, 堀口明男, 菊地眞. “光音響技術を利用した選択的イメージングの動物モデルによる検証”. 日本レーザー医学会誌, 32(3), p.334, 2011.10.
- 18) 石原美弥. “光音響画像化技術の最新動向”. 第3回 BioOpto Japan「医療・診断セッション」カンファレンス予稿集, p.3-1-3-22, 2011.09.
- 19) Sato M, Ishihara M, Kikuchi M, Mochida J. “A diagnostic system for articular cartilage using non-destructive pulsed laser irradiation”. Lasers in Surgery and Medicine, 43(5), p.421-432, 2011.07.
- 20) Ishihara M, Sato M, Kutsuna T, Mochida J, Kikuchi M. “Photoacoustic measurement technology in regenerative medicine of articular cartilage”. 第50回日本生体医工学会(CD-ROM), 2011.04.
- 21) 平沢壮, 石原美弥, 辻田和宏, 入澤覚, 北垣学, 藤田真敬, 菊地眞. “深部組織の高分解能画像化に向けた光音響画像診断法の開発と評価”. 第50回日本生体医工学会(CD-ROM), 2011.04.
2. 学会発表  
国際学会
- 22) Okawa S, Hirasawa T, Kushibiki T, Ishihara M. “Reconstruction of the optical absorption coefficient from photoacoustic signals measured by scanning coaxial probe with regularization methods”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2014, SPIE Photonics West BiOS 2014 Technical Summaries, p.294, 2014.02.
- 23) Hirasawa T, Okawa S, Fujita M, Kushibiki T, Ishihara M. “Quantification of optical attenuation coefficient based on continuous wavelet transform of photoacoustic signals measured by a

- focused broadband acoustic sensor”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2014, SPIE Photonics West BiOS 2014 Technical Summaries, p.326, 2014.02.
- 24) Okawa S, Hirasawa T, Kushibiki T, Ishihara M. “Comparison of regularization methods for photoacoustic image reconstruction”. Conference on Laser Surgery and Medicine 2013, Proceedings of Conference on Laser Surgery and Medicine 2013, p.34-35, 2013.04.
- 25) Okawa S, Hirasawa T, Kushibiki T, Ishihara M. “Reconstruction of the optical properties of inhomogeneous medium from photoacoustic signal with lp sparsity regularization”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2013, SPIE Photonics West BiOS 2013 Technical Summaries, p.269, 2013.02.
- 26) Hirasawa T, Fujita M, Okawa S, Kushibiki T, Ishihara M. “Improvement in quantifying optical absorption coefficients based on continuous wavelet-transform by correcting distortions in temporal photoacoustic waveforms”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2013, SPIE Photonics West BiOS 2013 Technical Summaries, p.289, 2013.02.
- 27) Ishihara M. “【シンポジウム】Photoacoustic imaging and sensing in medicine”. 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry Program and Abstracts, p.67, 2012.08.
- 28) Ishihara M, Hirasawa T, Sato R, Teranishi T. “Photoacoustic measurements of various gold nanoparticles to design contrast agents for in vivo imaging”. XXIV IUPAC Symposium on Photochemistry, XXIV IUPAC Symposium on Photochemistry Abstract book, p.236, 2012.07.
- 29) Hirasawa T, Ishihara M, Tsujita K, Hirota K, Irisawa K, Kitagaki M, Fujita M, Kikuchi M. “Continuous wavelet-transform analysis of photo-acoustic signal waveform to determine optical absorption coefficient”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2012, SPIE Photonics West BiOS Technical Summaries, p.268, 2012.01.
- 30) Irisawa K, Hirota K, Tsujita K, Hirasawa T, Ishihara M. “Influence of laser pulse width to the photoacoustic temporal waveform and the image resolution with a solid state excitation laser”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2012, SPIE Photonics West BiOS Technical Summaries, p.266, 2012.01.
- 国内学会
- 31) 石原美弥. “光音響信号の周波数成分が画像性能に与える影響”. 電気学会光・量子デバイス研究会, 電気学会研究会資料 光・量子デバイス研究会 OQD-13-047, p.27-29, 2013.11.
- 32) 石原美弥. “【特別講演】光超音波(光音響) 画像診断におけるレーザー安全に関する基礎検討”. 第1回光超音波画像研究会, 第1回光超音波画像研究会プログラム 抄録集, p.1, 2013.08.
- 33) 辻田和宏, 入澤覚, 広田和弘, 平沢壮, 藤田真敬, 石原美弥. “光音響イメージング装置—光音響画像と超音波画像の融合—”. 第1回光超音波画像研究会, 第1回光超音波画像研究会プログラム 抄録集, p.6, 2013.08.