

音響誘起電磁法による 体内線維の非侵襲センシング

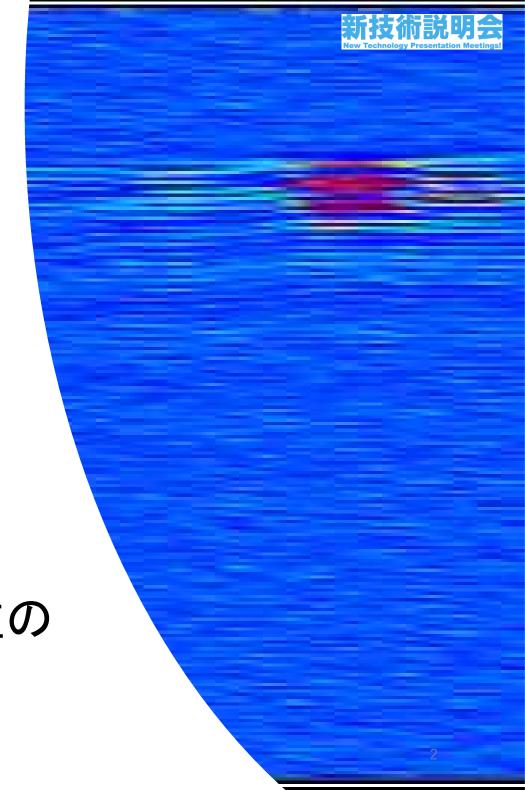
東京農工大学 大学院工学研究院 先端物理工学部門 教授 生嶋 健司

新モダリティの創生へ

一音響誘起電磁法一 ASEM法

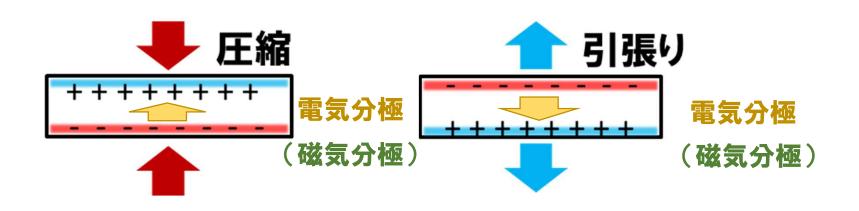
生体線維組織は, 歪むと電気分極が生じます (圧電効果)

超音波で非侵襲に体内線維の 分極特性を可視化します



圧電効果 (強磁性体の場合、圧磁効果)





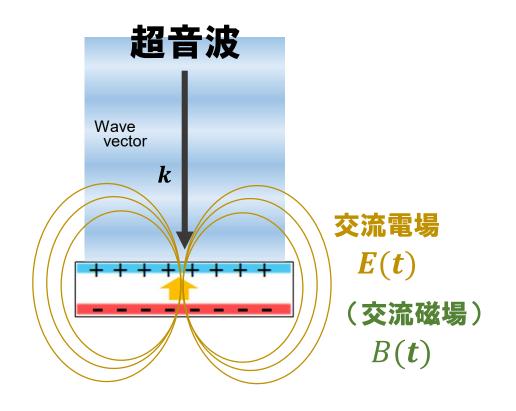
超音波照射



高周波で圧力を加える

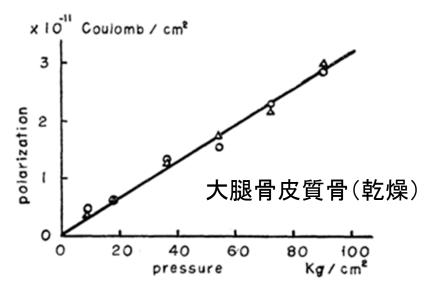


音響誘起電磁応答 (ASEM応答)

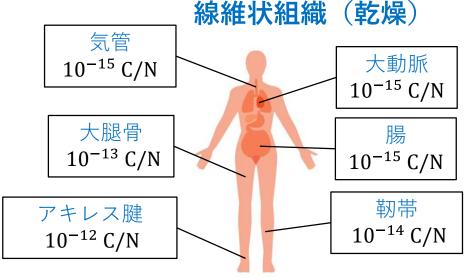


生体組織の圧電効果



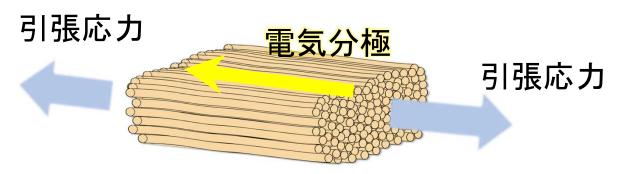


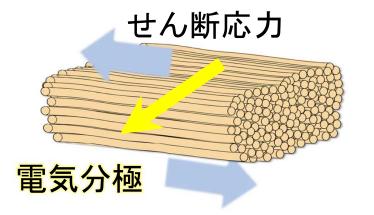
E. Fukada et al., J. Phys. Soc. Jpn. 12, 1158 (1957).



- E. Fukada et al., Jpn. J. Appl. Phys. 3, 117 (1964).
- E. Fukada et al., J. Phys. Soc. Jpn. 26, 777 (1969).
- E. Fukada, Biorheology **32**, 593 (1995).
- E. Fukada, Advan. in Biophys. 6, 121 (1974).

生体内の線維状組織 (コラーゲン・エラスチン)





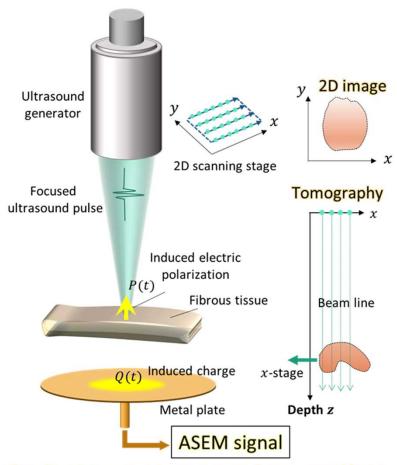
ただし、

- ・生体に近い湿潤環境では?
- 画像化は?

超音波による圧電検出と画像化

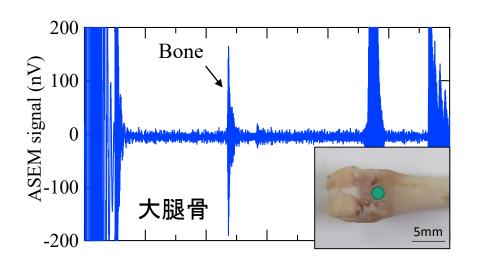


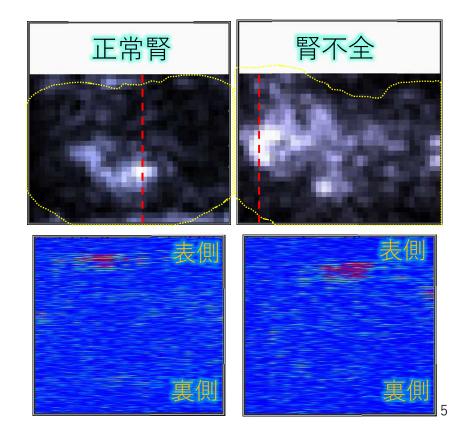
ASEM法(音響誘起電磁法)



超音波による圧電分極の画像化

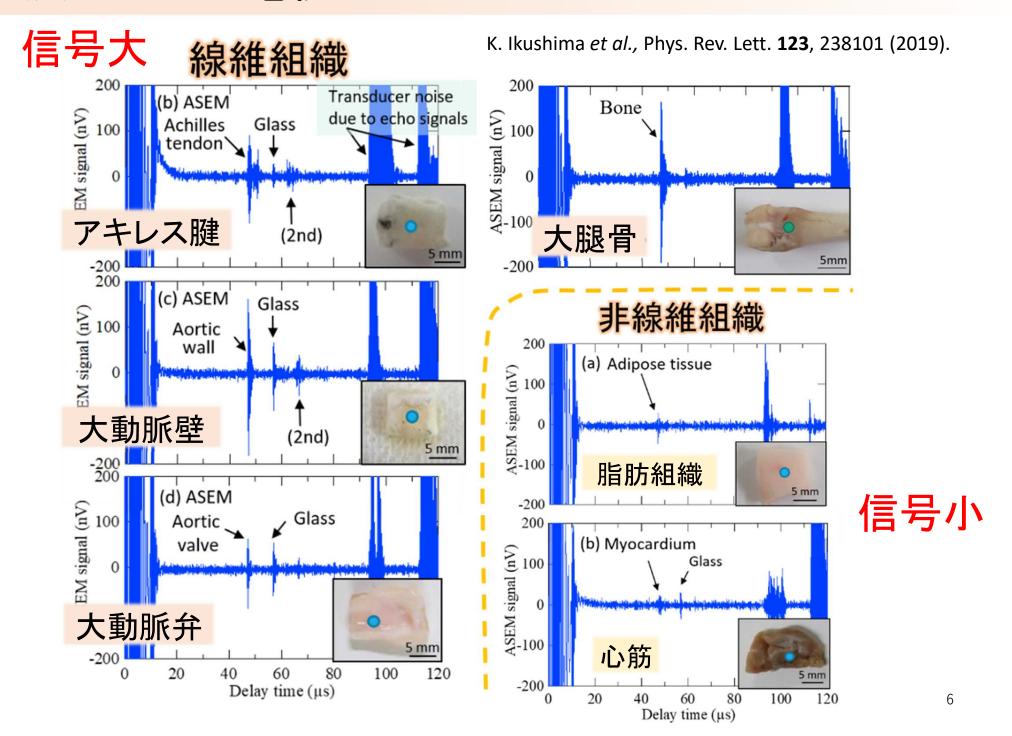
- 生体環境でも測定可能
- 超音波走査で画像化可能





超音波による圧電検出





生体軟組織の圧電性



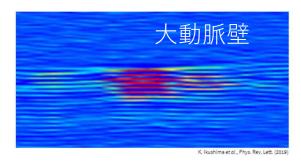
米国物理学会(2019)



Synopsis: Soft Biological Tissues Can Be Piezoelectric

December 3, 2019

Artery walls, tendons, and heart valves can generate an electric voltage when squeezed—an effect that could be harnessed to diagnose important diseases.



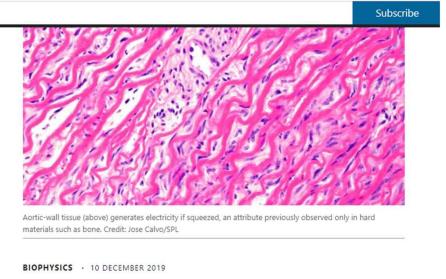
Squeeze a quartz crystal, and it will generate an electrical voltage. This electromechanical coupling, known as piezoelectricity, is exploited in many applications, from quartz watches to cigarette lighters to amplifying pickups for guitars. The effect appears in crystals and ceramics but also in biological solids like bones. Now, Kenji Ikushima and colleagues at Tokyo University of Agriculture and Technology have documented the first instance of piezoelectricity in hydrated tissues—a finding that could have biomedical implications.

Diagnalactricity requires ordering of the electric dinoles in a material, which is easier to achieve in crystals than in

生体軟組織をぎゅっと絞ると 電圧が出る!

Nature 誌 Research Highlights (2019)

nature



The body electric: soft tissue makes electricity under stress

Ultrasound pulses trigger an electrifying effect in samples of Achilles tendon, heart valve and more.

体内電気: 軟組織は応力下で 電気をつくる!

音響誘起電磁法(ASEM法)



通常の超音波測定

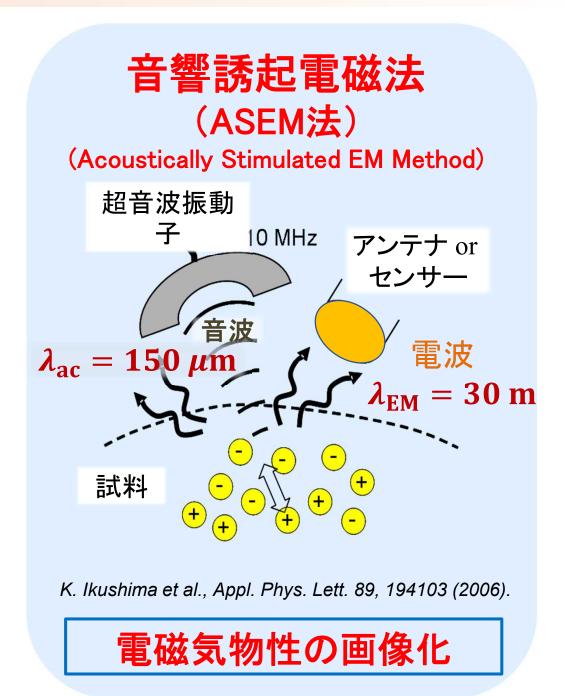
- 音響インピーダンス
- 音速



- 質量密度
- 弾性率

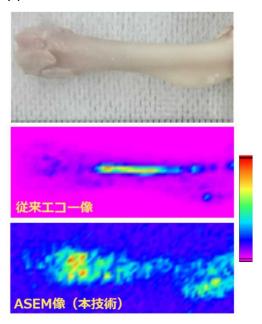


力学物性の画像化



音響誘起電磁法(ASEM法)

圧電センシング



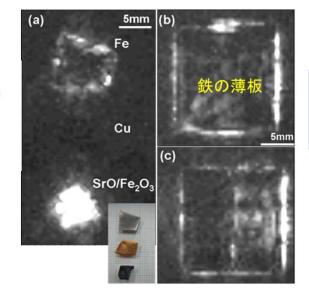
コラーゲン 線維

医工連携

医療診断

骨疾患 腱·靭帯損傷 心不全 腎不全

磁気センシング



鉄鋼・素材

メーカーとの 共同開発

非破壊検査

インフラ 自動車 鉄道 航空・宇宙



超音波による電気・磁気センシング

- □ 2D像·断層像が取得可能
- ロエコー像も同時測定可能
- □ 被爆無しで繰り返し検査可能
- □装置小型化可能

エコー診断並みの非侵襲診断のポテンシャル

ASEM法の計測装置・方法



(1)パルス法 特許第4919967号(JST)

- 時間分解による振動子ノイズ回避
- ・ 深さ分解:高い
- ・ 測定時間:長い

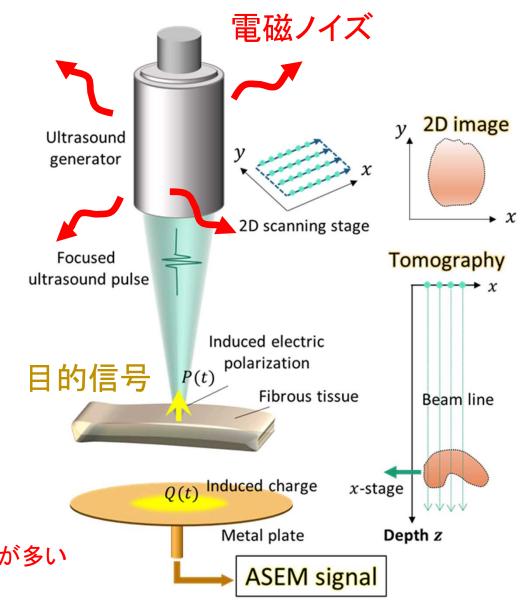
(2)AM変調法 特許第5892623号(JST)

- 周波数分解による振動子ノイズ回避
- 深さ分解:低い
- ・ 測定時間:短い

(3)パルス圧縮法

特願2021-137182(農工大)

- 時間分解による振動子ノイズ回避
- 深さ分解:高い
- 測定時間:短い 情報処理の負荷が多い
- ◆信号受信回路特許第6836786号(農工大)





臓器の線維化診断

コラーゲン蓄積の有無 慢性疾患・がん

腱・靭帯・大動脈の診断

膝関節症 凍結肩 大動脈解離 治癒評価:骨折,腱•靭帯断裂

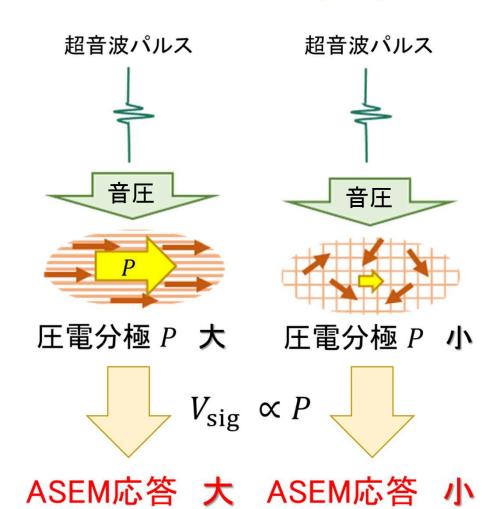
介護・リハビリ・スポーツ

適切な負荷の制御 運動効果の可視化 早期治療の指標

骨粗鬆症診断

結晶性 良い

結晶性•配向性、骨質



結晶性 悪い

現在の主な取り組み



医療現場における新しい価値の提供

骨粗鬆症

骨密度ではなく、 "骨質"を診断できる

腱•靭帯変性

形状・硬さではなく、 線維変性そのものを評価できる

臓器線維化

生検ではなく、 非侵襲に線維化診断できる



普及

臓器の線維化



心臓、腎臓、肝臓および肺などの臓器の線維化

炎症 🖈 線維芽細胞が活性化 ➡ 過剰なコラーゲンの蓄積

線維化の有無

=>治療介入を判断する重要な指標

- ●慢性心筋梗塞
- ●慢性腎不全
- ●慢性肝不全 etc.

現状のゴールドスタンダード

"生検" 患者の負担大

簡便で患者への負担の少ない 非侵襲診断技術への期待

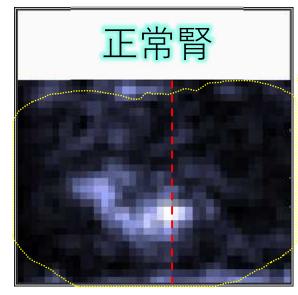
競合技術との比較

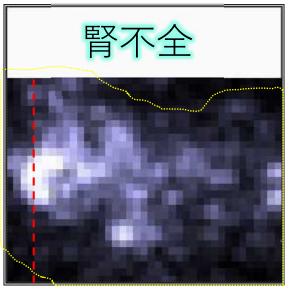


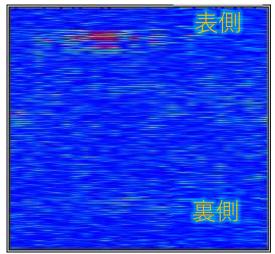
方法/ 機器	生検	MRI	X線, CT	エラストグフィ	ASEM法 (本技術)
線維化 診断	〇 現状の主流	△(心臓の 一部疾患)	△ (肺)	△ (肝臓)	〇 (臓器を問わず)
測定量	光学 顕微鏡像	造影剤の 滞留	すりガラス陰 影	加圧等によるエ コー変化やせん断 波の音速	コラーゲンの 圧電分極 (超音波誘起分極)
評価対象	コラーゲン分布	血液の 漏れ	線維による 散乱・吸収	組織の硬さ 弾性率/質量密度	コラーゲン分布
侵襲	有り	造影剤の 副作用有り	被爆あり	無し	無し
繰り返し 検査	×	Δ	Δ		
軽量化・ ユーザビリ ティ	_	×	×	モバイル可	モバイル可
コスト	_	×	Δ	0	(a)

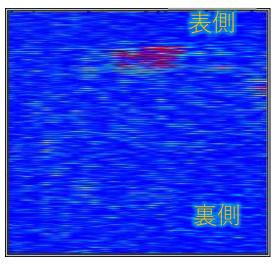


□腎不全









□心筋梗塞

ラット心筋梗塞モデル にて検証済み (未公開)

「線維化測定装置、線維化測定方法 および特性測定装置」 特願2019-153856 出願人 JST 発明者 生嶋健司

現在の主な取り組み



医療現場における新しい価値の提供

骨粗鬆症

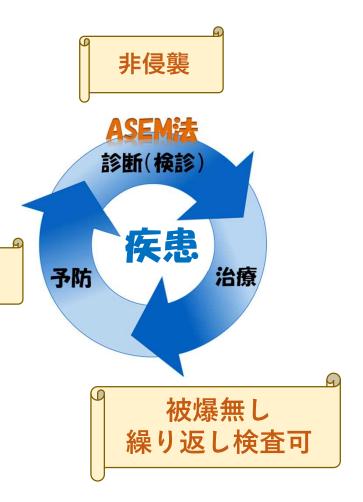
骨密度ではなく、 "骨質"を診断できる

腱•靭帯変性

形状・硬さではなく、 線維変性そのものを評価できる

臓器線維化

生検ではなく、 非侵襲に線維化診断できる



普及



正常にせよ、異常にせよ、 骨はそれに加わる力に抵抗するのに 最も適した構造を発展させる

この考えは 腱・靭帯等の軟組織にも適用されている

線維組織はその配向方向への引張応力に強い 適切な負荷により、 適切に配向した線維構造が構築される

骨粗鬆症



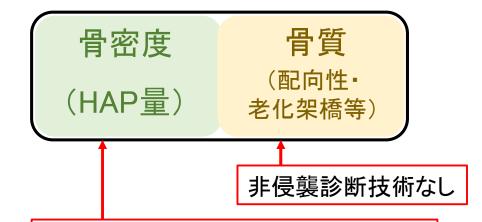
要支援・要介護に至る 主要因の一つ

骨折+関節疾患 22.7%

- "骨粗鬆症"は 自覚症状が少ない
- ◆ 骨折してから診断される ケースが多い
- ◆ 日本では検診率が低い
- ◆ 骨密度/HAP量評価に偏重している

骨の主成分(体積比) HAP:コラーゲン=1:1 2004年 NIHコンセンサス会議 骨の脆弱性が増大し、 骨折の危険性が増大する疾患

骨強度の低下



DXA法:診断可

(二重エネルギーX線吸収測定法)

QUS法:検診のみ (定量的超音波法)



コラーゲン由来



骨質診断

競合技術との比較



方法/ 機器	QUS 定量的超音波	DXA 二重X線吸収法	СТ	MRI	ASEM法 (本技術)
測定量	音速 超音波減衰率	Caイオンの X線吸収率	Caイオンの X線吸収率	核スピンの 緩和時間	コラーゲンの 圧電分極 (超音波誘起分極)
評価対象	骨密度 (検診のみ)	骨密度 (診断)	骨密度	骨粗鬆症による 骨折の判断	配向度・劣化度に基づく骨の脆弱性
深さ方向 情報	×	×	〇 (500 μm程度)	〇 (3 mm程度)	〇 (500 μm程度)
繰り返し 検査		×	×	Δ	©
軽量化・ ユーザビ リティ		Δ	×	×	©
コスト	0	Δ	×	×	©

骨粗鬆症との相関



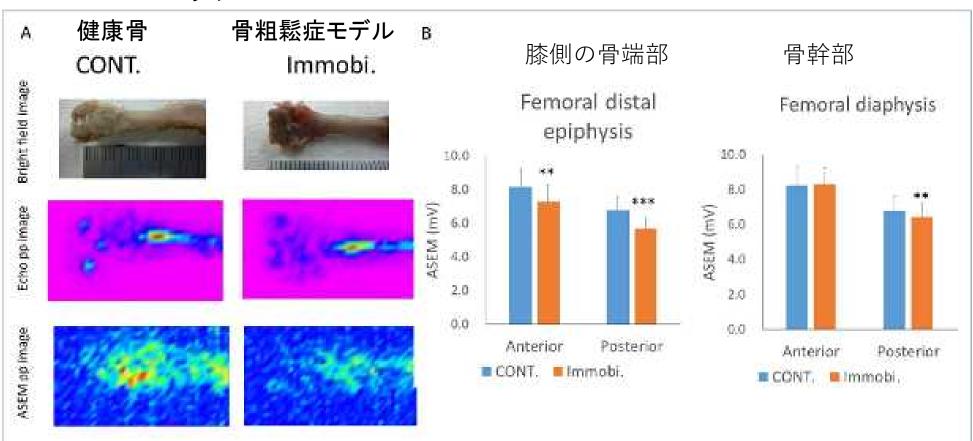
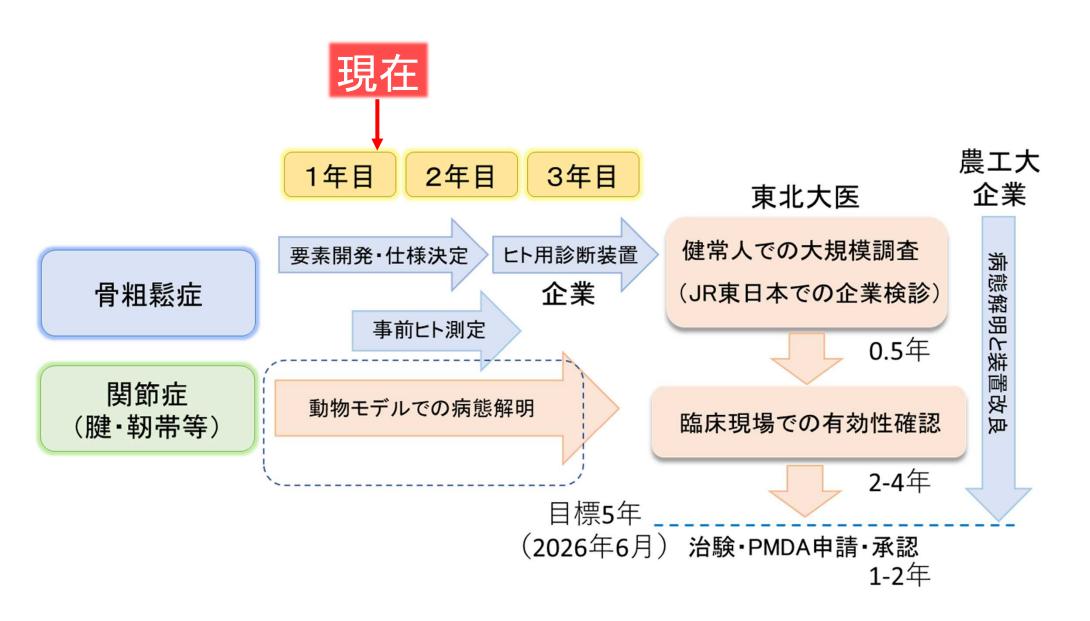


Fig 1 ASEM signal measurement

(A) Images of bones from control limb and immobilized limb about bright field, Echo, and ASEM. (B) Integrated ASEM signals. Values are expressed as mean \pm SEM, n = 11. **; P > 0.01 vs. CONT., ***; P > 0.001 vs. CONT.

事業化への道のり





新モダリティの創生へ



2005年 ASEM法の発明 (生嶋ら) 2019年 生体軟組織の圧電性を証明 (生嶋ら)

臨床応用

農工大(工) 東北大(医) 阪大(医) 農工大(農) 浜松医科大

十企業

医療現場における新しい価値

骨粗鬆症

骨密度ではなく、 "骨質"を診断できる

腱•靭帯変性

形状・硬さではなく、 線維変性そのものを評価できる

臓器線維化

生検ではなく、 非侵襲に線維化診断できる

被爆無し 繰り返し検査可 非侵襲 非侵襲 が断(検診) を価できる 疾患 治療

生体活動の検出と制御

東京医科歯科大

神経活動の検出・制御

生化学反応の制御

- □ ヒト用診断装置の開発
 - (仕様決定・試作)
- □ 病院での標準データ取得=>治験 (資金・認可手続き)
- □ 波形・画像の情報処理 (AIの活用)
- □ ポータブル、ウェアラブルへの展開 (小型化、5G・クラウドの活用)



- □ 超音波診断の差別化をしたい
- □ 新規にヘルスケア分野へ参入したい
- ロ 将来のオンライン診療への布石
- □ その他、ASEM法を活用したい

他の疾患への応用、CFRP等の繊維複合材料の検査

産学連携の形態:

学術指導、共同研究、ライセンス契約 研究者・社会人Dの受け入れによる技術移転

本技術に関する知的財産



•発明の名称:線維化測定装置、線維化測定方法

および特性測定装置

•出願番号:特願2019-153856

•出願人 : 国立研究開発法人科学技術振興機構

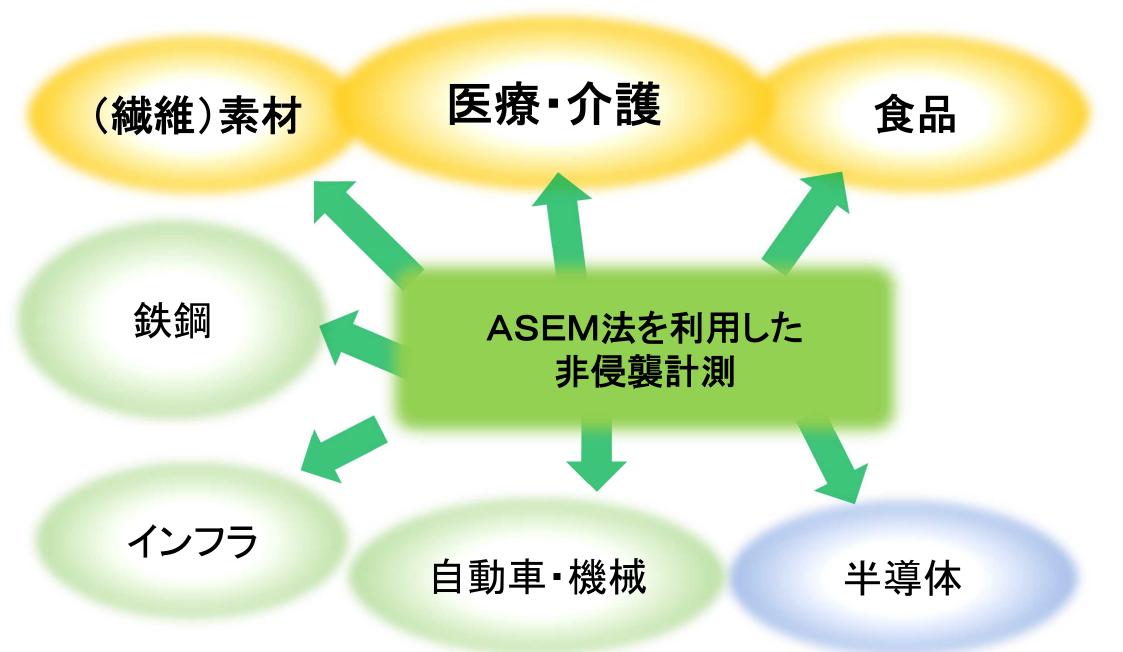
•発明者:生嶋健司

その他、

- ASEM測定装置・方法の特許 6件
- 鉄鋼等の非破壊検査関連の特許 6件

産学連携の実績





お問い合わせ先



国立研究開発法人科学技術振興機構 知的財産マネジメント推進部 知財集約・活用グループ TEL 03-5214-8486 e-mail license@jst.go.jp

国立大学法人東京農工大学 先端産学連携研究推進センター 産学連携推進チーム TEL 042-388-7550 e-mail suishin@ml.tuat.ac.jp