

マイクロ超音波イメージング～ 実験小動物における精密で 多彩な超音波エコー検査～

プライムテック株式会社 研究支援部 水流 功春

1 はじめに

臨床診断において広くベッドサイドで用いられている超音波エコー検査技術は、生体内を無侵襲、リアルタイム、そして簡便に可視化することが可能であり、生理学検査に必須の技術となっています。一方、マウスやラット、マーモセットといった実験小動物においては、その微小な生体サイズにより臨床検査装置を適用することは困難でした。1983年頃より実験小動物のサイズに合わせてデザインされた超音波エコー検査装置の開発が開始され、現在では中心周波数30～70 MHzの高周波プローブを利用するマイクロ超音波イメージング技術が実用化されています。

本稿では、実験小動物用の装置デザインとリニアアレイプローブ方式によるマイクロ超音波イメージングが可能となったFUJIFILM Visualsonics社製Vevo®イメージングシステム（以下Vevo®システム）を中心に、実験小動物における超音波エコー検査の幅広い適用分野と最新技術をご紹介します。

2 実験小動物用超音波エコー検査装置に求められる要件

ヒトと異なり検査時体位や不動が難しい実験小動物においては、維持麻酔下もしくは保定覚醒下での超音波エコー検査が実施されています。特に実験小動物の微小な臓器を安定して描出するためには、維持麻酔下において被験動物および高周波プローブをそれぞれ専用マニピュレーターに固定して精密操作する方法が有効です。また、維持麻酔により不動化された動物は、バイタルサインモニタにより適切な麻酔深度を維持することが適切な超音波エコー検査および3Rsの観点からも推奨されます。

続いて重要な点は、超音波エコー検査装置の基本性能です。実験小動物、特に疾患モデルや遺伝子改変モデルなど多様な研究用途に用いられる実験用マウスにおいては、例えば心臓サイズは短軸径5 mm程度であり、心拍数500 BPM以上で拍動しています。高速で運動する微小構造を超音波エコー装置で可視化するためには、マイクロ超音波イメージング技術を用いた高空間分解能、高

時間分解能、そして適切な信号処理を伴う撮像モードが装置性能として必要です。Vevo®システムでは最大30 μ mの高空間分解能、リアルタイム時250 frames/sec以上、画像再構成時10,000 frames/sec以上の超高時間分解能、そして心エコー、腹部エコー、そして最新の光音響（光超音波）イメージングなど最先端の超音波エコー検査を実験小動物において可能とする多彩な撮像モードが利用可能です。

最後に課題となるのが適切な読影技術です。実験小動物の解剖学的構造および生理学的特徴をより良く理解した上で、評価対象の生体内挙動を適切に測定および評価する必要があります。一般的に超音波エコー検査にはある程度の練度が必要であるため、超音波検査に慣れ親しんだ臨床医だけではなく、ライフサイエンス研究者が汎用の生理学検査ツールとして超音波エコーを利用可能となるよう、様々な工夫がなされています。例えば、ニューラルネットワークを利用した機械学習AIによる画像診断サポートや、オンライン学習を目的としたナ

レッジデータベース構築が進んでいます。

3 幅広い対象臓器と適用分野

3.1 心血管を対象とした循環器研究領域

前臨床研究においては、ヒトの病態を再現する心不全モデルマウスが多く開発され用いられています。Vevo[®]システムは高い心拍数を有するマウス心臓においても重要な心周期イベントを明確に画像化し、心機能を適切に評価するためにデザインされています。一般的にマウス心機能評価に用いられる収縮能指標（駆出率：Ejection Fraction, 短縮率：Fractional Shorteningなど）に加えて、心不全病態として昨今着目されている収縮能が維持された拡張不全（HFpEF）評価に用いられる拡張能指標（E/A, E/a', Tei indexなど）、心筋壁や動脈血管壁の僅かな伸縮性変化を評価し得るストレイン解析機能、機械学習AIによるB-modeおよびM-mode画像の自動解析機能、拍動する三次元心臓エコー画像（4Dエコー）に基づいた心室容積変化および駆出率の演算機能といった最新の計測技術が活用されています。

3.2 腹部臓器を対象とした疾患モデル研究領域

遺伝性、生活習慣、そして昨今注目のトピックである感染症に伴う腹部臓器とくに肝臓と腎臓の異常は互いに疾患進行に密接に関連し、ときに心疾患など重篤な合併症を誘発します。疾患

の治療や緩和を目指した基礎研究においては、様々な肝疾患モデル（非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、肝線維症、肝がん、感染性肝疾患など）や腎疾患モデル（多発性嚢胞腎、腎がん、感染性腎疾患、水腎症、および腎奇形）が作製されており、Vevo[®]システムを用いて臓器性状の観察、臓器容積、臓器内血流の可視化と定量、後述する光音響イメージングによる生体内臓器の組織酸素飽和度や集積する標的性蛍光試薬、金属ナノ粒子の可視化と定量など多くの研究事例が報告されています。

3.3 担がん動物を対象としたがん研究領域

がん研究において免疫不全動物にヒトがん細胞を同所性もしくは異所性に移植し、その生育性と治療効果を評価する担がんモデル（Xenograft, PDXなど）が広く活用されています。移植されたがん細胞の生育性と治療効果を生体内において経時的に評価する方法には、伝統的にはノギスによる腫瘍外寸の計測が実施されてきました。しかしながら、同所性移植モデルには適用できない点や、治療効果と腫瘍サイズの変化に相関がない場合には適用が難しい点が大きな課題でした。

Vevo[®]システムは担がんモデル動物の生体内腫瘍を長期的、非侵襲的に2Dおよび3D画像として描出することで、同所性腫瘍においてもその正確なサイズと腫瘍内環境の可視化が可能です。腹部

臓器を対象とした研究事例と同様に、生体内がん腫瘍の組織性状の詳細な研究事例が多くの施設で実施されています。加えて、抗がん剤や抗腫瘍治療による心毒性評価も、前述の通り精密に実施可能です。

4 光音響（光超音波）イメージングへの拡張性

光音響イメージング技術は、生体透過性の高い波長領域（生体窓）を有する励起パルスレーザーを撮像対象に照射し、瞬間的に発生する熱膨張により生じる超音波を受信し、画像化する技術です。光音響イメージングの撮像対象は、生体における内因性物質（ヘモグロビン、メラニンなど）と外因性物質（各種色素、ナノ粒子など）に分類されます。内因性物質を利用することで非侵襲的な組織酸素飽和度計測や、外因性物質として光音響造影剤を用いた分子イメージングを可能にします。

Vevo[®]システムは生体窓の励起波長域 680–970 nmに加えて、1200–2000 nmといった長波長域を利用できる点が特徴です。これにより、造影対象となる内因性物質として脂肪と水が追加され、生体組織内の脂肪量、水分量を非侵襲的に定量することや、がん研究においては腫瘍組織の良性・悪性診断への活用が期待されています。

5 今後の展望

今回ご紹介した対象臓器と適

用分野以外にも、発生生物学、神経科学、泌尿器、筋骨格など幅広い研究分野においてVevo®システムが活用された成果事例が報告されています。また、最新の科学技術を適用した自動解析機能の拡張や、光音響イメージングの適用拡大、そしてよりトランスレーショナルな研究成果を実験

小動物において得るための新たな製品デザインおよび撮像モードの開発が進行しています。弊社プライムテック（株）はVevo®システムの日本総代理店として、FUJIFILM Visualsonics社と共にマイクロ超音波イメージング技術の発展と日本の研究分野への貢献に寄与していきます。

(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)

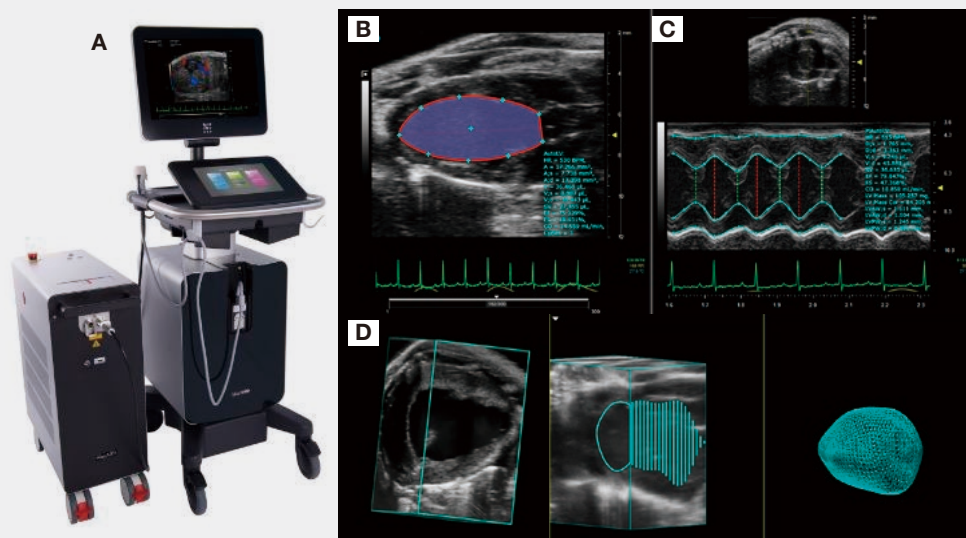


図1. FUJIFILM Visualsonics社製Vevo®イメージングシステム（光音響オプション）の外観とマウス心臓画像
(A) Vevo®システム外観、左下のユニットは光音響オプションで利用するレーザー出力ユニット (B) マウス左心室長軸像B-mode
(C) マウス左心室短軸像M-mode (D) マウス心臓4Dエコーデータ、左から解析前4D心臓、左心室内腔トレース、左心室内腔トレースのポリゴン表示 ※いずれの画像も東京大学農学部内プライムテックライフサイエンス研究室にて著者が撮影

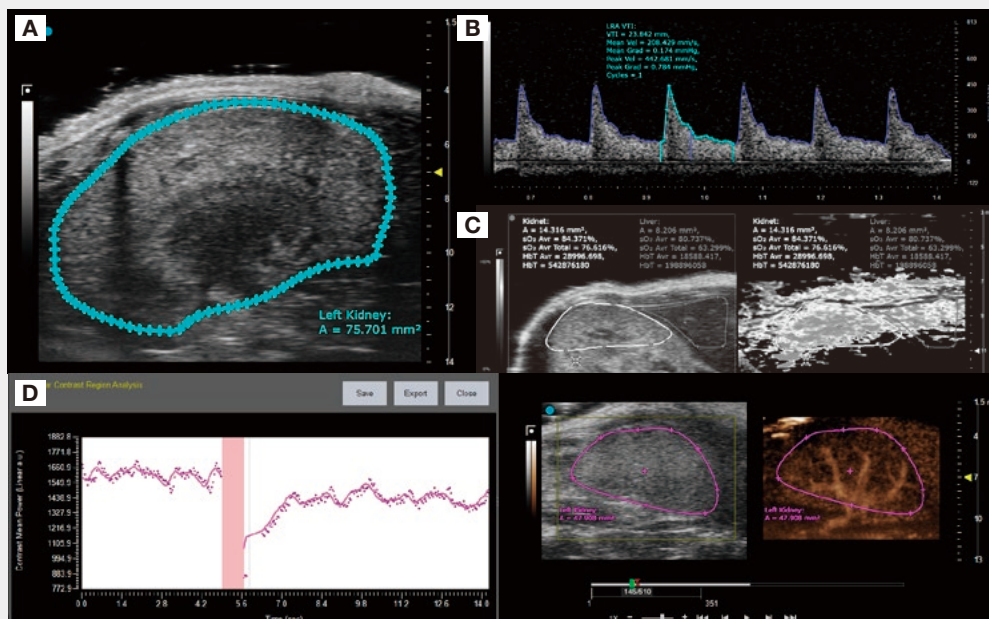


図2. 生体内臓器を対象として多角的なマイクロ超音波イメージング
(A) マウス左腎臓の矢状断画像（中心周波数40 MHz） (B) マウス左腎動脈のドップラー血流波形 (C) マウス左腎皮質および肝臓領域の非侵襲的組織酸素飽和度カラーマップ (D) マウス左腎臓矢状断におけるマイクロバブル灌流評価、左がマイクロバブル破碎再灌流による流入曲線、右がマイクロバブル血管造影像
※いずれの画像も東京大学農学部内プライムテックライフサイエンス研究室にて著者が撮影