

超高速・超音波イメージングシステム

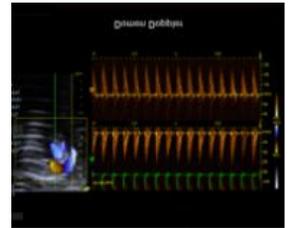
ULTIMUS 9LAB

最先端の高速・高性能・高感度
広範な分野の研究課題に活用できる
共用機器として最適



◆ 概要

深い観察深度と高空間分解能を同時に満たし、数ミクロンレベルの微小血管すら可視化できる超高速・高解像度の超音波イメージングシステム。腫瘍、神経疾患、脈管、血管ブランク、冠動脈系、腎疾患、細胞薬物研究、脳機能イメージング、薬効評価など、微小血管が関連する様々な研究への活用できます。



デュアルドップラー

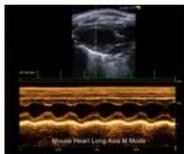
◆ 用途

◆ 従来の超音波イメージング

ゼブラフィッシュからマウス、ウサギ、サルやブタまで、多様な動物の超音波イメージングが可能です。各種超音波プローブの中から対象動物や目的に合わせて最善のアプローチが可能な超音波プローブを選択できます。また、B、M、パルスドブラ、カラードブラ、パワードブラ、組織ドブラ、マルチドブラ機能を有し、同期させた複数機能の画像をリアルタイムに表示する機能も有しています。



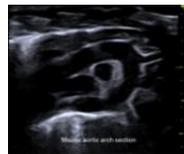
マウス心臓長軸
Bモード



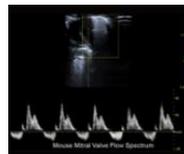
マウス心臓長軸
B & Mモード



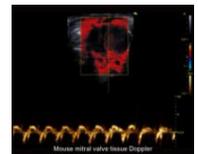
マウス心臓短軸
Bモード



マウス心臓短軸
弓状動脈 Bモード



マウス僧帽弁
フロースペクトル



マウス僧帽弁
組織ドップラー

◆ 心筋および血流

冠動脈微小循環機能研究の分野では、冠動脈微小循環系を直接評価することが望まれていますが、長い間、心臓の運動特性と細い血管径のために、冠動脈微小血管を画像検査で直接評価することは不可能でした。しかしながら、ULTIMUS 9LAB は2,000fps の超高フレームレートとミクロンレベルの超高解像度により、心筋冠動脈微小循環系の直接評価を可能にします。

◆ 神経科学

・ アルツハイマー病 / 脳卒中

マイクロバブルは造影剤として超音波イメージングに広く使用されています。このマイクロバブルと超解像超音波イメージング技術を併用すると、脳卒中、血管閉塞、および神経血管の状態を非侵襲的に評価できます。マウス脳内の全体的な脳血管マップとその血流を迅速に測定することができるため、アルツハイマー病などの疾患モデル動物の神経血管メカニズムの研究に活用できます。

・ 脳血流イメージング / てんかん

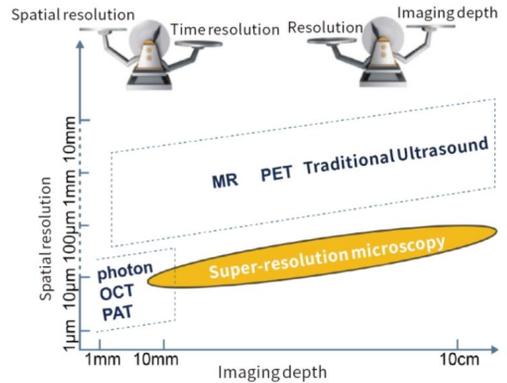
超解像超音波イメージング技術は、ミクロンレベルでの微小血流と微小循環の全体的な状況を表示するだけでなく、微小血管網の詳細も表示できます。また、微小血流の速度、方向、分布、血管の形状(屈曲度など)、直径なども測定できます。これらにより、微小血管網の臨床的な理解と疾患モデル構築の向上が期待できます。マイクロバブルを使用しないスーパーマイクロフロー (SMF) イメージングにより、てんかんの発症を示唆する脳の血流変化をリアルタイムで捉えることができます。

◆ 特徴

◆ 機能的磁気共鳴画像法より優れた最新の超音波エコー

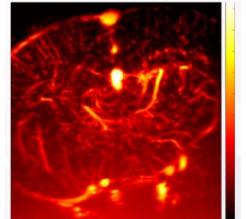
人間の深部脳イメージングにはfMRI(機能的磁気共鳴画像法)が「ゴールドスタンダード」とされてきましたが、fMRIは時間分解能・空間分解能に限界があり、特にマウスなどの小動物に対しては観察精度が十分とは言えません。実際のBOLD信号(fMRIの基礎)は局所的な脳血流の変化によって生じるものであり、それは脳活動と直結しています。UTIMUS 9LABは脳血流のリアルタイムイメージングの他、下記の利点があります。

- リアルタイム脳活動イメージング
- 1ミリ秒以下の超高速時間分解能
- 30 μ mの高空間分解能
- 従来の超音波より最大100倍の感度
- 1回のスキャンで撮影完了
- 覚醒動物の脳活動も計測可能



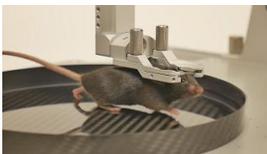
◆ 超音波 超解像 顕微鏡法 (URM: Ultra Resolution Microscopy)

通常の超音波イメージングの空間解像度は数十ミクロンが限界ですが、これを遙かに越える10ミクロン以下の解像度を実現するためにマイクロバブルを造影剤として血管内に注入します。このマイクロバブルの動態を高い時空間分解能でモニターできるULTIMUS 9LABだからこそ、微小血管を含む血管マップや血流速度データの作成は可能です。



◆ スーパー マイクロ フロー (Suoeer Micro Flow:SMF) 機能

マイクロバブルを血管内に注入することなく、脳血流の変化をリアルタイムに検出して脳活動として推定します。脳表面の血流速度や酸素消費をイメージングする従来の手法とは異なり、脳深部まで観察できます。

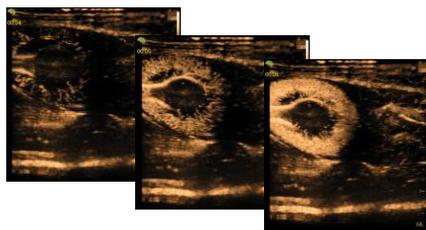
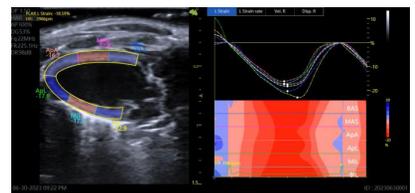


◆ 覚醒動物の脳モニタリング-正確で自由自在

Neurotar社製のエアフロートケージと併用すると、動物がどこにいても、起きていても眠っていても、自由に動いていても休んでいても、優れた画質の超音波イメージング画像が得られます。

◆ ストレイン解析

心エコー検査は心臓の構造と機能を評価する主要な方法ですが、従来の技術では早期の異常を捉えにくいという課題があります。「ストレイン解析」は、心筋の微細な動きを可視化することで、より高感度に心機能の変化を捉える革新的な手法です。特に「サイフォントラッキング」による解析では、心筋梗塞などの異常を従来よりも早期かつ正確に検出できます。



◆ 高精細・高速コントラスト

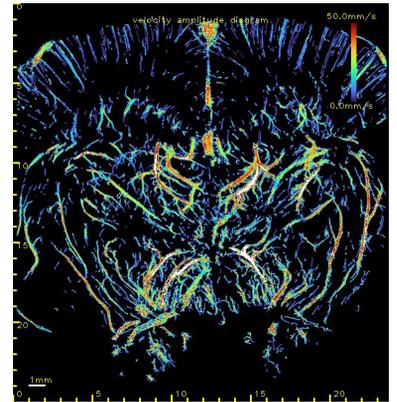
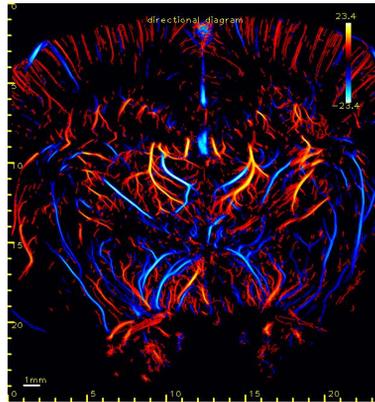
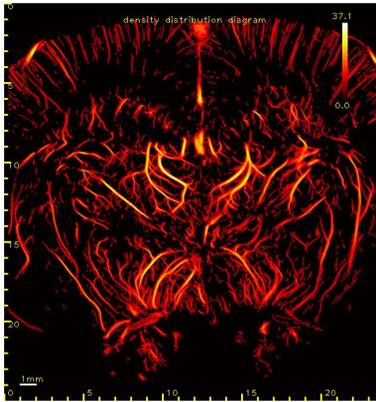
パノラマ型の超高速イメージング技術を基盤に開発された高精細・高速イメージング技術で、従来の造影法に比べてフレームレートは約2倍に向上、かつ最大毎秒300フレームの撮影が可能になりました。これにより時空間分解能が飛躍的に向上し、イメージングの過程を初期段階から詳細に可視化できるため、これまで見えなかった微細な変化をリアルタイムで観察でき、より正確かつリアルに生体内の動態を把握することが可能になります。

◆ 腫瘍空洞化 (Tumor Cavitation)

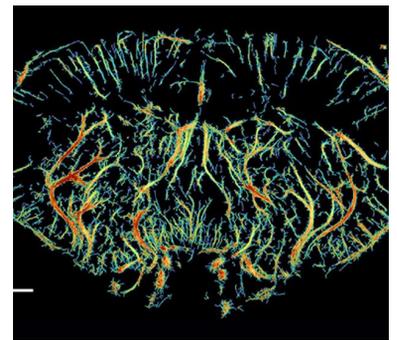
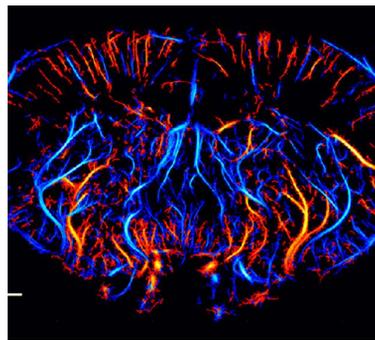
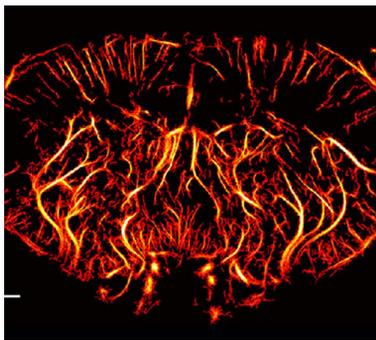
熱を使わず癌をねらい撃つ低出力の超音波治療法。高出力超音波による熱損傷の副作用を回避しながら、治療部位でのキャビテーション(空洞化)強度をモニタリング・制御できます。小動物用の治療の進行をリアルタイムに確認することで、より正確な治療効果の研究が可能になります。この技術は低酸素性固形腫瘍の治療抵抗性という医学上の大きな課題の解決に向けて、ULTIMUS 9LABは信頼性の高い研究装置としての役割を果たします。

◆ URM イメージング例 (各組織の画像は左から, 血管分布, 血流方向, 血流速度の各マップです)

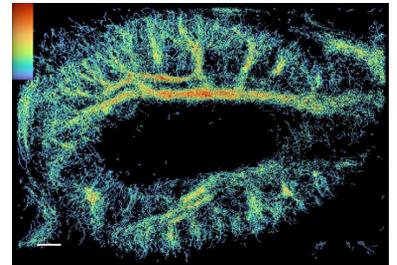
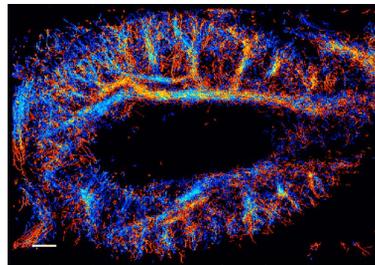
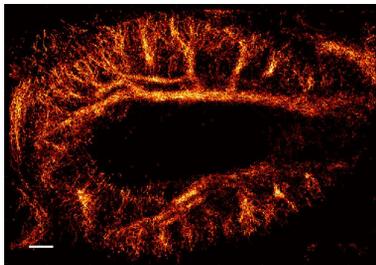
1) 開頭ラット脳



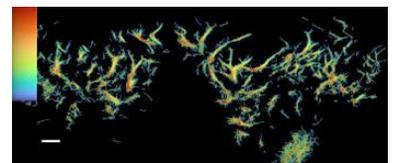
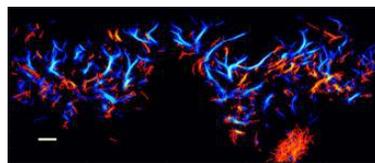
2) 経頭蓋マウス脳



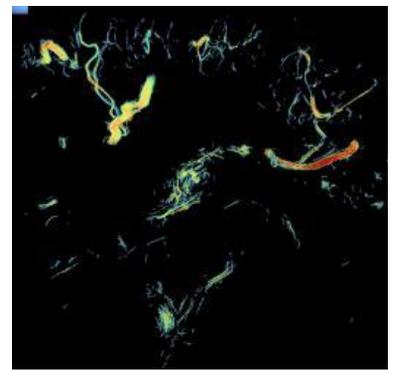
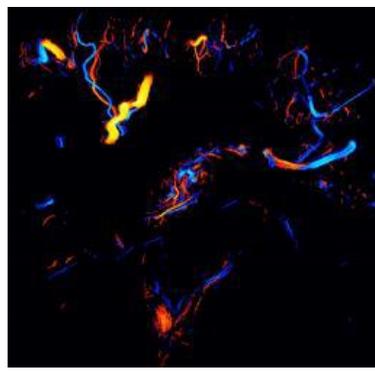
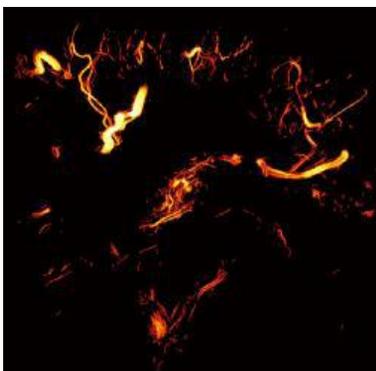
3) ラット腎臓



4) マウス大腿部

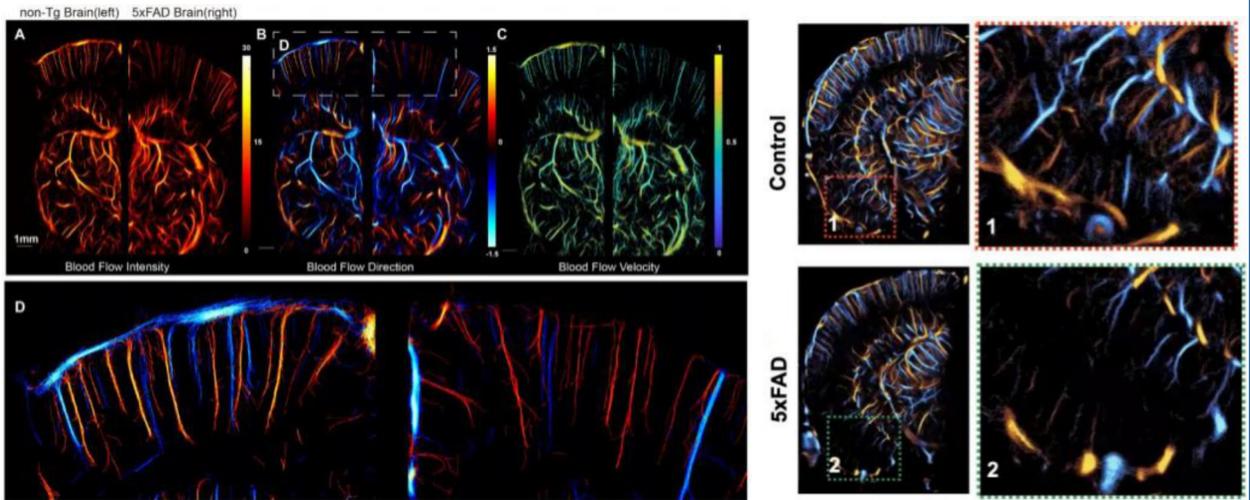


5) マウスメラノーマ



◆ URMやSMFが応用された例

1) アルツハイマー病モデルマウスの脳 (5XFADトランスジェニックマウス, 経頭蓋骨, 1KHz)



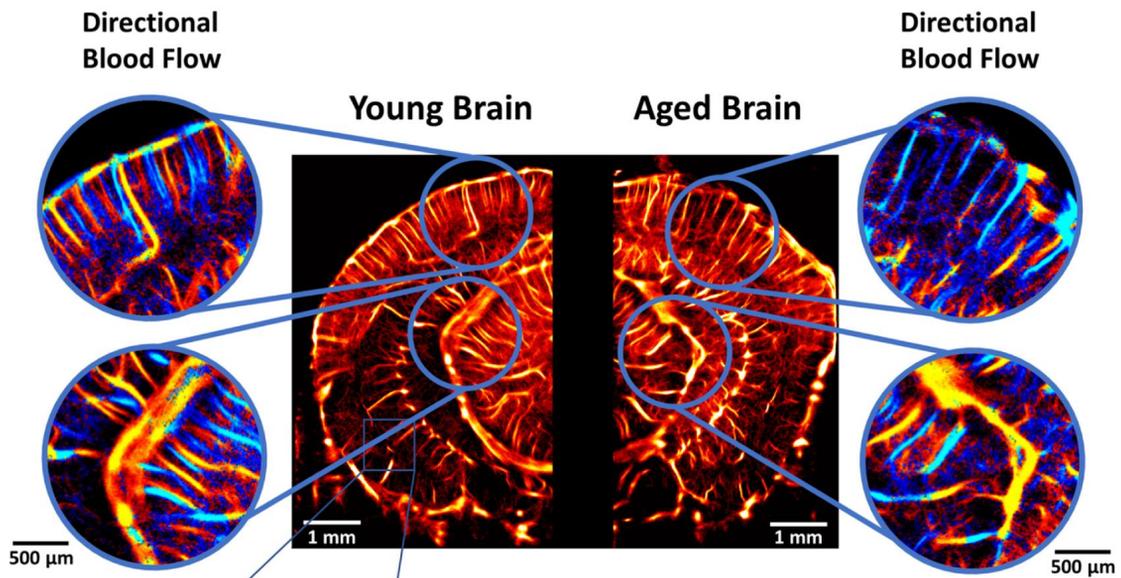
A) 血流量マップ, B) 血流方向マップ, C) 血流速度マップ, D) 3か月齢と6か月齢のアルツハイマー病モデルマウスの血流方向マップ

正常マウスおよびアルツハイマー病モデルマウスの血流方向マップ

アルツハイマー病における脳血管病理学的な研究に必要な「高精度の脳深部構造のイメージング」は従来は困難でした。しかし、超解像度超音波局在顕微鏡(ULM)により、3か月齢のアルツハイマー病のマウスモデルで既に血管機能に障害が見られ、6か月齢以降で構造的異常が観察されるようになることが示されました。この結果は、アルツハイマー病の毛細血管の病理学的な異常が早期に発生することを示唆しています。

Lowerison, Matthew, et al. "Super-resolution ultrasound imaging of cerebrovascular impairment in a mouse model of Alzheimer's disease." bioRxiv (2022): 2022-10.

2) 若齢および老齢マウスの脳 (CBA/CaJマウス/開頭/1KHz)

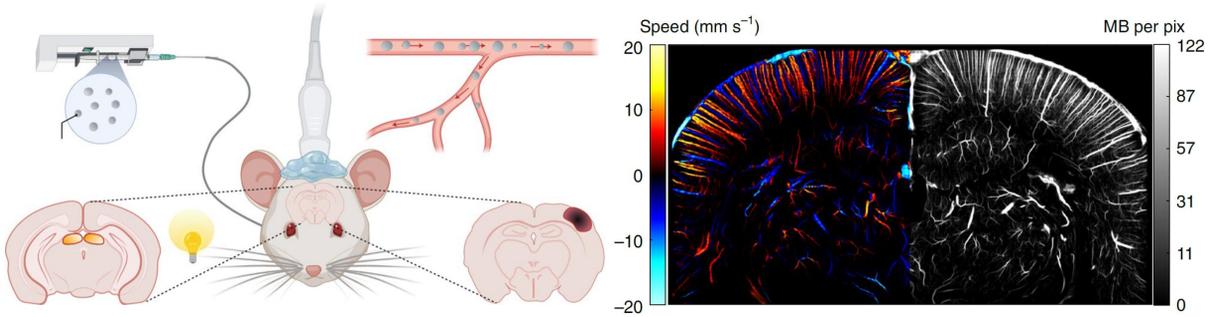


若齢(左)と老齢(右)のマウス脳の毛細血管マップと血流方向マップ。プローブ方向に向かう血流は青、プローブから遠ざかる方向の血流は赤で表示。

加齢に伴う認知機能の低下のメカニズムを特定するために、超解像度超音波局在顕微鏡(ULM)を用いてマウスモデルを調査した結果、高齢マウスでは脳の各領域で血液速度の低下と血管の湾曲の増加が見られ、大脳皮質での血液量が減少していました。これらの結果は加齢が脳の毛細血管の動態に重大な影響を与えることを示唆しています。

Lowerison, Matthew R., et al. "Aging-related cerebral microvascular changes visualized using ultrasound localization microscopy in the living mouse." Scientific reports 12.1 (2022): 619.

3) ラット脳機能イメージング (SDラット/開頭/500Hz)



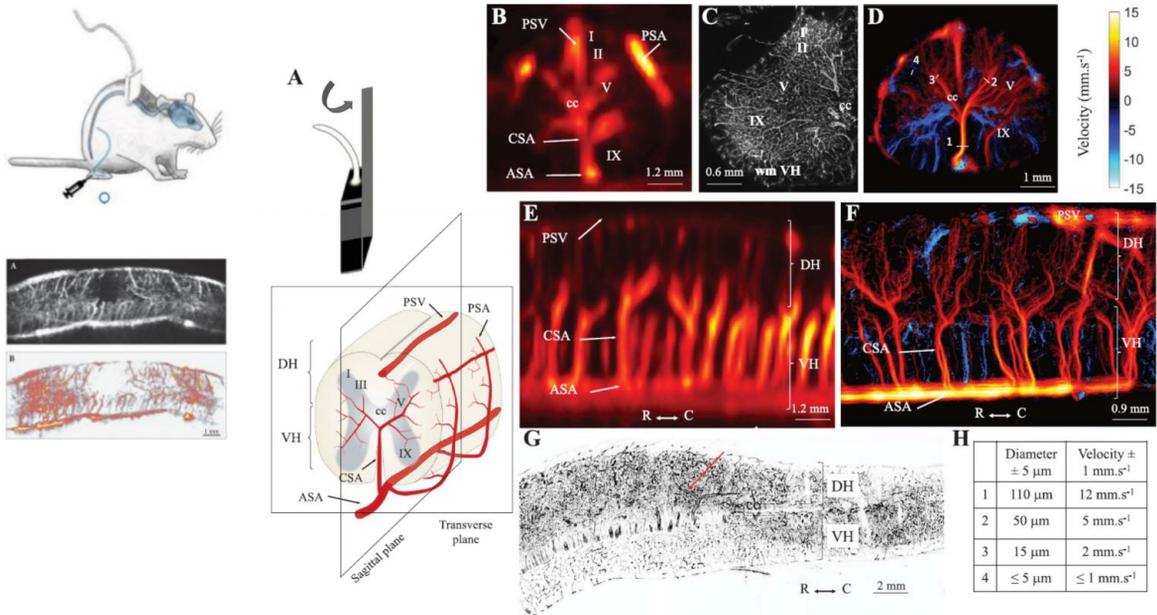
麻酔下のラットにマイクロバブルを持続的に静注しつつウィスカーまたは視覚刺激を実施する実験系の模式図

ラット脳の血流速度(左)とマイクロバブル計測マップ(右)を $6.5 \mu\text{m}$ の解像度で表したもの ($n=7$)

神経画像法の進歩により脳機能の理解が向上し、超解像度超音波局在顕微鏡(ULM)とマイクロバブルの静注を併用することでラット脳の深層領域の毛細血管の血流を観察することが可能になりました。

Renaudin, Noémi, et al. "Functional ultrasound localization microscopy reveals brain-wide neurovascular activity on a microscopic scale." *Nature methods* 19.8 (2022): 1004-1012.

4) ラット脊髄 (SDラット/椎弓切除/500Hz)



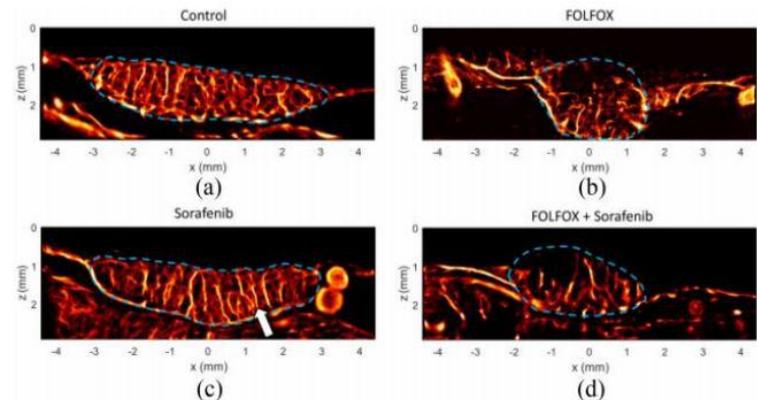
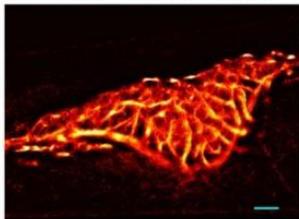
(左上)ラット脊髄のイメージングの概要、(左下)ラット脊髄のイメージング例、(右) (A) ラット脊髄の主要な血管の位置の模式図、(B-D) 横断面での血流量、毛細血管画像および血流速度画像、(E-F) 矢状面での血流量画像および血流速度画像

慢性疼痛に関する研究では脊髄の神経血管が注目されていませんでしたが、機能的超音波画像法(fUS)を用いた新しい研究により、刺激に対するラット脊髄の血流動態が特異的な応答を示すことが観察されました。特に炎症状態では触覚過敏刺激に対する応答が強化されました。

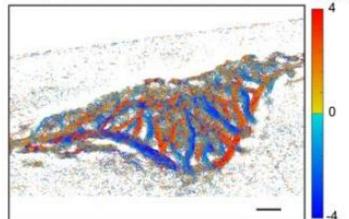
Claron, Julien, et al. "Large-scale functional ultrasound imaging of the spinal cord reveals in-depth spatiotemporal responses of spinal nociceptive circuits in both normal and inflammatory states." *Pain* 162.4 (2021): 1047.

5) 腫瘍・移植腫瘍 (ニワトリ胚絨毛膜(CAM)+ヒト大腸がん細胞(HCT):1KHz)

F Super-resolved microbubble location map



G Super-resolved flow velocity image



(a) 密な毛細血管のネットワーク(対照) (b) Sorafenib処置では毛細血管がわずかに勢定 (pruning)され、ネットワークが柱状になる (c) 化学療法では勢定が激しく無血管領域が現れる (d) Sorafenib処置と化学療法を併用した場合も無血管領域がみられる

(F) マイクロバブルを応用した腫瘍組織の微小血管構造マップ (G) 同じ腫瘍組織の血流速度マップ

ULMは、超解像度の毛細血管画像を臨床的に重要な深度まで画像化し、組織内の血液動態や低酸素状態を定量的に測定できる非侵襲的手法です。ULMで取得した画像にULMマイクロバブルデータ処理を併用すると、組織内の酸素状態のバイオマーカーとして利用できることが示されました。この手法は固形腫瘍の診断と治療モニタリングにおける重要な臨床画像診断手法となる可能性があります。

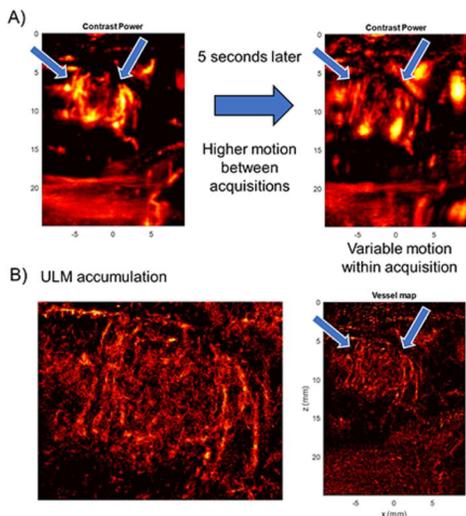
ULMは、臨床的に重要な深度でも前例のない血管解像度を持ち、がん治療における毛細血管の変化を画像化できる可能性があります。本研究ではソラフェニブや化学療法などの治療を受けた結腸癌モデルの毛細血管をULMで画像化することにより、抗血管新生剤治療による形態学的変化や化学療法による血管障害の証拠が示されました。これはULMが化学療法感受性の指標となる可能性を示唆しています。

Lowerison, Matthew R., et al. "Ultrasound localization microscopy of renal tumor xenografts in chicken embryo is correlated to hypoxia." *Scientific reports* 10.1 (2020): 2478.

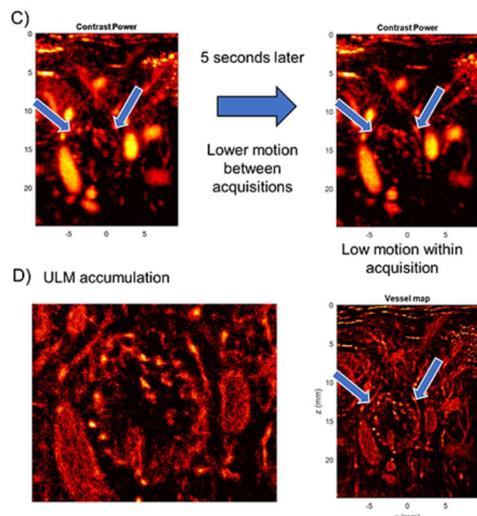
Lowerison, Matthew R., et al. "Characterization of anti-angiogenic chemo-sensitization via longitudinal ultrasound localization microscopy in colorectal carcinoma tumor xenografts." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 69.4 (2022): 1449-1460.

6) ウサギ肝臓 (1KHz)

Isoflurane



AMK-P anesthesia protocol



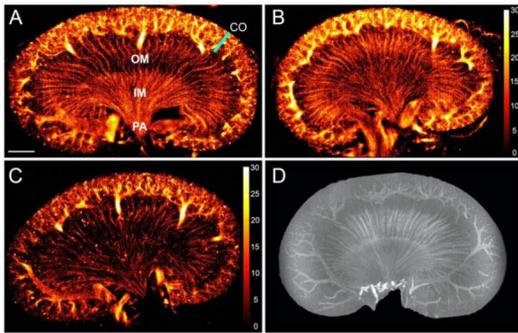
(A) 矢印は腫瘍境界を示しています。イソフルラン麻酔下での造影画像では、撮影中に組織が大きく動いています。(B) ULM(超解像)画像では、腫瘍中心の血管構造は混沌としています。

(C) AKM-P麻酔下では組織の動きが少なく、矢印が腫瘍境界を示しています。(D) 超解像画像は、血管が少ない腫瘍中心部と豊富な周辺部を示し、CEUS画像や組織学と一致しています。

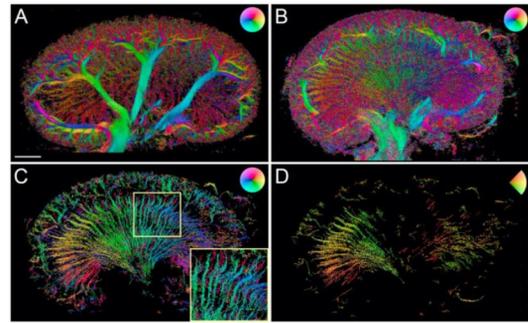
従来法では深部でも微小血管を可視化できますが、微細な組織の動きに弱く、適用は低動きのモデルに限られてきました。本研究では、ウサギで安全に無呼吸状態を誘導する新たな麻酔プロトコルを開発し、VX2肝腫瘍モデルに適用しました。従来法と比較して、微小血管構造をより正確に描出でき、腫瘍中心部の血管新生の少なさも正しく特定されました。

Zhang, Wei, et al. "Super-resolution ultrasound localization microscopy on a rabbit liver VX2 tumor model: An initial feasibility study." *Ultrasound in medicine & biology* 47.8 (2021): 2416-2429.

7) ラット腎臓 (SDラット/54Hz)



A~C)健康なラット腎臓の超解像画像では、皮質と髄質の血管構造が明瞭に区別され、血管中を流れたマイクロバブルの数のラット間での違いも現れています。(B)では1フレームあたり平均で117個のマイクロバブルが検出されました。(C)では70個のマイクロバブルが検出されました。(D)は比較用の腎臓のex vivo T1造影MRI画像で、腎臓の大きさは約2cm×1cmです。スケールバーは2mm。



超解像でマイクロバブルをトラッキングすると、(A)色で流れの方向、明るさで流速を示し、動脈・静脈の対流が視覚化できます。(B)別のラットで得たフィルタ未処理の速度マップでは約34万のトラッキングデータが含まれます。(C)フィルタ処理により、信頼性の高い長い直細動脈が強調され、下行・上行血管の識別が可能になりました。(D)別の方向フィルタにより、左→右に流れる血管を抽出し、髄質内の下行・上行性直血管が可視化されました。

多くの疾患に関する微小血管障害を生体内で可視化することは非常に重要です。本研究では、改良型の臨床用超音波装置を用いて、Sprague-Dawleyラット腎臓の微小血管を高精細に可視化することで虚血性損傷の早期検出を試みました。動脈または静脈をクランプした後の再灌流時に超解像画像を取得して、動き補正とマイクロバブル追跡によって腎臓の細部構造を明らかにしました。画像フィルタにより15~20 μ mの血管も分離可能で、10匹中6匹のラットで超解像画像から静脈虚血の変化を一貫して識別できました。

Andersen, Sofie Bech, et al. "Super-resolution imaging with ultrasound for visualization of the renal microvasculature in rats before and after renal ischemia: A pilot study." *Diagnostics* 10.11 (2020): 862.

◆ 超解像 超音波イメージングシステム ULTIMUS 9LAB

◆ 深い観察深度 & 高い空間分解能

2つのニーズを同時に満たして、ミクロンレベルの微小血管を可視化できます。

◆ 高い時間分解能

血管動態を可視化できます。

◆ 広い分野で活用できる高性能

従来の超音波イメージングは高画質である上、更に超解像イメージング機能を活用すると微小血管系(がん、神経疾患、血管内皮質、血管プラーク、冠動脈系、腎疾患、細胞薬物研究、脳機能イメージング、治療評価など)に関連する多くの研究課題に広く活用できます。

◆ 共用機器としての超音波イメージング装置として最適

活用できる分野が広く、fMRIやX線撮像よりも生体の動態が明確に捉えられ、設置する施設や使用法、安全性などの問題も少なく、機械的な作動部分が少なくメンテナンスも容易。

共用施設に導入されれば、きっと利用された各分野で最先端の研究結果が得られることでしょう。

小動物用 超音波イメージングシステム 仕様比較表

パラメータ / 機能	VINNO 6 LAB	VINNO D650 LAB	ULTIMUS 9 LAB
タイプ	ポータブル	プラットフォーム	プラットフォーム
ディスプレイ	15インチ	21.5インチ	23インチ
タッチスクリーン	8インチ	13インチ	13インチ
キーボード	無し (タッチスクリーンに表示)	有り	有り
最大フレームレート	150fps	400 fps	2000 fps
プローブ接続端子	1	5	5
操作盤の高さ調整	無し (タッチスクリーンに表示)	有り (250mm)	有り (250mm)
ゲル加温	無し (タッチスクリーンに表示)	有り	有り
最大プローブ周波数	25 MHz	25 MHz (40MHzは試験中)	40 MHz
読み込み最大素子数	64	192	192
空間解像度	100 μ m	75 μ m	10 μ m
プローブのタイプ	単結晶プローブを除く 超高周リニアプローブを除く	超高周波リニアプローブを除く (40MHzは試験中)	超高周波リニアプローブ (40MHzまで)
対応する動物	マウス, ラット, ウサギ, 犬, サル, ブタ, その他	胎仔, マウス, ラット, ウサギ, 犬, サル, ブタ, その他	ゼブラフィッシュ,胎仔, マウス, ラット, ウサギ, 犬, サル, ブタ, その他
研究項目のプリセット	○	○	○
基本機能 (B/M/CF/CW/PW/TDの各モード)	○	○	○
心電記録機能 (マウスおよびラット用)	△ (オプション)	○	○
心電記録用の保温機能付きボード (マウスおよびラット用)	有り (オプション)	○	○
造影超音波解析機能 (マウスおよびラット用)	×	○	○
ストレイン解析 (マウスおよびラット用)	△ (オプション)	○	○
マルチゲートドブラ機能	×	○	○
超解像微小血管イメージング機能	×	×	○
超解像リアルタイム 血流イメージング機能	×	×	○
超音波キャビテーション機能	×	×	○
画像形式	AVI/VRD/JEMP/DICOM	AVI/VRD/JEMP/DICOM	AVI/VRD/JEMP/DICOM
オフライン データ解析ソフトウェア	○	○	○
操作プラットフォーム	△ (オプション)	○	○

比較表中の記号, ○:有り, △:別売りオプション, ×:非搭載。記載された内容は2025年4月21日現在の情報です。予告なく仕様や機能に変更される可能性があります。ULTIMUS 9LABは中国 Beijing Yeeran Technology Co., Ltdの製品です。本装置は研究用機器であり、臨床検査や診断には利用できません。日本総代理店・輸入元: ブレイビジョン株式会社 (www.brainvision.co.jp) ULTIMUS 9LAB - v1.4

企画・開発・製造

Beijin Yeeran Technology Co.,Ltd.

Room B02-2915, No.10 Fuli Canal,
Tongzhou District, Beijing,China 101199
<https://www.yeeranchina.net/>



販売

株式会社インターメディカル

〒464-0850 愛知県名古屋市千種区今池三丁目40番4号
TEL:052-731-8000 FAX:052-731-5050
URL: <http://www.intermedical.co.jp/>