

vascular endothelial function under ischemia reperfusion injury in vivo beating canine heart by scavenging reactive oxygen species. American Heart Association (Dallas, Texas, 2005.11)

- 3) Yada, T., Shimokawa, H., Hiramatsu, O., Goto, M., Ogasawara, Y., Kajiya, F., Mori, H., Shinozaki, Y.: Cardioprotective role of hydrogen peroxide as an endogenous EDHF, during ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. American Heart Association (Dallas, Texas, 2005.11)
- 4) Yada, T., Shimokawa, H., Hiramatsu, O., Goto, M., Ogasawara, Y., Shinozaki, Y., Mori, H.: Role of hydrogen peroxide as an Endogenous EDHF during pacing-induced metabolic dilatation in canine coronary microcirculation in vivo. American Heart Association (Dallas, Texas, 2005.11)
- 5) Akiyama, T., Yamazaki, T., Mori, H.: Large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels regulate the in vivo sympathetic ganglionic transmission. American Heart Association (Dallas, Texas, 2005.11)

#### 【国内】

- 1) 松原孝宜、金相佑、盛英三、井上裕康: Expression and purification of proteins related to arachidonate cascade for development of novel drugs. 第4回ナノテクノロジー総合シンポジウム (東京、2月)
- 2) Takeda, S., Masuda, M., Sone, M., Kamio, Y., Ohki, T., Mori, H., Mochizuki, N.: Crystal structure of Endophilin BAR domain: two mechanisms to drive membrane curvature. 第五回日本蛋白質科学会 (福岡市、6月)
- 3) Ammar, Y.B., Takeda, S., Mori, H., Wakabayashi, S.: Crystal structure of CHP2

complexed with cytoplasmic binding region of  $Na^{+}/H^{+}$  exchanger NHE1. 第五回日本蛋白質科学会 (福岡市、6月)

- 4) Igarashi, T., Takeda, S., Araki, S., Oishi, Y., Mori, H.: 血管内皮細胞のアポトーシスを誘導するヘビ毒メタロプロテアーゼのX線結晶構造解析. 第五回日本蛋白質科学会年会 (福岡、6月)
- 5) 武田壮一、増田道隆、曾根麻奈美、上岡雄治、大木高志、盛英三、望月直樹: エンドフィリンBARドメインの結晶構造: 脂質二重膜を曲げる二つの機構. 日本生物物理学会第43回年会 (札幌市、11月)
- 6) 五十嵐智子、武田壮一、荒木聡彦、大石裕子、盛英三: 血管内皮細胞のアポトーシスを誘導するヘビ毒メタロプロテアーゼのX線結晶構造解析. 日本生物物理学会第43回年会 (北海道、11月)
- 7) Masuda, M., Takeda, S., Sone, M., Kamio, Y., Ohki, T., Mori, H., Mochizuki, N.: Endophilin BAR domain uses two mechanisms to drive membrane curvature. 日本細胞生物学会 (大宮市、6月)
- 8) 五十嵐智子、武田壮一、盛英三: Crystal structure of the N-terminal domain of human cardiac troponin C in complex with a calcium-sensitizer: trifluoperazine. The 22<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Japanese Section of the International Society of Heart Research (大阪、12月)

#### H. 知的財産権の出願・登録

出願番号: 特願2005-19802

Mono-layered mesenchymal stem cells

厚生労働科学科学研究費補助金（身体機能解析・補助代替機器開発研究事業）  
（分担）研究報告書

逆コンプトン散乱 X 線発生装置の開発

分担研究者 上坂 充 東京大学大学院工学系研究科原子力専攻 教授

**研究要旨：**放射光をベースとした単色硬 X 線は、研究代表者の開発した微小血管造影や、2 色 X 線 CT など、早期より医療応用分野での有用性が指摘され、その実用化が期待され続けてきた。しかしながら、放射光発生のためには建設費が 100 億円を超える施設を必要とするため医療現場への展開は困難とされてきた。本事業では X バンド加速器技術とレーザー電子ビーム衝突技術を組み合わせ、医療応用可能な小型の単色硬 X 線源の X 線生成実証試験を行い、さらに、単色 X 線応用実験を行なう予定である。X バンド熱カソード RF (Radio-Frequency、高周波)電子銃での電子ビーム生成に成功し、今後のビーム加速試験及び X 線生成試験に向けて大きく前進した。

A. 研究目的

X バンド加速器技術とレーザー電子ビーム衝突技術を組み合わせ、医療応用可能な小型の単色硬 X 線源を実現する。我々が提案する小型硬 X 線源は、小型の X バンド線形加速器(リニアック)で加速された電子ビームをレーザーと衝突させてコンプトン散乱により準単色硬 X 線を発生させるものである。熱カソード RF 電子銃で生成されたマルチバンチ電子ビームは X バンド加速管で加速され、パルスレーザー光と衝突させ、Compton 散乱により時間幅 10ns(FWHM)の硬 X 線を生成する。さらなる小型化を目指し、X バンド(11.424GHz)を RF として採用する。X バンド加速器は従来の S バンドに比べて、小型化と高加速勾配化が可能な反面、加工精度が要求されることや、ビーム航跡場のビーム運動への影響などさまざまな困難がある。X-band 加速管は、リニアコライダーのために KEK や SLAC で開発され

ており、クライストロン電源、クライストロン本体を含め KEK で蓄積された技術を応用する。この X 線では任意の単色 X 線を選び出すことができる。高性能 X バンド加速管の開発とレーザーパルスサーキュレーションシステム(LPCS)の開発により大強度の電子ビームとレーザーを得て、単色 X 線の高輝度化を実現することも可能である。X バンド加速管とレーザー周回システムの開発費用は主として、本テーマ担当者、放射線総合医学研究所が受託している文部科学省先進小型加速器の要素技術の普及事業及び、本テーマ担当者、石川島播磨重工(IHI)が共同申請し受託している独立行政法人日本科学技術振興機構(JST)を用いて行われる。装置本体は電子加速器が文科省プロジェクト、レーザー系が J S T プロジェクトの予算から賄われ開発されている。本科研費からは、ビーム制御システム等の装置、物品を導入し、ビームコントロールの部分を補

増強することによりビーム強度及び品質を向上し、X線の品質向上に結びつける。さらに、本研究では開発したX線源を用いて、微小血管造影法、経静脈的血管造影法、位相コントラスト撮像法、タンパク結晶構造解析、筋収縮タンパク解析等へ応用するためのX線装置を開発する。

## B. 研究方法

我々が提案する小型硬X線源は、小型のXバンドリニアックで加速された電子ビームをレーザーと衝突させてX線を発生させるものである。熱RF電子銃で生成されたマルチバンチ電子ビームはXバンド加速管で加速され、パルスレーザー光と衝突させ、Compton散乱により時間幅10ns(FWHM)の硬X線を生成する。さらなる小型化を目指し、Xバンド(11.424GHz)をRFとして採用する。Xバンド加速器は従来のSバンドに比べて、小型化と高加速勾配化が可能な反面、加工精度が要求されることや、ビーム航跡場のビーム運動への影響などさまざまな困難がある。X-band加速管は、リニアコライダーのためにKEKやSLACで開発されており、クライストロン電源、クライストロン本体を含めKEKで蓄積された技術を応用する。このX線では任意の単色X線を選び出すことができる。高性能Xバンド加速管の開発とレーザー周回システムの開発により大強度の電子ビームとレーザーを得て、単色X線の高輝度化を実現することも可能である。加速器本体部分は、本テーマ担当者、放射線総合医学研究所が受託している文部科学省先進小型加速器の要素技術の普及事業予算、レーザー装置は、本テーマ担当者、石川島播磨重工(IHI)が共同申請

し受託している独立行政法人日本科学技術振興機構(JST)を用いて開発されている。

本研究では開発したX線源ビーム制御システム等ビームコントロールの部分を補填、増強することによりビーム強度及び品質を向上し、X線の品質向上に結びつける。また、発生したX線を用いて、微小血管造影法、経静脈的血管造影法、位相コントラスト撮像法、タンパク結晶構造解析、筋収縮タンパク解析等へ応用するためのX線装置を開発する。

## C. 研究結果

平成13年度から5ヵ年計画で行なわれた文部科学省「先進小型加速器の要素技術の普及事業」にて、Xバンド線形加速器システムを構築した。これまでに電子銃駆動のためのRF発生に成功し、今年度はXバンド熱カソードRF電子銃による2.0MeV電子ビームの発生に成功した。また、これに伴い放射線発生装置(電子線)の、文部科学省施設検査に合格し、平成18年1月16日付で使用許可も下りた。これによりXバンド線形加速器を用いたレーザー電子ビーム衝突小型硬X線源の実証に向けて大きく前進したことになる。

電子ビームの発生を受けて、加速管ビームラインの設置工事を行いレーザー電子ビーム衝突部までを完成させている。今後、このビームラインを用いてXバンド加速管によりビームを加速し、レーザー光と衝突させることにより安定したX線が発生できることを実証する。

平行して、IHIがJSTから受託した革新技術開発研究事業の委託研究にて、レーザーパルスサーキュレーションシステムの低出

力レーザーでの原理検証実験を進めており、Nd:YAG 二倍波及び基本波での 10 倍弱の周回及び 10 $\mu$  ステップでのレーザースポット制御を確認した。衝突用の高出力(1.4J/pulse)レーザーも運転を開始し、基本パラメータの評価を行なっている。

#### D. 考察

XバンドRF熱カソードRF電子銃の運転は世界でも殆ど類がなく、本システムが初の本格的な運転と言っても良い。一般的に熱カソードRF電子銃はバックボンバードメントの問題があるため、長期的に安定な運転が非常に困難とされているだけに、本X線源の要素技術の中でも最も開発が困難である部分である。従って、熱カソードRF電子銃によるマルチバンチ電子ビームは、本X線源のX線強度に重要な役割を果たすことを勘案すると、ビーム発生という成果は本システムの完成において非常に重要な結果であり、システム全体の稼動とX線生成に向けて大きな前進と言える。

#### E. 結論

単色X線は、既存技術の高精度/高度化だけでなく、2色X線CTなど新しい技術への期待もあるが光源装置の大きさが普及の障害である。本研究ではXバンド加速器技術とレーザー電子ビーム衝突技術を組み合わせ、医療応用可能な小型の単色硬X線源を実現する。Xバンド加速器は従来のSバンドに比べて、小型化と高加速勾配化が可能な反面、加工精度が要求されることや、ビーム航跡場のビーム運動への影響などさまざまな困難があるが、Xバンド熱カソードRF電子銃での2MeVビーム発生を確認

できたことにより、X線発生システム全体稼動までのステップにおいて最も困難な局面を乗り越えたことになり、来年度初頭にはビーム加速及びX線生成実験まで遂行できるものと期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 【学会発表】

- 1) 山本智彦、鯉名風太郎、深澤篤、金安達夫、坂本文人、荻野晴之、上坂充、土橋克広、浦川順治、肥後寿泰、明本光生、早野仁司：「コンプトン散乱X線源へのレーザー周回システムの適用」、第7回応用加速器・関連技術シンポジウム (ARTA2005) (2005年6月9日~10日、東京工業大学)
- 2) Fumito SAKAMOTO, Katsuhiko DOBASHI, Tatsuo KANEYASU, Atsushi FUKASAWA, Haruyuki OGINO, Tomohiko YAMAMOTO, Mitsuru UESAKA, Junji URAKAWA, Toshiyasu HIGO, Mitsuo AKEMOTO and Hitoshi HAYANO：「X-band電子線形加速器を用いたコンプトン散乱硬X線源 - X-band熱カソード高周波電子銃試験の現状-」、第7回応用加速器・関連技術シンポジウム (ARTA2005) (2005年6月9日~10日、東京工業大学)
- 3) 土橋克広、上坂充、深澤篤、金安達夫、荻野晴之、坂本文人、山本智彦、浦川順治、肥後寿泰、明本光生、早野仁司：「Xバンド小型硬X線実証試験ビームラインの構築」、第2回日本加

速器学会年会・第30回リニアック技術研究会(2005年7月20日~22日、佐賀県鳥栖市)

- 4) Fumito SAKAMOTO, Katsuhiko DOBASHI, Tatsuo KANEYASU, Atsushi FUKASAWA, Haruyuki OGINO, Tomohiko YAMAMOTO, Mitsuru UESAKA, Junji URAKAWA, Toshiyasu HIGO, Mitsuo AKEMOTO and Hitoshi HAYANO:「東大小型単色硬 X 線源におけるコンプトン散乱硬 X 線生成システム」、第2回日本加速器学会年会・第30回リニアック技術研究会(2005年7月20日~22日、佐賀県鳥栖市)
- 5) 山本智彦、金安達夫、深沢篤、坂本文人、荻野晴之、上坂充、土橋克広、浦川順治、肥後寿泰、明本光生、早野仁人:「東大 X-band Linac における RF・ビーム試験」、日本原子力学会 2005 年秋の年会(2005年9月13日~16日、八戸工業大学)
- 6) 荻野晴之、深沢篤、金安達夫、坂本文人、山本智彦、上坂充、土橋克弘:「レーザー周回システム」、日本原子力学会 2005 年秋の年会(2005年9月13日~16日、八戸工業大学)
- 7) 土橋克広、明本光生、東悟史、深沢篤、早野仁司、肥後寿泰、孟徳、荻野晴之、坂本文人、高尾和孝、上坂充、浦川順治、山本智彦、「医療用小型単色硬 X 線源実証ビームラインの構築」、日本物理学会第60回秋季大会(2005年9月12日~15日、大阪市立大学杉本キャンパス)
- 8) H.ogino, A.Fukasawa, F.Sakamoto, T.Yamamoto, K.Takao, M.De, K.Dobashi, T.Miyoshi, M.Uesaka : "Laser pulse circulation system for monochromatic hard X-ray source", The physics and applications of high brightness electron beams (October 9-14, Sicily, Italy)
- 9) F. SAKAMOTO, K. DOBASHI, T. MIYOSHI, A. FUKASAWA, H. OGINO, K. TAKAO, D. MENG, T. YAMAMOTO, M. UESAKA, H.HAYANO, J. URAKAWA, T. HIGO and M. AKEMOTO: □Development and application of Compton scattering hard X-ray source based on X-band electron linear accelerator□ NanoBeam2005 (2005年10月17日~21日、京都大学宇治キャンパス)
- 10) 土橋克広、明本光生、深沢篤、早野仁司、肥後寿泰、三好敏喜、孟徳、荻野晴之、坂本文人、高尾和孝、上坂充、浦川順治、山本智彦、「X バンド医療用小型硬 X 線源実証ビームラインでの電子銃ビーム試験」、日本物理学会・第61回年次大会(2006年3月27日~30日、愛媛大学・松山大学)
- 11) 山本智彦、上坂充、肥後寿泰、土橋克広、三好敏喜、田辺英二、「非破壊検査用 9.4GHz X-band Linac の設計」、日本原子力学会・2006 年春の年会(2006年3月24日~3月26日、日本原子力研究機構大洗研究開発センター)
- 12) 坂本文人、深沢篤、山本智彦、荻野晴之、孟徳、高尾和孝、上坂充、土橋克広、三好敏喜、肥後寿泰、明本光生、浦川順治、「東大原子力専攻小型硬 X 線源における X-band 電子ライナックビームラインの構築」、日本原子力学会・2006 年春の年会(2006年3月24日~3月26日、日本原子力研究機構大洗研究開発センター)

【シンポジウム・講演】

坂本文人、土橋克広、深澤篤、荻野晴之、山本智彦、孟徳、上坂充、肥後寿泰、明本光生、浦河順治、「東大原子力専攻コンプトン散乱硬X線源におけるX-band電子線形加速器ビームラインの構築」、原子力シンポジウム（2006年3月15日~16日、東京大学）

【著書】

- 1) K.Dobashi, F.Ebina, A.Fukasawa, T.Kaneyasu, H.Ogino, F.Sakamoto, M.Uesaka, T.Yamamoto, M.Akemoto, H.Hayano, T.Higo, J.Urakawa: X-Band Linac Beam-Line for Medical Compton Scattering X-Ray Source. American Institute of Physics Conference Proceedings Particle Accelerator Conference (PAC05), pp.994-996, 2005
  - 2) M.Uesaka, T.Kaneyasu, K.Dobashi, M.Torikoshi: Dual Energy X-Ray CT by Compton Scattering Hard X-Ray Source. American Institute of Physics Conference Proceedings Particle Accelerator Conference (PAC05), pp.1291-1293, 2005
  - 3) A.Fukasawa, F.Sakamoto, F.Ebina, H.Ogino, M.Uesaka, K.Dobashi: X-band thermionic cathode RF gun at UTNL. American Institute of Physics Conference Proceedings Particle Accelerator Conference (PAC05), pp.1646-1648, 2005
  - 4) F.Ebina, A.Fukasawa, F.Sakamoto, H.Ogino, M.Uesaka, K.Dobashi: Laser Pulse Circulation System for Compact Monochromatic Hard X-ray Source. Nuclear Instruments and Methods in physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, Vol.241 Issues1-4, pp.905-908, December 2005 (18<sup>th</sup> International Conference on the Application of Accelerators in Research and Industry)
  - 5) A.Fukasawa, M.Uesaka, F.Sakamoto, F.Ebina, K.Dobashi, J.Urakawa, M.Akemoto, T.Higo, H.Hayano: Tunable Monochromatic Hard X-ray CT Device Composed of An X-band Linear Accelerator And AQ-Switched Laser. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, Vol.241 Issues1-4, pp.921-925, December 2005 (18<sup>th</sup> International Conference on the Application of Accelerators in Research and Industry)
  - 6) K.Dobashi, A.Fukasawa, M.Uesaka, H.Iijima, T.Imai, F.Sakamoto, F.Ebina, J.Urakawa, M.Akemoto, T.Higo, H.Hayano: Design of Compact Monochromatic Tunable Hard X-Ray Source Based on X-band linac. Japanese Journal of Applied Physics, Vol.44, No.4A, pp.1999-2005, 2005
  - 7) K.Dobashi, M.Uesaka, A.Fukasawa, F.Sakamoto, F.Ebina, H.Ogino, J.Urakawa, T.Higo, M.Akimoto, H.Hayano, K.Nakagawa: X-band RF gun and Linac For Medical Compton Scattering X-ray source. American Institute of Physics Conference Proceedings(Advanced Accelerator Concepts workshop), Vol.737 pp.684 - 690, 2004
- H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

分担研究者 百生 敦 東京大学大学院新領域創成科学研究科助教授

血管や軟組織に対する感度を大幅に向上させるために、逆コンプトンX線源を用いたX線位相イメージング方式の予備検討を行った。位相コントラストを発生させるために、回折格子を用いるX線タルボ干渉計の使用を前提に、その光学設計を行った。

#### A. 研究目的

一般にX線透視画像のコントラストは、被写体における吸収率分布を反映したものであるが、それゆえに軟組織などの弱吸収物体に対するX線感度は原理的に低い。X線位相コントラストは、この欠点を克服する方法として、最近注目を集めている技術である。この方法により、単色X線による吸収コントラスト法に比べて原理的に約千倍の感度向上が見込める。本研究は、逆コンプトンX線源を用いる場合に、この位相コントラストを利用するための技術的課題の検討と、それを解決することによる位相コントラスト撮像の実証を目的とする。

#### B. 研究方法

位相コントラスト撮像を実現するための方法には現在いくつかの方式が研究されている。多くがシンクロトロン放射光を用いて推進されているが、本研究のように、小型のX線源で実現するためには、スループットの高い光学系を持つ方式を採用するのが望ましい。具体的には二方式が考えられ、ひとつはフレネル回折による輪郭強調コントラストを検出する方法、もう一つはX線

タルボ干渉計を利用する方法である。後者はX線光学素子として、透過型回折格子を2枚使用するものであり、定量的な位相計測、さらにはそれに基づく位相トモグラフィを可能とするという特徴がある。

X線タルボ干渉計の動作原理を、図1を用いて説明する。一般に、X線透視撮影は、被写体に密着して観察すると最も鮮明な画像が得られ、逆に被写体と検出器が離れてしまうと、像がぼけてしまう。しかし、X線が空間的にコヒーレント（すなわち波面が揃っている）場合は、その限りではない。ここで、透過型回折格子を考える。回折格子からある距離まで離れると、回折格子の周期構造を反映したコントラストの高い影（これを自己像と呼んでいる）が現れる。これは（分数）タルボ効果と呼ばれ、可視光領域では古くから知られている現象である。自己像の現れる距離は、回折格子の周期 $d$ と、X線の波長 $\lambda$ で決まり、 $m$ と $n$ を整数として、 $nd^2/m\lambda$ で与えられる。一般的なX線源を用いる場合は、この自己像はぼけてしまい、観察されることは無い。

ここで、この回折格子の前面に被写体（弱吸収物体）があるとすると。X線は、僅か



はあるが、この被写体によって屈折される。すなわち、進行方向が僅かに変化する。通常は、殆ど無視され、X線は直進すると近似されるが、この屈折検出が全てのX線位相コントラスト法の基本となっている。今の場合、この屈折によって自己像が変形されることになる。変形量は、屈折によってX線が曲げられた角度と回折格子から自己像までの距離に比例する。自己像の変形を調べてやれば、吸収コントラストを生成しない被写体であっても、その構造を調べることができる。

しかし、回折格子の周期は、X線タルボ効果を起こすために、一般的に数ミクロンとされる。したがって、自己像も同じスケールとなり、一般的なX線画像検出器では解像できない。特殊なX線画像検出器を用いる場合でも、単位面積あたりに必要なX線量が増加し、位相コントラスト法を利用していると雖も、照射線量の問題が予想される。

X線タルボ干渉計は、自己像に重ねて、第二の回折格子を配置する。このとき、両者の重ねあわせにより、モアレ縞が発生する(図1参照)。被写体による屈折を反映した自己像の変形は、モアレ縞の変形として観察される。一般的に、モアレ縞間隔は回折格子周期よりも大幅に大きいので、通常のX線画像検出器を使用して、屈折(すなわち位相シフト)によるコントラストを得ることができる。

さらに、X線の屈折を定量的に評価することも可能である。第二回折格子を周期方向に並進させることにより、モアレ縞が変位することを利用する(縞走査法)。これを、被写体に対して様々な照射方向で繰返

せば、X線CTの原理を用いて、三次元画像再構成が可能となる(X線位相CT)。言うまでも無く、こうして得られる三次元像も、従来のX線CT像に比べて極めて高感度のものとなる。

本年度は、逆コンプトンX線源とX線タルボ干渉計を組み合わせるX線位相イメージングを行う場合の光学系について、波動光学的设计を行った。

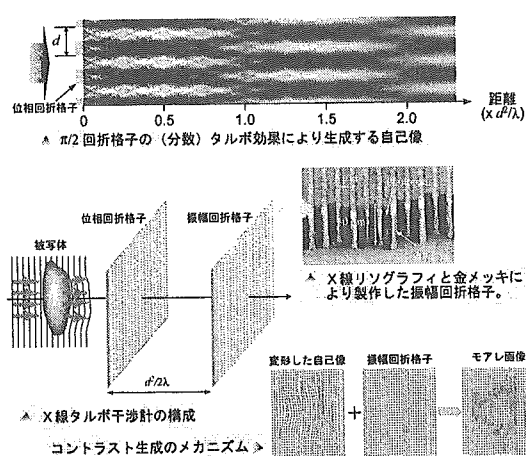


図1 X線タルボ干渉計の原理説明。

### C. 研究結果

逆コンプトンX線源と組み合わせる場合、球面波X線によるX線タルボ干渉計の動作が必要であり、そのための回折格子の設計および光学配置のパラメタを明らかにした。図1に球面波X線タルボ干渉計の構成例を示す。第一回折格子は位相型、第二回折格子は振幅型とし、その直後にX線画像検出器(例えばフラットパネルセンサー)を配置する。被写体は第一回折格子の直前に置く。

X線源から第一回折格子までの距離を $R$ 、第一回折格子の周期を $d_1$ 、X線の波長を $\lambda$ として、第一回折格子と第二回折格子の間隔 $z$ は、

$$z = \frac{d_1^2 R}{2\lambda R - d_1^2}$$

で与えられ、第二回折格子の周期 $d_2$ は

$$d_2 = d_1 \frac{R+z}{R}$$

を満たすように設定する。

X線タルボ干渉計を実現するためには、第二回折格子の製作が鍵となる。第二回折格子は原理的に振幅型でなくてはならないため、格子パターンには、十分にX線をブロックするだけの厚さが求められる。比較的吸収係数が大きい金を用いても、それに必要な厚さは数十ミクロン以上になる。一方、回折格子の周期は、X線の干渉性を考慮して決める必要がある。すなわち、タルボ効果を生じさせるためには、X線の空間的可干渉距離と同等以下の周期としなくてはならない。空間的可干渉距離は、X線源の大きさに反比例し、X線源からの距離に比例する。また、X線の波長に反比例する。したがって、回折格子周期はできるだけ小さいほうがよく、ゆえに、第二回折格子には高いアスペクト比の構造が要求される。

本検討においては、別途我々が開発を進めている、X線リソグラフィと金メッキで製作する回折格子の使用を前提とする。現時点では、設計値として周期 $5.3\mu\text{m}$ で厚さが $30\mu\text{m}$ の回折格子の評価を別途進めている。そこで、この回折格子の使用を前提に、図3に球面波X線タルボ干渉計の構成パラメタの計算例を、 $17.7\text{keV}$ のX線を使用する場合で示した。

空間的干渉性を考える場合、できるだけX線源から離れるほうが良いが、逆コンプトンX線源装置の実験スペースを考慮すると、図3の左縦軸の範囲が選択可能なパラ

メタとなっている。これによれば、周期 $4\mu\text{m} \sim 5\mu\text{m}$ の第一回折格子（位相格子を想定）に対して第二回折格子を十数センチメートルの距離で配置するのがよさそうである。

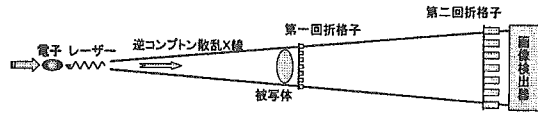


図2 逆コンプトンX線源を用いるタルボ干渉計の構成

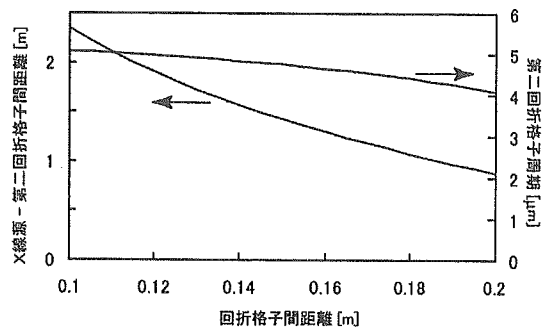


図3 球面波X線タルボ干渉計の配置構成パラメタ。エネルギー $17.7\text{keV}$ のX線で、周期 $5.3\mu\text{m}$ の第二回折格子を用いる場合。

#### D. 考察

X線位相イメージングには、空間的可干渉性（すなわちX線源の小ささ）が重要である。レーザーを源とする逆コンプトンX線源を用いる場合は、金属ターゲットに電子を衝突させる一般的なX線源とはそのメカニズムを異にしているため、必ずしも空間的可干渉性の議論を同一視できない可能性がある。したがって、逆コンプトンX線の空間的干渉性の評価も別途必要になるであろう。X線タルボ干渉計によって生成されるモアレ縞の鮮明度から、その評価は可能であると思われる。しかし、いずれにしても、X線源の実効的サイズとしては、 $0.1\text{mm}$ を大きく下回る必要があり、理想的には $0.01\text{mm}$ が望ましいであろう。したがって、

この要求を満たす逆コンプトンX線源の運転パラメタの搜索が必要と考える。また、X線を受ける側では、適当なスリットを設けるなどの対策を講じる必要があろう。

#### E. 結論

X線位相イメージング手法として、X線タルボ干渉計の利用を想定し、逆コンプトンX線源と組み合わせる場合の回折格子設計と光学配置パラメタの設定を行った。現在、回折格子の試作を進めており、平成18年度には、実際の撮像実験を実施する予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 【学会発表】

- ・ 百生敦、矢代航、森竹雅史、武田佳彦、服部正、「X線タルボ干渉計による生体組織の位相イメージング」、日本放射光学会、2006.1
- ・ 百生敦、矢代航、森竹雅史、武田 佳彦、服部正、鈴木芳生、「X線タルボ干渉計による生体位相イメージング」、応用物理学会、2006.3
- ・ 矢代航、武田佳彦、百生敦、「コーンビームタルボ干渉計のための光学設計」、応用物理学会、2006.3

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## 微小血管造影法への臨床応用に向けて

分担研究者 竹下 聡 国立循環器病センター 心臓血管内科医長

微小血管の可視化を目的とし、逆コンプトン散乱 X 線源を用いた微小血管造影装置の開発とその臨床応用を進めている。ラットのランゲンドルフ灌流心臓を用いた検討では心拍動下において約  $20\mu\text{m}$  の冠動脈を観察し得た。これはヒトにおいては毛細血管前 (precapillary) レベルの細動脈 ( $20\text{--}40\mu\text{m}$ ) に相当する。末梢動脈閉塞症患者の静止した下肢の撮影では、放射光を用いた微小血管造影と同レベルの高解像度 ( $5\mu\text{m}$ : 毛細血管レベル) も期待し得る。逆コンプトン散乱 X 線源を用いた微小血管造影装置により毛細血管～毛細血管前レベルの微小動脈を描出することにより、血管新生のメカニズム解明や、血管新生療法の新しい評価法としての臨床応用が期待される。

### A. 研究目的

難知性の重症末梢動脈閉塞症に対する血管新生療法の臨床応用が進められている。しかしながら、自覚症状の改善に比べ、血管造影等の諸検査では、有意な改善が認められないことも少なくない。また、血管新生のメカニズムそのものについても十分な解明がされていない。

本研究の目的は、逆コンプトン散乱 X 線源を用いた微小血管造影装置を開発、臨床応用することによって、血管新生のメカニズム解明や血管新生療法の治療効果に関する新しい評価法を確立することである。

### B. 研究方法

血行再建術が困難な重症末梢動脈閉塞症に対する血管新生療法を行い、CT-angiography や digital subtraction angiography (DSA) などの従来型の血管造影による血管新生の評価を進めていく。また、同様の方法を用いて、骨髄単核球移植、末梢血単核球移植とアドレノメデュリンによる複合的血管新生療法、骨髄間葉系幹細胞移植の 3 種の血管新生療法の治療効果比較を進めていく。これによって、逆コンプトン散乱 X 線源を用いた微小血管造影装置を臨床応用する際に要求される安全性、血管描出能、造影手技や画像処理における問題点を明らかにしていく。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の審議・承認を得、本検査の合併症・効能・不利益・利益を説明し、本人及び家族の同意の元に施行した。

### C. 研究結果

従来の血管造影装置を用いた検討では、 $250\mu\text{m}$  が解像度の限界であった。これはヒト小動脈のレベルに相当する。ラットのランゲンドルフ灌流心臓を用いた検討では、逆コンプトン散乱 X 線源を用いた微小血管造影装置により約  $20\mu\text{m}$  の冠動脈を観察

し得た。ランゲンドルフ灌流心臓は拍動下で撮影しており、末梢動脈閉塞症患者の静止した下肢の撮影では、より微小な血管の描出も期待しえる。理論上、放射光を用いた微小血管造影と同レベルの高解像度 ( $5\mu\text{m}$ ) が期待され、これはヒト毛細血管レベル ( $5\text{--}15\mu\text{m}$ ) に相当し、血管新生の可視化も可能と思われた。

### D. 考察

ラットのランゲンドルフ灌流心臓を用いた検討結果より、逆コンプトン散乱 X 線源を用いた微小血管造影装置により少なくとも毛細血管前 (precapillary) レベルの細動脈 ( $20\text{--}40\mu\text{m}$ ) を観察し得ることが判明した。また、ランゲンドルフ灌流心臓の撮影は拍動下で施行しており、静止状態ならばヒト毛細血管レベル ( $5\text{--}15\mu\text{m}$ ) も描出可能と期待された。

一方、高解像度を得るには撮影視野が狭くなるというデメリットが生じる。本装置を血管新生療法の有効性判定に用いるには、治療前より造影検査を繰り返し施行し、造影所見の経時変化を検討する必要がある。下肢の広範囲を経時的に観察するためには、放射線被曝等のリスクも生じてくるため、安全性に関する検討も今後必要と思われた。

### E. 結論

逆コンプトン散乱 X 線源を用いた微小血管造影装置は、これまで可視化できなかった毛細血管～毛細血管前レベルの細動脈を描出することが可能である。臨床応用には、放射線被曝等の安全性に関する問題点を解決する必要があるが、本装置の臨床応用によって血管新生のメカニズム解明などが期待される。

### F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 【学会発表】

(1) Masaaki Chiku: Evaluation of novel micro-angiography for clinical therapeutic angiogenesis, 日本循環器学会総会、2005年3月19日、横浜

(2) 神谷千津子、林富貴雄、田中良一、坪宏一、竹下聡、野々木宏：浅大腿膝窩動脈領域を主病変とする閉塞性動脈硬化症への治療戦略、第46回日本脈管学会総会、2005年12月1日、大阪

(3) 神谷千津子、林富貴雄、坪宏一、竹下聡、野々木宏：日本語 WIQ による症状転帰からみた PTA 適応の検討、第46回日本脈管学会総会、2005年12月1日、大阪

### 【シンポジウム・講演】

(1) 竹下聡、“虚血下肢に対する血管新生療法” 厚生労働科学研究推進事業：一般向け講演会 ここまでできた心臓と血管を蘇らせる再生医療、2005年9月12日、大阪。

(2) 竹下聡、“末梢動脈疾患の診断と治療—カテテル合併症から再生医療まで—” 第53回県央循環器検討会、2005年9月22日、長崎。

(3) 竹下聡、“血管を診る—末梢動脈疾患の診断と治療—” 心血管病・病診連携講演会、2005年10月14日、長崎。

(4) 林富貴雄、竹下聡、坪宏一、野々木宏、エビデンスに基づく閉塞性動脈硬化症の治療戦略“間歇性跛行肢に対する運動療法の有用性”、第46回日本脈管学会総会、2005年12月1日、大阪

### 【著書】

(1) Nishigami K, Nakatani T, Chiku M, Mori H. A novel micro-angiography detecting angiogenesis, Application for autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in the patients with critical limb ischemia. In Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches. Ed by Mori H, Matsuda H, Springer, Tokyo, 191-199, 2005

(2) 知久正明、西上和宏、内藤博昭、盛 英三、佐藤英一：画像解析—微小血管造影—。遺伝子医学MOOK 1 再生医療へのプレイクスルー（その革新技術と今後の方向性）、田畑 泰彦編集、メディカルドゥ 223-227, 2005

## 【総説】

(1) 竹下聡、血管新生療法. 治療学 39:775-777, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

## 共同研究者

|      |            |        |
|------|------------|--------|
| 西上和宏 | 国立循環器病センター | 心臓血管内科 |
| 知久正明 | 国立循環器病センター | 心臓血管内科 |
| 坪 宏一 | 国立循環器病センター | 心臓血管内科 |
| 笠井智司 | 国立循環器病センター | 心臓血管内科 |

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 【書籍】

| 著者氏名  | 論文タイトル名   | 書籍全体編集者名               | 書籍名   | 出版社名        | 出版地   | 出版年  | ページ     |
|---|---|------------------------|---|-------------|-------|------|---------|
| Nishigami K.,<br>Nakatani T.,<br>Chiku M.,<br>Mori H. | A novel micro-angiography detecting angiogenesis, Application for autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in the patients with | Mori H.,<br>Matsuda H. | Cardiovascular Regeneration Therapies Using Tissue Engineering Approaches | Springer    | Tokyo | 2005 | 191-199 |
| 知久正明、<br>西上和宏、<br>内藤博昭、<br>盛 英三、<br>佐藤英一              | 画像解析-微小血管造影-  | 田畑泰彦                   | 遺伝子医学MOOK 1再生医療へのブレイクスルー(その革新技術と今後の方向性)                                   | メディカル<br>ドゥ |       | 2005 | 223-227 |

## 別紙4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 【雑誌】

| 発表者氏名   | 論文タイトル名   | 発表雑誌名   | 巻号                | ページ       | 出版年  |
|---|---|---|-------------------|-----------|------|
| K.Dobashi, F.Ebina, A.Fukasawa, T.Kaneyasu, H.Ogino, F.Sakamoto, M.Uesaka, T.Yamamoto, M.Akemoto, H.Hayano, T.Higo, J.Urakawa | X-Band Linac Beam-Line for Medical Compton Scattering X-Ray Source  | American Institute of Physics Conference Proceedings Particle Accelerator Conference (PAC05)              |                   | 994-996   | 2005 |
| M.Uesaka, T.Kaneyasu, K.Dobashi, M.Torikoshi  | Dual Energy X-Ray CT by Compton Scattering Hard X-Ray Source  | American Institute of Physics Conference Proceedings Particle Accelerator Conference (PAC05)              |                   | 1291-1293 | 2005 |
| A.Fukasawa, F.Sakamoto, F.Ebina, H.Ogino, M.Uesaka, K.Dobashi   | X-band thermionic cathode RF gun at UTNL  | American Institute of Physics Conference Proceedings Particle Accelerator Conference (PAC05)              |                   | 1646-1648 | 2005 |
| F.Ebina, A.Fukasawa, F.Sakamoto, H.Ogino, M.Uesaka, K.Dobashi   | Laser Pulse Circulation System for Compact Monochromatic Hard X-ray Source                                  | Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms | Vol.241 Issues1-4 | 905-908   | 2005 |
| A.Fukasawa, M.Uesaka, F.Sakamoto, F.Ebina, K.Dobashi, J.Urakawa, M.Akemoto, T.Higo, H.Hayano                                  | A Tunable Monochromatic Hard X-ray CT Device Composed of An X-band Linear Accelerator And AQ-Switched Laser | Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms | Vol.241 Issues1-4 | 921-925   | 2005 |
| K.Dobashi, A.Fukasawa, M.Uesaka, H.Iijima, T.Imai, F.Sakamoto, F.Ebina, J.Urakawa, M.Akemoto, T.Higo, H.Hayano                | Design of Compact Monochromatic Tunable Hard X-Ray Source Based on X-band linac                             | Japanese Journal of Applied Physics   | Vol.44, No.4A     | 1999-2005 | 2005 |
| K.Dobashi, M.Uesaka, A.Fukasawa, F.Sakamoto, F.Ebina, H.Ogino, J.Urakawa, T.Higo, M.Akimoto, H.Hayano, K.Nakagawa             | X-band RF gun and Linac For Medical Compton Scattering X-ray source   | American Institute of Physics Conference Proceedings(Advanced Accelerator Concepts                        | Vol.737           | 684- 690  | 2004 |
| Sato, E., Germer, R., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Ojima, H., Takayama, K., Ido, H                | Quasi-monochromatic cerium flash angiography.   | SPIE  | 5580              | 146-152   | 2005 |

|  |  |                                       |      |               |      |
|--|--|---------------------------------------|------|---------------|------|
| Sato, E., Germer, R., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Ojima, H., Takayama, K., Ido, H.  | Weakly ionized linear plasma x-ray generator with molybdenum-target tride.   | SPIE                                  | 5580 | 535-542       | 2005 |
| Sato, E., Sagae, M., Komatsu, M., Germer, R., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Ojima, H., Takayama, K., Ido, H.:   | Monochromatic flash x-ray generator utilizing copper-target diode.   | SPIE                                  | 5580 | 579-585       | 2005 |
| Sagae, M., Sato, E., Obara, H., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Ojima, H., Takayama, K., Ido, H.  | Intense quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing molybdenum-target diode.   | SPIE                                  | 5580 | 674-680       | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Ojima, H., Takayama, K., Ido, H.  | Energy selective high-speed radiography utilizing stroboscopic x-ray generator.  | SPIE                                  | 5580 | 765-771       | 2005 |
| Sato, E., Sagae, M., Obara, H., Germer, R., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Ojima, H., Takayama, K., Ido, H.  | Demonstration of flash K-edge angiography utilizing gadolinium-based contrast medium.  | SPIE                                  | 5580 | 817-823       | 2005 |
| Obara, H., Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Ojima, H., Takayama, K., Ido, H.   | Superposition of x-ray spectra using a double-target plasma tube.  | SPIE                                  | 5580 | 824-831       | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.   | Compact monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode molybdenum tube.  | Med. Phys.                            | 32   | 49-54         | 2005 |
| Sagae, M., Sato, E., Tanaka, E., Hayasi, Y., Mori, H., Kawai, T., Ichimaru, T., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.  | Quasi-monochromatic X-ray generator utilizing graphite cathode diode with transmission-type molybdenum target.   | Jpn. J. Appl. Phys.                   | 44   | 446-449       | 2005 |
| Hattan, N., Kawaguchi, H., Ando, K., Kuwabara, E., Fujita, J., Murata, M., Suematsu, M., Mori, Yada, T., Shimokawa, H., Hiramatsu, O., Kajita, T., Shigeto, F., Tanaka, E., Shinozaki, Y., Mori, H., Kiyooka, T., Katsura, M., Ohkuma, S., Masami, Goto, | Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in  | Cardiovasc. Res.                      | 65   | 334-344       | 2005 |
| Fujii, T., Nagaya, N., Iwase, T., Murakami, S., Miyahara, Y., Nishigami, K., Ishibashi-Ueda, H., Shirai, M., Itoh, T., Ishino, K., Sano, S., Kangawa, K., Mori, H.   | Beneficial effect of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo.        | JACC                                  | 45   | 599-607       | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.   | Adrenomedullin enhances therapeutic potency of bone marrow transplantation for myocardial infarction in rats.  | Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. | 288  | H1444 - H1450 | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.  | High-speed K-edge angiography achieved with tantalum K-series characteristic x rays.   | SPIE                                  | 5745 | 810-817       | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.  | High-speed enhanced K-edge angiography utilizing cerium plasma x-ray   | Opt.Eng.                              | 44   | 049001(1-6)   | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.  | Clean monochromatic x-ray irradiation from weakly ionized linear copper  | Opt.Eng.                              | 44   | 049002(1-6)   | 2005 |
| Kawada, T., Yamazaki, T., Akiyama, T., Shishido, T., Mori, H., Sugimachi, M.   | Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischemia and local ouabain  | Acta.Physiol. Scand.                  | 184  | 187-193       | 2005 |
| Hirata, A., Minamino, T., Asanuma, H., Sanada, S., Fujita, M., Tsukamoto, O.   | Erythropoietin just before reperfusion reduces lethal arrhythmias and infarct size via phosphatidylinositol-3 kinase-dependent pathway in canine hearts. | Cardiovasc. Drug s.Ther.              | 19   | 33-40         | 2005 |
| Kitagawa, H., Yamazaki, T., Akiyama, T., Sugimachi, M., Sunagawa, K., Mori, H.   | Microdialysis separately monitors myocardial interstitial myoglobin during ischemic and reperfusion.   | Am.J.Physiol.He art.Circ.Physiol.     | 289  | H924-H930     | 2005 |



|   |   |                             |      |  |      |
|---|---|-----------------------------|------|--|------|
| Nagaya, N., Kangawa, K., Itoh, T., Iwase, T., Murakami, S., Miyahara, Y., Fujii, T., Uematsu, M., Ohgushi, H., Yamagishi, M., Tokudome, T., Mori, H., | Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy.   | Circulation                 | 112  | 1128-1135  | 2005 |
| Kuroko, Y., Fujii, T., Yamazaki, T., Akiyama, T., Ishino, K., Sano, S., Mori H.   | Contribution of catechol O-methyltransferase to the removal of accumulated interstitial catecholamines evoked by myocardial ischemia.   | Neuroscience Letters,       | 388  | 61-64  | 2005 |
| Ben Ammar, Y., Takeda, S., Sugawara, M., Miyano, M., Mori, H., Wakabayashi, S.  | Crystallization and preliminary crystallographic analysis of the human calcineurin homologous protein CHP2 bound to the cytoplasmic region of the Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchanger NHE1. Acta Cryst. | Acta Cryst                  |      | Section F<br>Structural Biology<br>and<br>Crystallization<br>Communications<br>956-958 | 2005 |
| Sato, E., Yamadera, A., Ichimaru, T., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K.                                   | Conventional Enhanced K-edge angiography Utilizing cerium x-ray generator.  | 原子核研究                       | 49   | 69-74  | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.  | Preliminary experiment for producing higher harmonic x rays utilizing copper plasma triode.   | 原子核研究                       | 49   | 61-67  | 2005 |
| Ichimaru, T., Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.   | Quasi-monochromatic fine polycapillary imaging utilizing a computed radiography system.   | Bull.Health, Sci. Hirosaki, | 4    | 83-91  | 2005 |
| Ichimaru, T., Yamadera, A., Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.   | Cone-beam K-edge angiography utilizing cerium x-ray tube in conjunction with cerium oxide filter.   | Bull.Health, Sci. Hirosaki  | 4    | 93-100   | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Ito, F., Takayama, K., Onagawa, J., Ido, H.                                | Variations in cerium x-ray spectra and enhanced K-edge angiography.   | Jpn.J.Appl.Phys.            | 44   | 8204-8209  | 2005 |
| Sato, E., Hayasi, Y., Kimura, K., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Onagawa, J., Ido,                    | Enhanced K-edge angiography utilizing tantalum plasma x-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media.  | Jpn.J.Appl.Phys             | 44   | 8716-8721  | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawakami, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Ichimaru, T., Takayama, K., Ido, H.                          | Enhanced magnification angiography including phase-contrast effect using a 100-um focus x-ray tube.   | SPIE                        | 5918 | 591811;1-9   | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Ichimaru, T., Takayama, K., Ido,   | Monochromatic x-ray generator utilizing angle dependence of bremsstrahlung x-ray distribution.  | SPIE                        | 5918 | 591819;1-7   | 2005 |
| Sato, E., Hayasi, Y., Germer, R., Kimura, K., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido H.                   | Energy-selective gadolinium angiography utilizing a stroboscopic x-ray generator.   | SPIE                        | 5920 | 59200V;1-8   | 2005 |
| Sato, E., Hayasi, Y., Germer, R., Obara, H., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.                   | Preliminary study for producing higher harmonic hard x-rays from weakly ionized copper plasma.  | SPIE                        | 5920 | 59200U;1-7   | 2005 |
| Obara, H., Sato, E., Hayasi, Y., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Takayama, K., Ido, H.   | Superposition of x-ray spectra using a brass-target plasma triode.  | SPIE                        | 5920 | 59200W;1-8   | 2005 |
| Sato, E., Hayasi, Y., Germer, R., Kimura, K., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.                  | Enhanced K-edge plasma angiography achieved with tungsten Karays utilizing gadolinium-based contrast media.   | SPIE                        | 5920 | 592012;1-8   | 2005 |

|  |   |   |     |             |      |
|--|---|---|-----|-------------|------|
| Sato, E., Hayashi, Y., Germer, R., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Ichimaru, T., Takayama, K., Onagawa, J., Ido, H. | Monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode silver tube.                               | Opt.Eng.  | 44  | 096501(1-6) | 2005 |
| Sato, E., Yamadera, A., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ito, F., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Onagawa, J., Ido, S.                 | X-ray spectra from cerium target and their application to cone beam K-edge angiography.                 | Opt.Eng.  | 44  | 096502(1-6) | 2005 |
| Schwenke, D.O., Pearson, J.T., Tsuchimochi, H., Mori, H., Shirai, M.   | Exogenous nitric oxide centrally enhances pulmonary reactivity in the normal and hypertensive rat.      | Clinical and experimental pharmacology and physiology                 | 32  | 952-959     | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, T., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Takahashi, K., Sato, S., Takayama, K.   | X-ray spectra from characteristic x-ray generator with a molybdenum tube.                               | Annual Report of Iwate Medical University, School of Liberal Arts and | 40  | 1-7         | 2005 |
| Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Takahashi, K., Sato, S., Takayama, K.   | Measurement of cerium x-ray spectra using a cerium oxide powder filter and enhanced K-edge angiography. | Annual Report of Iwate Medical University, School of Liberal Arts and | 40  | 9-15        | 2005 |
| Nagaya, N., Mori, H., Murakami, S., Kangawa, K., Kitamura, S.  | Adrenomedullin: angiogenesis and gene therapy. (Invited Review)   | Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.                               | 288 | R1432-R1437 | 2005 |
| 佐藤英一、林保臣、小原春雄、田中越郎、盛英三、河合敏昭、井上敬、小川彰、佐藤成大、市丸俊夫、高山和喜、白杵辰巳、佐藤公悦   | シンクロトロンにかわる医用単色X線装置の開発と応用。  | 医学物理  | 25  | 25-38       | 2005 |
| 宮原義典、盛英三、永谷憲歳  | 特集Ⅱ 第68回日本循環器学会学術集会2. 日本型移植医療をどう作るかー細胞・組織・臓器 心血管疾患における細胞ー遺伝子ハイブリッド治療。                                   | 循環器専門医  | 13  | 33-39       | 2005 |
| 竹下聡  | 血管新生療法  | 治療学   | 39  | 775-777     | 2005 |

## **A Novel Micro-Angiography Detecting Angiogenesis, Application for Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells Transplantation in the Patients with Critical Limb Ischemia**

Kazuhiro Nishigami, Takeshi Nakatani, Masaaki Chiku, Hidezo Mori

National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka  
565-8565, Japan

**Summary.** Conventional Anigiographic Findings in Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells Transplantation for Critical Limb Ischemia: Bone marrow mononuclear cells have many of the characteristics of stem cells for mesenchymal tissues, and secrete many angiogenic cytokines. We performed autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in six patients with critical limb ischemia due to Buerger disease, who were not candidates for catheter or surgical revascularization. Leg pains at rest and skin ulcers improved after bone marrow transplantation in all patients, although significant collateral developments after the therapy by conventional angiography could not be observed. Autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells including stem cells improved critical limb ischemia due to Buerger disease. Neovascularization after therapeutic angiogenesis might be quite small and could not be visualized by conventional angiography.

Novel Micro-angiography: We developed in-hospital micro-angiographic equipment which consisted of a high power X-ray source for computed tomography and an avalanche type detector characterized by a high spatial resolution (20 $\mu$ m) and high sensitivity (100 times of CCD camera). We visualized mid-zone collaterals after femoral arterial exfoliation with and without therapeutic angiogenesis in rabbit ischemic limbs and assessed the radio-absorptions in a clinical setting. The micro-angiography clearly demonstrated mid-zone collaterals after the treatment with a diameter of down to 50 $\mu$ m, but the conventional angiography did not. The sum of ra-

dio-absorptions for 10 seconds in clinical settings was 300 mSv. The newly developed in-house micro-angiography could illuminate micro-vessels with a diameter of down to 50 $\mu$ m in clinical settings safely and could be useful in the evaluation of therapeutic angiogenesis.

**Keywords.** Micro-angiography, Angiogenesis, Autologous bone marrow mononuclear cells transplantation, Critical limb ischemia, Buerger disease

## **Introduction**

Endothelial progenitor cells (EPCs) possess the ability to mature into cells that line the lumen of blood vessels(Asahara T, et al. 1997). Therapeutic angiogenesis could be induced by the transplantation of bone marrow mononuclear cells including EPCs. Several studies demonstrated that therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow mononuclear cells transplantation (BMT) was effective for ischemic vascular diseases although conventional angiography could not precisely detect developed collaterals after therapeutic angiogenesis(Iba O, et al. 2002, Inaba S, et al. 2002, Shintani S, et al. 2001, Tateishi-Yuyama E, et al. 2002). We developed an in-hospital micro-angiographic equipment which consisted of a high power X-ray source for computed tomography and an avalanche type detector characterized by a high spatial resolution (20 $\mu$ m) and high sensitivity (100 times of CCD camera).

The purpose of the present study was to evaluate the clinical effects and conventional angiographic findings on BMT for critical limb ischemia, and to validate the usefulness and safety of the novel micro-angiography technique for the evaluation of therapeutic angiogenesis.

## **Methods**

### ***Patients***

Patients qualified for autologous BMT if they had chronic critical limb ischemia including rest pain and/or non-healing ischemic ulcers for a minimum of 4 weeks without evidence of improvement in response to