

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等総合研究事業

心筋微小血管造影装置の開発による  
糖尿病性心筋微小循環障害の可視化  
(H16-循環器 (生習) -009)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 盛 英三

平成18年 (2006年) 3月

# 目次

I. 総括研究報告	
心筋微小血管造影装置の開発による糖尿病性心筋微小循環障害の可視化-----	1
盛 英三	
II. 分担研究報告	
1. 心筋微小循環障害の可視化を目指した微小血管造影装置の開発-----	16
主任研究者 盛 英三 国立循環器病センター 研究所心臓生理部長	
2. セリウムプラズマX線装置の高輝度化とセリウム回転陽極X線管製作に関する研究-----	23
分担研究者 佐藤英一 岩手医科大学教養部教授	
3. 病院設置型微小血管造影法を用いた臨床試験-----	30
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	
4. 糖尿病性微小循環障害の可視化に関する研究-----	32
分担研究者 吉政 康直 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科部長	
5. 心筋微小血管造影装置を用いた肺高血圧症例における肺微小血管閉塞の同定と予後との関係-----	34
分担研究者 越後茂之 国立循環器病センター 臨床栄養部長 (小児科)	
6. 磁気共鳴法による心筋微小循環障害へのアプローチ-----	39
分担研究者 後藤 葉一 国立循環器病センター 心臓血管内科医長	
7. 脳再生血管の可視化-----	42
分担研究者 田口 明彦 国立循環器病センター研究所 循環動態機能部室長	
8. 再生医療技術の開発-----	45
分担研究者 福山 直人 東海大学 講師	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	47
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	52

心筋微小血管造影装置の開発による糖尿病性心筋微小循環障害の可視化

主任研究者 盛 英三 国立循環器病センター研究所 心臓生理部長

**研究要旨：**糖尿病は、末梢冠動脈病変を高頻度に合併し、無症候性心筋虚血や難治性心筋虚血の原因となる。これらの末梢病変が集中する血管床のサイズは既存の冠血管造影の解像度より小さいので臨床評価が困難である。本研究では、3種類の病院設置型の微小血管造影法を開発し、糖尿病性心筋微小循環障害の臨床評価と再生血管の視覚的評価の実現を目指す。

分担研究者

越後茂之（国立循環器病センター）

後藤葉一（同）

内藤博昭（同）

竹下 聡（同）

吉政康直（同）

田口明彦（同）

佐藤英一（岩手医科大学）

A. 研究目的

糖尿病は末梢冠動脈病変を高頻度に合併し、無症候性心筋虚血や難治性心筋虚血の原因となる。これらの末梢病変が集中する血管床のサイズは既存の冠血管造影の解像度より小さいので臨床評価が困難である。本研究では、3種類の病院設置型の微小血管造影法を開発し、糖尿病性心筋微小循環障害の臨床評価と再生血管の視覚的評価の実現を目指す。

主任研究者の盛と佐藤は装置の開発を担当する。3種類の装置とは、①CT用X線源と高精細撮像系から構成される病院設置型1号機②プラズマ単射型X線撮影装置③回転セリウム陽極連続照射型撮影装置である。

竹下、吉政、内藤は病院設置型1号機の臨床応用とそれに関連する臨床研究を実施する。将来の応用に関連して後藤と越後は心筋微小循環、小児微小循環に関する臨床研究を実施する。田口は脳循環への応用に関する基礎的研究を行う。

B. 研究方法

1 装置開発

①病院設置型1号機は連続照射が可能で動画撮影ができる。しかし、理想的な単色X線ではないので、ヨード造影剤の検出能の制限が生じて、微小血管の検出下限に制限が生じる可能性がある。本年度は昨年度に引き続き、循環器病センターに設置した臨床用試作機（病院設置型1号機）を用いて、安全性と有用性を検討するための臨床試験を継続中である。対象は下肢循環障害の症例である。

②プラズマ単射型X線撮影装置はセリウムのK $\alpha$ 蛍光X線（34.6keV）が主成分の疑似単色X線源であるので、微小血管の検出下限に優れると予想できる。本年度は高輝度化した2号試作機を用いて心臓微小血管ファントムの撮影、生態下での撮影などの性能評価を行った。

③連続照射型X線撮影装置は陽極にセリウムを用いて、かつ、制動X線を酸化セリウムフィルターで高効率にセリウムの特性X線に変換させる。これで34keVにピークを有する疑似単色線を得て、微小血管中の微量ヨード検出を連続撮影で実現する。十分な線量を得られれば理想的な装置と成りうる。本年度はX線管作成に向けた基礎研究を実施した。

11 臨床および基礎的研究

竹下は臨床例で末梢動脈閉塞症に対する血管新生療法前後に微小血管造影を施行し、虚血肢下

腿の微小血管を評価した。吉政は糖尿病患者の下肢循環障害に関する臨床研究への準備を開始した。

後藤と越後は関連臨床研究に取り組んでいる。田口は脳循環障害への応用目指して基礎的研究を行う。

吉政は糖尿病患者の下肢循環障害に関する臨床研究への準備を開始した。

後藤と越後は関連臨床研究に取り組んでいる。田口は脳循環障害への応用目指して基礎的研究を行う。

#### 倫理面への配慮：

1. 動物操作に当たっては、本施設の動物実験指針に従って行った。
2. 基礎的研究において遺伝子改変動物、プラスミド DNA を用いる場合は使用に際しては遺伝子組み換え生物などの使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づき研究を実施した。
3. 本研究の課題のひとつである「病院設置型装置を用いた微小血管造影法による血管再生療法の評価、申請者：内藤博昭・放射線診療部長」の施行が平成 15 年 9 月 30 日に国立循環器病センター倫理委員会で承認された（承認番号 15-21）。これに基づいて病院設置型一号機による下肢の微小血管造影が実施された。
4. 心筋微小血管造影法の臨床応用等に関しては、別途倫理委員会の承認を受けた上で、臨床研究を進めた。（「末梢血単核球移植とアドレノメデュリン持続皮下注による複合的血管再生治療の臨床試験」2004 年 5 月 25 日、承認番号 15-52-2）

#### C. 研究結果

##### 1 装置開発

病院設置型 1 号機に関しては下記（II 臨床および基礎的研究）にごとく、臨床研究を遂行した。

プラズマ単射型 X 線装置の解像度の検討では、チャートにおいて、一般の血管造影では 250  $\mu\text{m}$  が限界であったが、造影装置では、50  $\mu\text{m}$  まで観

察できた。37%のヨード含量をもつプラスチック性マイクロスフェア（直径 15  $\mu\text{m}$ ）を充填して作成した犬冠動脈のファントムを作成した。一般の血管造影では、心筋貫通枝の十分な描出ができなかったが、プラズマ単射型 X 線装置では、心筋貫通枝の第 4 分岐以下まで明瞭に描出できた。回転セリウム陽極連続照射型 X 線装置に関してはセリウムと保護膜を陽極に蒸着する技術の開発を日立メデイコ社とともに継続中である。

##### II 臨床および基礎的研究

竹下と内藤の研究によれば、一般の血管造影では 250  $\mu\text{m}$  が解像度の限界であったが、病院設置型微小血管造影装置では 50  $\mu\text{m}$  まで観察可能であった。ヒトに対する臨床応用として、血管新生療法を行う下肢末梢動脈閉塞症の患者を対象に、これまでに合計 7 回の微小血管造影を施行した。造影に伴う被曝線量は通常の血管造影と同レベルであることが判明した。微小血管造影によって通常の造影では描出困難な 100  $\mu\text{m}$  以下の微小血管が鮮明に描出された。DSA に比較して少なくとも 1-2 分枝末梢側の血管が描出可能であった。1 ヶ月から 1 年の間隔を置いて施行したフォローアップ造影における微小血管の再現性は良好であった。

吉政と内藤は、平成 17 年 6 月、国立循環器病センター倫理委員会にて「病院設置型装置を用いた微小血管造影法による糖尿病の微小血管障害の評価」の承認をうけた。現在、症例の選択のための準備を行っている。また、微小血管の 2 次的な評価に用いるために、糖尿病症例における血管内皮機能検査と心筋アンモニア PET 検査の検討を行った。

後藤と越後はそれぞれ関連する臨床研究を、田口は関連する脳微小循環に関する基礎研究を実施した（分担報告書を参照）。

##### D. 考察

新生血管の評価を進めていくには、今後、上記のような撮影プロトコルの至適化なども視野に入れ再検討していく必要があると思われる。

本分担研究で開発中の微小血管造影装置は、50  $\mu\text{m}$  の空間分解能を有する。従来の血管造影法では観察と評価が困難である 100 ミクロンオーダーの微小血管の描出と(半)定量評価を成人の心臓や脳などの厚い被写体でも実現できればあらたな医療パラダイムの構築に資すると考えられる。

#### E. 結論

病院設置型 1 号機では四肢の微小血管の撮影を通じて安全性と有用性の検討が行われている。

プラズマ単射型 X 線装置は高輝度化した 2 号試作機を用いて性能評価を開始した。

回転セリウム陽極連続照射型撮影装置の X 線管球作成を開始した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表 (盛 英三)

(研究業績「欧文」)

【原 著】

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Hattan, N., Kawaguchi, H., Ando, K., Kuwabara, E., Fujita, J., Murata, M., Suematsu, M., Mori, H., Fukuda K.: Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. Cardiovasc. Res., 65:334-344, 2005
- 11) Yada, T., Shimokawa, H., Hiramatsu, O., Kajita, T., Shigeto, F., Tanaka, E., Shinozaki, Y., Mori, H., Kiyooka, T., Katsura, M., Ohkuma, S., Masami, Goto, Ogasawara, Y., Fumihiko, K.: Beneficial effect of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in

- vivo. *JACC*, 45:599-607, 2005
- 12) 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.**: Adrenomedullin enhances therapeutic potency of bone marrow transplantation for myocardial infarction in rats. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 288: H1444 - H1450, 2005
  - 13) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Ido, H.: High-speed K-edge angiography achieved with tantalum K-series characteristic x rays. *SPIE*, 5745: 810-817, 2005
  - 14) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.: High-speed enhanced K-edge angiography utilizing cerium plasma x-ray generator. *Opt.Eng.*, 44:049001(1-6), 2005
  - 15) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Sato, S., Takayama, K.: Clean monochromatic x-ray irradiation from weakly ionized linear copper plasma. *Opt.Eng.*, 44:049002(1-6), 2005
  - 16) 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 administration. *Acta.Physiol. Scand.*, 184:187-193, 2005
  - 17) 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.Drugs.Ther.*, 19:33-34, 2005
  - 18) 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.Heart.Circ.Physiol.*, 289:H924-H930, 2005
  - 19) Nagaya, N., Kangawa, K., Itoh, T., Iwase, T., Murakami, S., Miyahara, Y., Fujii, T., Uematsu, M., Ohgushi, H., Yamagishi, M., Tokudome, T., Mori, H., Miyatake, K., Kitamura, S.: Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 112:1128-1135, 2005
  - 20) 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
  - 21) 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. Section F: Structural Biology and Crystallization Communications*, F61:956-958, 2005
  - 22) 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
  - 23) 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
  - 24) 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
  - 25) 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. Hiroasaki, 4:93-100, 2005
- 26) 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
- 27) Sato, E., Hayasi, Y., Kimura, K., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Onagawa, J., Ido, H.: 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
- 28) 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
- 29) Sato, E., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Inoue, T., Ogawa, A., Ichimaru, T., Takayama, K., Ido, H.: Monochromatic x-ray generator utilizing angle dependence of bremsstrahlung x-ray distribution. SPIE, 5918:591819;1-7, 2005
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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 K-rays utilizing gadolinium-based contrast media. SPIE, 5920:592012;1-8, 2005
- 34) 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
- 35) Sato, E., Yamadera, A., Tanaka, E., Mori, H., Kawai, T., Ito, F., Inoue, T., Ogawa, A., Sato, S., Takayama, K., Onagawa, J., Ido, H.: X-ray spectra from cerium target and their application to cone beam K-edge angiography. Opt.Eng., 44:096502(1-6), 2005
- 36) 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
- 37) 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 Sciences, 40:1-7, 2005
- 38) 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 Sciences, 40:9-15, 2005

## 【総説】

Nagaya, N., Mori, H., Murakami, S., Kangawa, K., Kitamura, S.: Adrenomedullin: angiogenesis and gene therapy. (Invited Reviw) Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol., 288:R1432-R1437, 2005

## 【研究業績「和文」】

### 【原著】

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

## 【総説】

なし

## 学会発表：

### 【海外】

- 1) Mori, H., Chiku, M., Nishigami, K.: Novel micro-angiography for clinical therapeutic angiogenesis. 2nd World Congress on Regenerative medicine (Leipzig, Germany, 2005.5)
- 2) Sukmawan, R., Yada, T., Neishi, Y., Kume, T., Toyota, E., Shinozaki, Y., Mori, H., Akasaka, T., Ogasawara, Y., Yoshida, K.: Edaravone preserves coronary microvascular 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<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> 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., Kamioka, 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<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 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., Kamioka, 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 acalcium-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

#### G. 研究発表（佐藤英一）

【論文発表】

- 1) M. Sagae, E. Sato, E. Tanaka, Y. Hayasi, R. Germer, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Quasi-monochromatic x-ray generator utilizing graphite cathode diode with transmission-type molybdenum target, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **44**, 446-449, 2005 年 1 月
- 2) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido, "Compact monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode molybdenum tube," *Med. Phys.*, **32**, 49-54, 2005 年 1 月
- 3) E. Sato, F. Obata, K. Takahashi, S. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Extremely soft x-ray generator and its applications, *SPIE*, **5537**, 38-44, 2005 年 1 月
- 4) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, F. Ito, T.

Ichimaru, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Compact x-ray generator utilizing a cerium-target tube for angiography, *SPIE*, **5537**, 75-81, 2005 年 1 月

- 5) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode tube, *SPIE*, **5537**, 182-188, 2005 年 1 月
- 6) E. Sato, A. Yamadera, T. Ichimaru, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato and K. Takayama: Conventional enhanced K-edge angiography utilizing cerium x-ray generator, *原子核研究*, **49(5)**, 69-74, 2005 年 2 月
- 7) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Preliminary experiment for producing higher harmonic x rays utilizing copper plasma triode, *原子核研究*, **49(5)**, 61-67, 2005 年 2 月
- 8) T. Ichimaru, E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato and K. Takayama: Quasi-monochromatic fine polycapillary imaging utilizing a computed radiography system, *Bull. Health, Sci. Hiroasaki*, **4**, 83-91, 2005 年 2 月
- 9) T. Ichimaru, A. Yamadera, E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, and K. Takayama: Cone-beam K-edge angiography utilizing cerium x-ray tube in conjunction with cerium oxide filter, *Bull. Health, Sci. Hiroasaki*, **4**, 93-100, 2005 年 2 月
- 10) E. Sato, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Quasi-monochromatic cerium flash angiography, *SPIE*, **5580**, 146-152, 2005 年 3 月
- 11) E. Sato, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Weakly ionized linear plasma x-ray generator with molybdenum-target triode, *SPIE*, **5580**, 535-542, 2005 年 3 月
- 12) E. Sato, M. Sagae, M. Komatsu, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato,

- H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic flash x-ray generator utilizing copper-target diode, SPIE, 5580, 579-585, 2005年3月
- 13) M. Sagae, E. Sato, H. Obara, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Intense quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing molybdenum-target diode, SPIE, 5580, 674-680, 2005年3月
- 14) M. Komatsu, E. Sato, H. Ojima and K. Takayama: Influence of internal geometric configuration of soft flash x-ray tube in radiated dosage, SPIE, 5580, 750-757, 2005年3月
- 15) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, H. Ojima and K. Takayama: Irradiation of orderly multiline spectra from linear plasma formed by vacuum discharge capillary, SPIE, 5580, 758-764, 2005年3月
- 16) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Energy selective high-speed radiography utilizing stroboscopic x-ray generator, SPIE, 5580, 765-771, 2005年3月
- 17) E. Sato, M. Sagae, H. Obara, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Demonstration of flash K-edge angiography utilizing gadolinium-based contrast medium, SPIE, 5580, 817-823, 2005年3月
- 18) H. Obara, E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato, H. Ojima, K. Takayama and H. Ido: Superposition of x-ray spectra using a double-target plasma tube, SPIE, 5580, 824-831, 2005年3月
- 19) M. Komatsu, T. Saito, E. Sato, K. Takayama, T. Ohkouchi, A. Suzuki, N. Konishi, K. Mitsui, S. Shibasaki and K. Shibasaki: Development of a high-speed CMOS drum camera with multiple focal depth, SPIE, 5580, 873-880, 2005年3月
- 20) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato and K. Takayama: High-speed enhanced K-edge angiography utilizing cerium plasma x-ray generator, Opt. Eng., 44(4), 049001-1-6, 2005年4月
- 21) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Sato and K. Takayama: Clean monochromatic x-ray irradiation from weakly ionized linear copper plasma, Opt. Eng., 44(4), 049002-1-6, 2005年4月
- 22) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: High-speed K-edge angiography achieved with tantalum K-series characteristic x rays, SPIE, 5745, 810-817, 2005年5月
- 23) 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(4), pp.25-38, 2005年9月
- 24) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama, J. Onagawa and H. Ido: Monochromatic flash x-ray generator utilizing a disk-cathode silver tube, Opt. Eng., 44, 096501-1-6, 2005年9月
- 25) E. Sato, A. Yamadera, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, F. Ito, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa and H. Ido: X-ray spectra from a cerium target and their application to cone beam K-edge angiography, Opt. Eng., 44, 096502-1-6, 2005年9月
- 26) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Enhanced magnification angiography including phase-contrast effect using a 100- $\mu\text{m}$  focus x-ray tube, SPIE, 5918, 591811-1-9, 2005年10月
- 27) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Monochromatic x-ray generator utilizing angle dependence of bremsstrahlung x-ray distribution, SPIE, 5918, 591819-1-7, 2005年10月
- 28) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, H. Obara, E.

- Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Preliminary study for producing higher harmonic x-rays from weakly ionized plasma, SPIE, 5920, 59200U-1-7, 2005 年 10 月
- 29) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Energy-selective gadolinium angiography utilizing a stroboscopic x-ray generator, SPIE, 5920, 59200V-1-8, 2005 年 10 月
- 30) H. Obara, E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, K. Takayama and H. Ido: Superposition of x-ray spectra using a brass-target plasma triode, SPIE, 5920, 59200W-1-8, 2005 年 10 月
- 31) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: Enhanced K-edge plasma angiography achieved with tungsten K $\alpha$  rays utilizing gadolinium-based contrast media, SPIE, 5920, 592012-1-8, 2005 年 10 月
- 32) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, A. Yamadera, S. Sato, F. Ito, K. Takayama, J. Onagawa and H. Ido: Variations in cerium x-ray spectra and enhanced K-edge angiography, Jpn. J. Appl. Phys., 44, 8204-8209, 2005 年 11 月
- 33) E. Sato, Y. Hayasi, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa and H. 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 年 12 月
- 34) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, K. Takahashi, S. Sato and K. Takayama: Measurement of cerium x-ray spectra using a cerium oxide powder filter and enhanced K-edge angiography, Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Sch. Lib. Arts Sci. 40, 9-15, 2005 年 12 月
- 35) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, K. Takahashi, S. Sato and K. Takayama: X-ray spectra from a characteristic x-ray generator with a molybdenum tube, Ann. Rep. Iwate Med. Univ. Sch. Lib. Arts Sci. 40, 1-7, 2005 年 12 月
- 36) E. Sato, H. Sugiyama, M. Ando, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, K. Takayama, J. Onagawa, H. Ido, "Tunable narrow-photon-energy X-ray generator utilizing a tungsten-target tube," Rad. Phys. Chem., 74, 2006, in press.
- 37) E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa, H. Ido, "Preliminary study for producing higher harmonic hard X-rays from weakly ionized nickel plasma," Rad. Phys. Chem., 74, 2006, in press.
- 38) E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, H. Ido, "K-edge angiography utilizing a tungsten plasma X-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media," Rad. Phys. Chem., 74, 2006, in press.
- 39) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and J. Onagawa, "Characteristic x-ray generator utilizing angle dependence of bremsstrahlung x-ray distribution," Jpn. J. Appl. Phys., 45, 2006, in press.

【学会発表】

- 1) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama and H. Ido: High-speed K-edge angiography achieved with tantalum K-series characteristic x rays, Medical Imaging 2005, San Diego, 2005 年 2 月 14 日
- 2) E. Sato: Intense quasi-monochromatic flash x-ray generator utilizing plasma diode for shock wave research, Proc 2<sup>nd</sup> Int. Symp. On Interdisciplinary Shock Wave Research, Sendai, 2005 年 3 月 1 日
- 3) E. Sato: Preliminary experiment for producing

- higher harmonic x rays utilizing intense plasma diode, Proc 2<sup>nd</sup> Int. Symp. On Interdisciplinary Shock Wave Research, Sendai, 2005 年 3 月 1 日
- 4) 佐藤英一, 寒河江康朗, 田中越郎: 高フotonエネルギー準単色フラッシュX線装置, 平成 16 年度衝撃波シンポジウム, 仙台, 2005 年 3 月 19 日
  - 5) 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三: 擬似X線レーザー装置の特性, 平成 16 年度衝撃波シンポジウム, 仙台, 2005 年 3 月 19 日
  - 6) 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三: X線位相イメージングの基礎研究と高速化, 平成 16 年度衝撃波シンポジウム, 仙台, 2005 年 3 月 19 日
  - 7) 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: セリウムターゲットX線管から発生するスペクトルとKエッジ造影, 日本医学物理学会第 89 回学術大会, 横浜, 2005 年 4 月 9 日
  - 8) 佐藤英一, 林 保臣, 寒河江康朗, 小原春雄, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: ガドリウムKエッジ低線量造影の基礎研究, 日本医学物理学会第 89 回学術大会, 横浜, 2005 年 4 月 9 日
  - 9) 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: Kエッジ位相造影の基礎研究, 日本医学物理学会第 89 回学術大会, 横浜, 2005 年 4 月 9 日
  - 10) 寒河江康朗, 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 佐藤成大, 高山和喜, 井門秀秋: 環状陰極付きモリブデン二極管を利用した高出力準単色プラズマフラッシュX線装置, 日本医学物理学会第 89 回学術大会, 横浜, 2005 年 4 月 9 日
  - 11) 小原春雄, 佐藤英一, 林 保臣, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: ダブルプラズマターゲットから発生するX線スペクトル, 日本医学物理学会第 89 回学術大会, 横浜, 2005 年 4 月 9 日
  - 12) 佐藤英一, 林 保臣, 小原春雄, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜, 白杵辰巳, 佐藤公悦: 弱電離プラズマから発生するX線スペクトル, 日本医学物理学会第 89 回学術大会, 横浜, 2005 年 4 月 9 日
  - 13) E. Sato, H. Sugiyama, M. Ando, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, K. Takayama, J. Onagawa, H. Ido: Tunable narrow-photon-energy X-ray generator utilizing a tungsten-target tube," 20th Int. Congr. of X-ray and Inner-shell Processes, Melbourne, 2005 年 7 月 7 日
  - 14) E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa, H. Ido: Preliminary study for producing higher harmonic hard X-rays from weakly ionized nickel plasma, 20th Int. Congr. of X-ray and Inner-shell Processes, Melbourne, 2005 年 7 月 7 日
  - 15) E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, H. Ido: K-edge angiography utilizing a tungsten plasma X-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media, 20th Int. Congr. of X-ray and Inner-shell Processes, Melbourne, 2005 年 7 月 5 日
  - 16) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa, and H. Ido: Enhanced phase-contrast angiography using a 20- $\mu$ m-focus tungsten tube, 20th Int. Congr. of X-ray and Inner-shell Processes, Melbourne, 2005 年 7 月 7 日
  - 17) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa, and H. Ido: Characteristic X-ray generator utilizing angle dependence of bremsstrahlung X-ray distribution, 20th Int. Congr. of X-ray and Inner-shell Processes, Melbourne, 2005 年 7 月 7 日
  - 18) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Quasi-monochromatic x-ray generator utilizing angle dependence of Bremsstrahlung x-ray

- distribution, SPIE's 50th Annual Meeting, San Diego, 2005 年 8 月 3 日
- 19) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Phase-contrast angiography using a small focus x-ray tube, SPIE's 50th Annual Meeting, San Diego, 2005 年 8 月 4 日
  - 20) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, H. Obara, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Preliminary study for producing higher harmonic x-rays from weakly ionized plasma, SPIE's 50th Annual Meeting, San Diego, 2005 年 8 月 4 日
  - 21) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Energy-selective gadolinium angiography utilizing a stroboscopic x-ray generator, SPIE's 50th Annual Meeting, San Diego, 2005 年 8 月 4 日
  - 22) H. Obara, E. Sato, Y. Hayasi, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Superposition of x-ray spectra using alloy-target plasma triode, SPIE's 50th Annual Meeting, San Diego, 2005 年 8 月 4 日
  - 23) 佐藤英一：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，医学物理講習会，京大会館，2005 年 9 月 28 日
  - 24) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Enhanced K-edge angiography using a cerium x-ray generator, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, Kyoto, 2005 年 9 月 30 日
  - 25) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Preliminary experiment for producing higher harmonic hard x rays from weakly ionized linear plasma, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, Kyoto, 2005 年 9 月 29 日
  - 26) E. Sato, Y. Hayasi, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Enhanced K-edge angiography utilizing a tantalum plasma x-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, Kyoto, 2005 年 9 月 29 日
  - 27) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Enhanced phase-contrast angiography utilizing a 20-mm-focus x-ray generator, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, Kyoto, 2005 年 9 月 29 日
  - 28) E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, H. Kawakami, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, T. Ichimaru, K. Takayama and H. Ido: Preliminary experiment for producing higher harmonic hard x rays from weakly ionized linear plasma, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, Kyoto, 2005 年 9 月 30 日
  - 29) 佐藤英一，會沢勝夫，田中越郎，盛 英三，河合敏昭，市丸俊夫，高山和喜：単色 X線装置の開発と蛍光 X線分析による癌診断，第 39 回日本生体医工学会東北支部大会，弘前大学，2005 年 10 月 22 日
  - 30) 佐藤英一，田中越郎，盛 英三，川上博己，河合敏昭，市丸俊夫，高山和喜：位相コントラスト効果を含むヨウ素 K エッジ拡大造影の基礎研究，第 39 回日本生体医工学会東北支部大会，弘前大学，2005 年 10 月 22 日
  - 31) 佐藤英一，林 保臣，小原春雄，田中越郎，盛 英三，河合敏昭，市丸俊夫，高山和喜：ハード X線領域における高調波発生を試みと応用，第 39 回日本生体医工学会東北支部大会，弘前大学，2005 年 10 月 22 日
  - 32) 佐藤英一，田中越郎，盛 英三，河合敏昭，市丸俊夫，山寺 亮，高山和喜：セリウム X線管から発生するスペクトルと K エッジ造影，第 39 回日本生体医工学会東北支部大会，弘前大学，2005 年 10 月 22 日

- 33) 佐藤英一, 田中越郎, 盛 英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜: スーパーフルオレセント X線装置の開発とガドリニウムKエッジ低線量造影, 第 39 回日本生体医工学学会東北支部大会, 弘前大学, 2005 年 10 月 22 日
- 34) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, T. Usuki and K. Sato: Preliminary study for producing higher harmonic hard x-rays from weakly ionized linear plasma, 高速度撮影とフォトニクスに関する総合シンポジウム 2005, 東京, 2005 年 12 月 16 日
- 35) E. Sato, Y. Hayasi, H. Obara, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, T. Usuki and K. Sato: X-ray spectra from a brass plasma triode, 高速度撮影とフォトニクスに関する総合シンポジウム 2005, 東京, 2005 年 12 月 16 日
- 36) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, T. Usuki and K. Sato: Irradiation of super fluorescent x-rays and their application to enhanced K-edge plasma angiography, 高速度撮影とフォトニクスに関する総合シンポジウム 2005, 東京, 2005 年 12 月 17 日
- 37) E. Sato, Y. Hayasi, R. Germer, K. Kimura, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Inoue, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, T. Usuki and K. Sato: Energy-selective gadolinium angiography using stroboscopic x-rays, 高速度撮影とフォトニクスに関する総合シンポジウム 2005, 東京, 2005 年 12 月 17 日
- 38) 佐藤英一: 電子ビームによる単色 X線の発生と医療を中心とした応用, 第 19 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム [特別講演], 名古屋大学, 2006 年 1 月 7 日
- 39) 佐藤英一: 単色 X線装置の開発と医療応用, 第 11 回日本放射光医学研究会講演会 [特別講演], 大阪大学, 2006 年 1 月 28 日
- G. 研究発表 (竹下 聡/西上和宏)  
【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, 坏宏一, 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, 坏宏一, 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 ここまで来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 回中央循環器検討会, 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, 坏宏一, 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 再生医療へのブレイクスルー  
(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】

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。

G. 研究発表 (越後茂之)

【論文発表】

- 1) Tomita H, Echigo S et al : Impact of non coronary cusp prolapse in addition to right coronary cusp prolapse in patients with a perimembranous ventricular septal defect. Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki Disease. *Int Cardiol*, 101:279-283, 2005
- 2) Tomita H, Echigo S et al : Late distortion of the original Palmaz stent implanted in postoperative lesions associated with congenital heart disease. *Pediatr Int*, 47: 466-182, 2005
- 3) Kitano M, Echigo S et al: Steep stent's angle to the reference vessel promotes neointima. *Congenital Cardiology Today*, 3:1-5, 2005
- 4) Ohuchi H, Echigo S et al: Post-operative cardiovascular dynamics in Fontan patients. Comparison with biventricular repair patients. *Int J Cardiol*, 101:129-136, 2005
- 5) Ohuchi H, Echigo S et al: Post-operative cardiovascular dynamics in Fontan patients. Negative chronotropic response to low-dose atropine is associated with parasympathetic nerve-mediated cardiovascular response and  $\beta$  sensitivity of the sinus node in postoperative patients with congenital heart disease. 99:455-462, 2005
- 6) Tanaka T, Echigo S, et al: A case of aorto-right atrial tunnel associated with aortic and tricuspid atresia. *Pediatr Int* 47:466-468, 2005
- 7) Yasuda K, Echigo S, et al: Dilated

cardiomyopathy after pacemaker implantation in complete heart block. *Pediatr Int* 47: 121-125, 2005

【学会発表】

- 1) 松尾真意、越後茂之他：小児おけるポセンタンの使用経験. 第 21 回近畿小児循環器 HOT 研究会. 2005.12 大阪
- 2) 濱道裕二、越後茂之他：原発性肺高血圧における血液ガス分析による肺血管抵抗の推定. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 2005.7 東京
- 3) 濱道裕二、越後茂之他：原発性肺高血圧における血液ガス分析による肺血管抵抗の推定. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 2005.97 東京道裕二、越後茂之他：肺高血圧における運動負荷試験による心拍出量の推定. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 2005.7 東京
- 4) 濱道裕二、越後茂之他：先天性心疾患術後の心機能および呼吸筋力の低下と運動耐容能の低下. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 2005.7 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

G. 研究発表 (後藤葉一)

【論文発表】

- 1) Kajimoto K, Shioji K, Ishida C, Iwanaga Y, Kokubo Y, Tomoike H, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Iwai N: Validation of the association between the gene encoding 5-lipoxygenase-activating protein and myocardial infarction in a Japanese population. *Circulation J*, 69: 1029-1034, 2005
- 2) Kajimoto K, Shioji K, Tago N, Tomoike H, Nonogi H, Goto Y, Iwai N: Assessment of MEF2A mutations in myocardial infarction in Japanese patients. *Circulation J*, 69: 1192-1195, 2005
- 3) Iwanaga Y, Nishi I, Ono K, Takagi S, Tsutsumi Y, Ozaki M, Noguchi T, Takaki H, Iwai N, Nonogi H, Goto Y: Angiotensin-converting enzyme

- genotype is not associated with exercise capacity or the training effect of cardiac rehabilitation in patients after acute myocardial infarction. *Circulation J*, 69: 1315-1319, 2005
- 4) Suzuki S, Takaki H, Yasumura Y, Sakuragi S, Takagi S, Tsutsumi Y, Aihara N, Sakamaki F, Goto Y: Assessment of quality of life with 5 different scales in patients participating in comprehensive cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *Circulation J*, 69: 1527-1534, 2005
  - 5) Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H: B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 47: 742-748, 2006
  - 6) Tanaka M, Goto Y, Suzuki S, Morii I, Otsuka Y, Miyazaki S, Nonogi H: Postinfarction cardiac rupture despite immediate reperfusion therapy in a patient with severe aortic valve stenosis. *Heart Vessels*, 21: 59-62, 2006
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
無し。
- G. 研究発表（田口明彦）  
【シンポジウム・講演】
- 1) 田口 明彦：脳血管障害に対する普遍的な再生医療の確立、Brain & Heart Attack Forum、2005.04.16
  - 2) 田口 明彦：脳血管障害に対する再生医療の実現に向けて、第2回 血液細胞療法フォーラム、2005.07.17
  - 3) 田口 明彦：脳血管障害に対する再生医療の実現に向けて、厚生労働科学研究推進事業：一般向け講演会－ここまできた心臓と血管を蘇らせる再生医療－、2005.09.12
  - 4) 田口 明彦：脳血管障害におけるCD34陽性細胞測定の意義、第1回脳血管障害の病態・治療研究会、2005.11.09
  - 5) 田口 明彦：脳血管障害に対する再生医療の実現に向けて、第21回日本脳神経血管内治療学会総会、2005.11.9
  - 6) 田口 明彦：脳血管障害に対する再生医療の実現に向けて、厚生労働科学研究推進事業：一般向け講演会－どうすれば脳・血管は若返るか－、2005.11.18
  - 7) 田口 明彦：循環器領域における血管再生療法－Buerger病から心臓、脳梗塞まで－、茨城県医療講演会、2005.12.03
  - 8) 田口 明彦：脳血管障害に対する再生医療の実現に向けて、北海道大学工学部第2回生物機能高分子セミナー、2005.12.20
- 【著書】  
Burger病専門誌(改訂版)  
－バージャー病治療と看護総覧－  
監修：田口 明彦
- H. 知的財産の申請  
松山知弘、田口明彦、芳川浩男  
神経幹細胞の調整法  
国際出願番号：PCT/JP2006/302350
- G. 研究発表（福山直人）  
【論文発表】
- 1) Kimura K, Shinozaki Y, Huhi S, Shizuma T, Fukuyama N, Nakazawa H, Triiodothyronine acutely increases blood flow in the ventricles and kidneys of anesthetized rabbits. *Thyroid* (in press)
  - 2) Koji Kimura, Takako Goto, Kentarou Yagi, Hidekazu Furuya, Shio Jujo, Johbu Itoh, Sadaaki Sawamura, Shirotsaku Koide, Hidezo Mori, Naoto Fukuyama, Biphasic of inducible nitric oxide synthase in a hind limb ischemia model, *J.Clin.Biochem.Nutr*, 2005, Vol38:2:1-4
  - 3) Khurelbaatar N, N.Fukuyama, H.Nakazawa. Results of screening with liver cancer patients for the hepatitis B and C viral markers. *J Health Science UB*, 1 111-114, 2005
  - 4) Chen, Y. Hozawa, S. Sawamura, S. Sato, S. Fukuyama, N. Tsuji, C. Mine, T. Okada, Y. Tanino, R. Ogushi, Y. Nakazawa, H. Deficiency of inducible nitric oxide synthase exacerbates



hepatic fibrosis in mice fed high-fat diet.  
Biochem Biophys Res Commun. 2005 Jan ; 326  
(1) : 45-51.

- 5) Hayashi Y, Sawa Y, Nishimura M, Fukuyama N,  
Ichikawa H, Ohtake S, Nakazawa H, Matsuda H.  
Peroxynitrite, a product between nitric oxide and  
superoxide anion, plays a cytotoxic role in the  
development of post-bypass systemic  
inflammatory response. EUROPEAN JOURNAL  
OF CARDIO-THORACIC SURGERY 26 (2):  
276-280, AUG 2004

【学会発表】

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

心筋微小循環障害の可視化を目指した微小血管造影装置の開発

主任研究者 盛 英三 国立循環器病センター 研究所心臓生理部長

**研究要旨：**3種の病院設置型微小血管造影装置を開発中である。病院設置型1号機（CT用X線源と高精細撮像系から構成）は、国立循環器病センターで下肢循環障害患者に対する臨床試験が進行中である。プラズマ単射型X線撮影装置（セリウムプラズマX線装置）は高輝度化した2号試作機を用いてファントム撮影と動物の生体撮影を開始した。セリウム回転陽極連続照射型単色X線撮影装置については、日立メデイコ社とX線管の開発に着手した。

#### A. 研究目的

糖尿病は末梢冠動脈病変を高頻度に合併し、無症候性心筋虚血や難治性心筋虚血の原因となる。これらの末梢病変が集中する血管床のサイズは既存の冠血管造影の解像度より小さいので臨床評価が困難である。本分担研究では、既に臨床試験が開始されている。病院設置型1号機（CT用線源と高精細撮像系から編成される）の評価と改良を行う。そして、糖尿病性心筋微小循環障害の臨床評価と再生血管の視覚的評価の実現を目指して新たに2種類の病院設置型の疑似単色X線微小血管造影法の開発に取り組む。2種類の装置とは、①プラズマ単射型X線撮影装置と②回転セリウム陽極X線装置である。

#### B. 研究方法

病院設置型1号機は連続照射が可能で動画撮影ができる。しかし、理想的な単色X線ではないので、ヨード造影剤の検出能の制限が生じて、微小血管の検出下限に制限が生じる可能性がある。本年度は昨年度に引き続き、循環器病センターに設置した臨床用試作機（病院設置型1号機）を用いて、安全性と有用性を検討するための臨床試験を継続中である。対象は下肢循環障害の症例である。

プラズマX線はシャープなK系列特性X線であり、より微量なヨードの検出が可能となり、いっそう微小な血管の観察が期待できる。コン

デンサーの大容量化により高輝度化が達成できるという利点がある。コンデンサーに充電後、トリガー電圧の印加でX線管に放電する。放電を受けた陽極側の金属は管電流により気化され、弱電離線状プラズマが成長し、これとともにセリウムの特性X線が発生する。軸方向では制動X線がセリウムのK $\alpha$ 蛍光X線に変換され（34.6KeV）単色性の高いX線が得られる。昨年度の実験用試作機は数センチ以上の被写体を単回のx線照射で撮影するだけの線量がなかった。本年度は体厚15センチまでの被写体を単射で撮影できる高線量化した2号試作機が完成した。これを用いて心、脳、腎臓などのファントム撮影を行い、微小血管検出能の評価等を行った。造影剤中のヨードのK吸収端33.2keVのほぼ直上のエネルギーを有する単色X線と見なす事ができる。（34.6KeV）このエネルギーレベルのX線を用いると、人体組織と造影剤のx線吸収効率の差が最大となり、微小血管中の微量造影剤の検出が可能となる。

回転セリウム陽極X線装置では、セリウム陽極を回転型にしたX線管を作成する。この方法により冷却効率が改善し、連続照射に耐えられるX線発生装置を作成できる可能性が生ずる。セリウム回転陽極にすることで、プラズマX線に準じて単色度の高いX線を得られる可能性がある。このX線発生装置を用いて、人体組織の動画撮影を34.6keVにピークを有する疑似単色x線（セリウムの蛍光X線）で実

現しようという計画である。セリウムと保護膜を陽極に蒸着する技術の開発に引き続いて日立メデイコ社とともに X 線管の試作を開始した。

また、病院設置型装置の到達目標を明らかにするために、放射光微小血管造影装置をラットの摘出心撮影に特化した装置に改変し、どの程度の時間分解能、空間分解能、濃度分解能があれば理想的な微小血管造影装置となるかについて検討を試みた。

## C. 研究結果

### 病院設置型 1 号機に関する検討

平成 16-17 年度に実施された連続照射型 X 線造影装置 (病院設置型 1 号機) を使用した臨床試験から、以下の中間報告が得られた。①本微小血管造影装置では、生命の危険を伴うような副作用、あるいは放射線の過量投与に因るとされる皮膚潰瘍の合併などは認められなかった。②既存の血管造影装置と比較してより血管の小さい血管床の観察 (100  $\mu\text{m}$ ) を実現できることが示された。③再生治療の効果判定を有効に行うには、視野の狭いことに基づく使い勝手の改良などに問題があることなどが明らかとなった。④時間差分機能を付加することなどで画質を改善する必要があることが明らかとなった。

### プラズマ単射型 X 線装置に関する検討

犬の心臓にヨード (K 吸収端 33.2KeV) またはセリウム (K 吸収端 40.4KeV) を含有するマイクロスフェアを充填した標本の撮影を行い、x 線の単色性がヨードの検出に最適化されているかどうかを検討した。同装置の X 線スペクトルのピークエネルギーは 34.6KeV (セリウム K  $\alpha$  蛍光 X 線) であった。ヨードを含むマイクロスフェアで冠動脈を充填した犬の心臓標本では、心筋内微小血管が心筋内膜側に至るまで明瞭に観察できた。一方、セリウムマイクロスフェアを充填した心臓では、心筋内微小血管はほとんど観察されなかった。間葉系幹細胞による再生治療を行ったラット虚血心でも側副路の観察に有用

であった。マウスの脳の血管に造影剤を留置したファントムの撮影を行い小動物の微小血管への評価への有用性についても検討した。腎臓の微小血管撮影への有用性についても併せて検討した。

### Ce 回転陽極 X 線管に関する検討 :

#### X 線管用ターゲットへの Ce 材蒸着の検討

##### ①概要

Ce の特性 X 線を発生させるためには、X 線管のターゲット自身もしくはその表面が Ce 材でなければならない (図 1)。ターゲットを Ce で製作することはできるが、ターゲットは高速 (10000r/min) で回転するため、Ce 材は強度が弱く、その回転に耐えられない。そこで、ターゲット表面に Ce の薄膜を形成する方法を試みた。

##### ②薄膜形成方法

金属膜作成方法として、イオンプレティング法、スパッタリング法、蒸着法等が知られているが、今回は Ce 材を扱える装置の制約から電子ビームによる蒸着装置を用いた (図 2)。高真空中に X 線管用のターゲット及び Ce 材を配置し、電子ビームを発生させて、Ce 材をクラスター状態 (原子の集合体) として蒸発させ、ターゲットに付着させる方法である。

### Ce 回転陽極 X 線管の開発

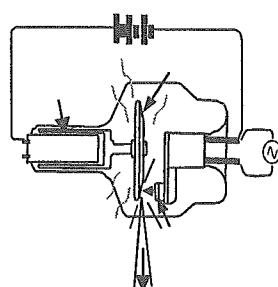


図1 X線管の概要

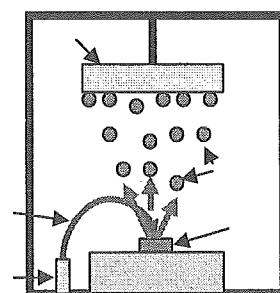


図2 電子ビーム蒸着法の原理図

##### ③実験結果

Ce 膜の厚さはその蒸着時間から約 13.5  $\mu\text{m}$ 、さらにその上に Ce 膜の酸化を防止するための Au 膜を 0.45  $\mu\text{m}$  蒸着した。その結果、図 3 に示すような表面状態となった。Ce は酸化し易い材料なので、窒素中に保管したが、6.5 h r 後には図 4 のような状態になり、24hr 後大気に露出すると、

全ての膜が一気に微細粉に変化した（図5）。この結果は Au 膜で Ce を保護しても、窒素中に含まれる微小酸素により、Ce 膜の酸化が進行したもので、大気中では一気にその反応が起こったと考えられる。

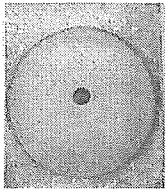


図3 蒸着直後

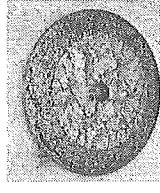


図4 窒素中6.5hr後

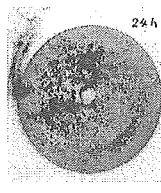


図5 24hr後大気露出

#### ④まとめ

3mm厚さの Ce 板では、大気中で表面に粉状の酸化膜ができるが、内部深くまで進行はしない。蒸着法では今回以上の厚膜を作ることは難しいので、酸化を防げない限りは、膜は微細粉になってしまう。Au の保護膜を厚くすることもできるが、CeX 線管を製作する工程では、数日間大気に曝すので、完全に酸化を防ぐことは難しく、Ceターゲットの実用化に一層の研究が必要と考えられた。

#### 放射光微小血管造影法に関する検討

マウスの摘出心で拍動下の冠血管造影で 20 ミクロン程度の心筋内微小血管まで 4.5 ミクロンの解像度で定量性を保持しつつ可視化できることが示された。また、血管拡張刺激にともなう心筋内微小血管内径の変化も観察できた。

#### D. 考察

本分担研究で開発中の微小血管造影装置は、50 $\mu$ m の空間分解能を有する。従来の血管造影法では観察と評価が困難である 100–500 ミクロンの微小血管の描出と(半)定量評価を成人の心臓や脳などの厚い被写体でも実現しようというものである。病院設置型 1 号機では臨床試験を通じて安全性、有用性、改良点などの情報が得られつつある。プラズマ X 線については高輝度化した 2 号試作機を用いた研究が遂行しつつある。セリウム回転陽極 X 線装置については、理論段階から実践段階へと踏み出した。成人の心臓や脳などの厚い被写体での微小血

管の描出を実現できれば、新たな診断と治療のパラダイムの創製に繋がる可能性がある。

#### E. 結論

プラズマ単射型 X 線装置に関しては、更なる高輝度化を実現して体厚 20cm の被写体でも微小血管の描出ができるように改良する必要がある。回転セリウム陽極連続照射型 X 線装置については X 線管球の作成に一層の研究が必要と考えられる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### (研究業績「欧文」)

##### 【原 著】

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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,