

厚生労働科学研究費補助金
身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

逆コンプトン散乱X線源を用いた
医用イメージング法の開発
(H17- Fiz -002)

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 盛 英三

平成19年（2007年）3月

目次

I. 総括研究報告	
逆コンプトン散乱X線源を用いた医用イメージング法の開発-----	1
盛 英三	
II. 分担研究報告	
1. 放射光および逆コンプトン散乱X線源を用いた微小血管造影法の比較	
-----	15
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. 逆コンプトン散乱X線発生装置の開発	
-----	24
分担研究者 上坂 充 東京大学大学院工学系研究科	
3. 位相コントラスト撮像に関する研究	
-----	28
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	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	33
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	37

逆コンプトン散乱 X 線源を用いた医用イメージング法の開発

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： Spring-8 や高エネルギー加速器研究機構のような巨大シンクロトロン加速器から放射される放射光の代替として逆コンプトン散乱 X 線源を開発する。これを用いて、微小血管造影や単色 X 線 CT、位相コントラスト撮像などを通常の医療施設あるいは研究施設内で実現しようというものである。逆コンプトン散乱 X 線は電子ビームとレーザーを衝突させた際に発生する。本年度は、①逆コンプトン散乱 X 線を発生させるための電子ビーム加速器とレーザー周回装置を完成させ、②放射光 X 線源を用いた微小血管造影法を実施し、③逆コンプトン散乱 X 線位相コントラスト撮影法に使用するタルボ干渉計の評価と感度性能の評価をおこなった。

分担研究者

上坂 充（東京大学大学院工学系研究科）
百生 敦（東京大学大学院新領域創成科学研究科）
福山直人（東海大学）
福島和人（国立循環器病センター）
梅谷啓二（高輝度光科学研究センター）

来年度に逆コンプトン散乱 X 線を用いて同様の実験（微小血管造影法および位相コントラスト撮影法）を実施し、放射光を用いた実験結果と比較する事で同 X 線源が放射光の代替となる性能を有するかどうかを評価する。

A. 研究目的

Spring-8 や高エネルギー加速器研究機構のような巨大シンクロトロン加速器から放射される放射光の代替として逆コンプトン散乱 X 線源（高輝度単色 X 線源）を開発する。これにより、微小血管造影、単色 X 線 CT、位相コントラスト撮像などを通常の医療施設あるいは研究施設内で実現しようというものである。高輝度単色 X 線を発生させる原理は電子ビームとレーザーを衝突させた際に発生するレーザー逆コンプトン散乱由来の X 線を利用するものである。本年度は、①逆コンプトン散乱 X 線を発生させるための電子ビーム加速器とレーザー周回装置を完成させ、②放射光 X 線源を用いた微小血管造影法の実施し、③逆コンプトン散乱 X 線位相コントラスト撮影法に使用するタルボ干渉計の評価と感度性能の評価をおこなった。

B. 研究方法

① 逆コンプトン散乱 X 線発生装置の整備

コンプトン散乱による X 線は 2 つの異なる波長のレーザーを用いる事で任意の単色 X 線を選択することができる。我々が提案する X-band マルチバンチライナックの開発と、レーザーパルス周回システムの開発により、単色 X 線の高輝度化が可能である。X-band ライナックとレーザー周回システムの開発は、主として文部科学省先進小型加速器の要素技術の普及事業及び、独立行政法人日本科学技術振興機構(JST)の予算を用いて実施されている。厚生労働省科研費からは、電子ビーム制御システム等の装置及び物品を導入し、ビーム制御部を構築する。それにより精度良く電子ビームとレーザーを衝突させ、X 線の高品質化に結びつける。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、位相コントラスト撮像法、タンパク質結晶構造解析、筋収縮タンパク

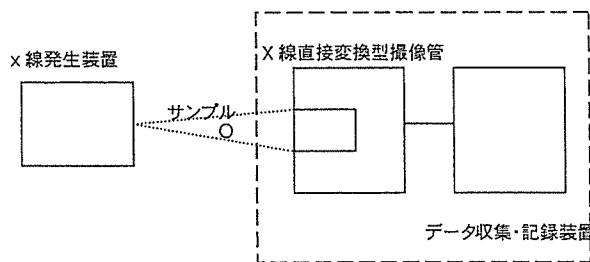
解析へ応用するための X 線源を開発する。

② 放射光微小血管造影

H17 年度に撮影システムの整備を行った。H18 年度は、ラット摘出かん流心の冠微小血管造影、同摘出腎臓の微小腎動脈造影、同摘出肝臓の門脈造影を放射光を線源とする微小血管造影装置で実施した。

②-1. 微小血管撮像システムの整備

直径 10~15mm 程度の被写体（ラット摘出かん流臓器の一部分）の微小血管造影をおこなう。構成ならびに仕様を図 1 に示す。



X線直接変換型撮像管の使用により、高解像度撮像の場合、1画素約 $5\mu\text{m}$ の高解像度が得られる。現在、X線撮影が可能なものとしては世界最高の解像度であるので微細血管の造影などの目的に合致する。

撮像管カメラは、X線直接変換型撮像管を収納したカメラ装置である。

データ収集・記録装置は、撮像管カメラからのデジタル信号を非圧縮・リアルタイムでハードディスクへ記録する。編集・再生機能を有している。

②-2. 微小血管造影実験のための放射光 X 線源の整備

光速に近い速度で進む電子が磁界により軌道を曲げられるとき、軌道の接線方向に強い指向性を持ち放射される高強度光が放射光 (Synchrotron Radiation) である。放射光はスリットによりビーム断面形状が成形された後で、シリコン単結晶を使った分光器で

単色化される。そして、被写体を透過した単色 X 線による像を上述の X 線直接変換型撮像管で撮影した。なお、X 線シャッターを分光器と被写体の間に設けており、X 線露光時間を最短で 2ms とするパルス X 線をカメラの同期信号に同期して作り出した。

③位相コントラスト撮影に関する研究

位相コントラスト撮像を実現するために現在いくつかの方式が研究されている。その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 線源を用いて実現する場合には、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。その有力候補として、X 線タルボ干渉計が挙げられる。

X 線タルボ干渉計は、被写体を透過した X 線をさらに 2 枚のすだれ状の X 線格子を通して観察する構成を持つ。

X 線タルボ干渉計は、X 線格子を使う方法であるゆえに、準単色 (エネルギーバンド幅の広い) のコーンビームで動作するので、X 線利用効率の高い、すなわちスループットの高い位相撮像光学系であるといえる。したがって、小型の X 線源との融合が比較的容易であり、実用化に近い魅力的な方式である。また、位相シフトの定量計測が可能であり、X 線 CT の原理による三次元観察 (X 線位相 CT) も可能であるという特徴がある。

本年度は、① X 線タルボ干渉計による位相イメージングの感度評価、② X 線タルボ・ロー干渉計の光学設計を行った。

まず①に関する背景として、X 線位相情報を利用することにより、吸収法に比べて原理的に約 3 桁の感度向上が可能であるという事実がある。しかし、X 線タルボ干渉計の原理ではその利得の一部分しか活用できない。これを定量的に調べるために、理論的な考察に加えて、シンクロトロン放射光およびマイクロフォーカス X 線源を用いた比較実験を実施した。

②のX線タルボ・ロー干渉計は、X線タルボ干渉計の発展型の構成である。X線タルボ干渉計を動作させるためには、ある程度空間的干渉性の高いX線を用いる必要がある。具体的にこれは、X線源のサイズが一般的なものより一桁以上小さくしなければならないという要請である。逆コンプトン散乱X線源は、そのままではこの要請を満たさないという問題があるが、これは、X線タルボ干渉計の方を工夫すること、すなわち、X線タルボ・ロー干渉計と呼ばれる配置(図1)を採用することで解決される。これは、X線源近くにマルチスリットを設け、X線タルボ干渉計と組み合わせるものである。マルチスリットの個々のスリットを通るX線はそれぞれコヒーレントであり、下流のX線タルボ干渉計を動作させる。それぞれ生成される干渉縞が1周期ずれて重なるようにマルチスリットの間隔を決めておく。こうすることにより、ある程度の空間分解能の低下は甘受しなければならないが、比較的発光点が大きい(インコヒーレントな)X線源を用いても、X線タルボ干渉計の原理による位相情報検出が可能となる。

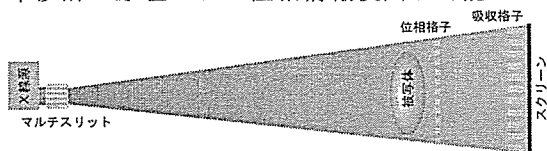


図1 X線タルボ・ロー干渉計による位相イメージングの構成。

(倫理面への配慮)

本研究の範囲ではヒトの遺伝子解析に伴う倫理上の問題となることはない。動物実験に関しては本センターの実験動物委員会の規則に従って行う。動物愛護の方針を遵守する。

C. 研究結果

①逆コンプトン散乱X線発生装置の整備

平成13年度から5ヵ年計画で実施された文科省プロジェクトにおいて、X-band ライナックシステムを構築し、昨年度までに世界初となる X-band 熱陰極

RF 電子銃による 2.0 MeV の電子ビーム生成を達成し、放射線発生装置としての許認可が下りた。これにより X-band ライナックシステムの実証へ向けて大きく前進した成果となった。

本年度は、電子ビームの発生に引続き、電子加速に必要な X-band 加速管のための高周波立体回路の構築と、コンプトン散乱X線発生のためのビームライン及びレーザーシステムの構築を行った。電子加速のための加速管と高周波立体回路構築の際に様々なトラブルがあったものの、いずれも解決され順調に大電力が投入されており、これまでに加速管へ 40 MW、電子銃へ 5.5 MW の大電力の投入を達成した。世界的にも、X-band におけるマルチバンチ電子ビームの加速の実績は未だなく、本高周波システムの構築状況は非常に重要な成果と言える。一方、コンプトン散乱実験に用いるレーザー装置に関しては、光学系の構築とその性能評価を行い、電子ビームとの衝突点において、約 1J/10ns の大強度出力でありながらビームスポットの形状評価及び強度・位置の安定性を評価し、いずれも 10%以下になることを確認した。この安定度はコンプトン散乱によるX線発生試験に十分な安定度であると言える。また、コンプトン散乱実験に必要な不可欠な、電子ビーム・レーザー各々を4次元で測定可能なビーム診断装置を構築した。

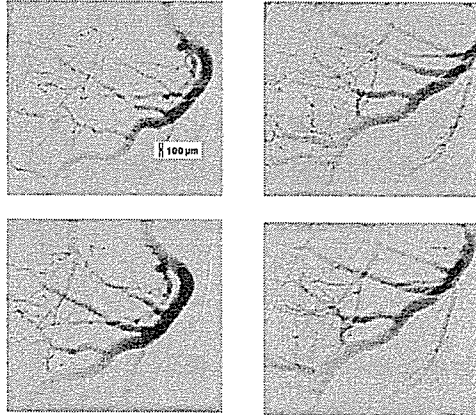
②放射光微小血管造影実験

②-1. 放射光冠微小血管造影実験結果

放射光微小血管造影装置を用いて、内皮依存性拡張作用を有する Acetylcholine(ACh)と内皮非依存性拡張作用を有する Sodium Nitroprusside (SNP) に対する血管反応性を計測した。前者により冠内皮機能を、後者により平滑筋機能を評価することで、糖尿病ラットと高血圧ラットにおける冠微小血管障害の成因の差異を検討した。Streptozotocin 誘発糖尿病モデルラット(STZ)と Dahl 食塩感受性ラットに高食塩食を与えて心肥大を作成した高血圧モデルラット

(Dahl-HT)を用いた。摘出した心臓をランゲンドルフ法に従って灌流し、薬剤負荷前とAhc,SNP負荷後に、放射光微小血管造影装置を用いて冠微小血管造影を施行した。薬剤負荷前の血管内径より導管、小動脈、細動脈に分類し、各血管レベルにおけるACh,SNPに対する血管反応性を測定した。AChに対する反応性は、各血管レベルにおいてSTZ群およびDahl-HT群ともに低下しており、両群ともに冠内皮機能が障害されていた。一方、SNPに対する反応性に関しては、Dahl-HT群の各血管レベルでその反応性が低下していたのに対して、STZ群では保たれていたことから、Dahl-HT群において冠平滑筋機能も障害されていることが示された。糖尿病ラットでは冠内皮機能のみ障害され、高血圧ラットでは冠内皮機能および灌平滑筋機能の両方が障害されており、糖尿病と高血圧に起因する冠微小循環障害に成因の差異があることが示された。(図2)

Detection of small coronary vessel size changes by drugs



②-2. 摘出腎臓の微小血管造影および同肝臓の門脈造影実験結果

腎臓の微小血管造影では血管径 500 μm の腎小動脈とそれから分岐しながら血管径を減少させる腎微小血管床の描出が確認された。確認できた最小の血管サイズは内径 20 μm 前後の血管であった。この微小血管の末梢には 50 μm から 100 μm の球状の構造が造影されることから、内径 20 μm 前後の血管は輸入

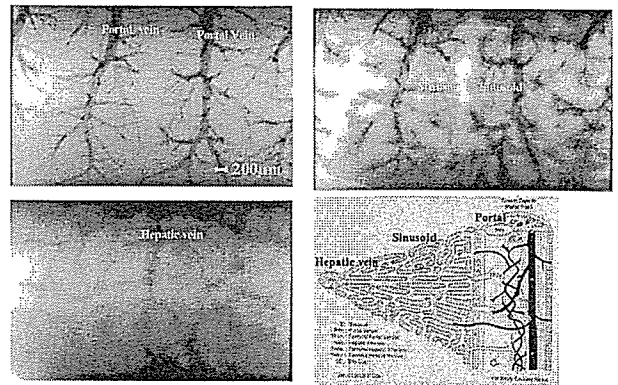
細動脈、球状構造は腎糸球体と考えられた。

Renal artery by SR angiography (normal rat)



糖尿病モデルラットでは腎糸球体と思われる球状構造のサイズの不均等が特徴的な所見として観察された。摘出肝臓の門脈造影では微小門脈(左上)、類洞(右上)、微小肝静脈(左下)が経時的に観察された。確認できた最小の血管サイズは内径 20 μm 前後の血管であった。(図4)

Portal vein by SR microangiography (normal rat)



③位相コントラスト撮影に関する研究

レーザー逆コンプトン散乱X線源を用いたX線タルボ・ロー干渉計による位相イメージングの準備として、シンクロトロン放射光およびマイクロフォーカスX線源を用いたX線タルボ干渉計による位相イメージングによる感度評価を行った。

まず、吸収法に対して、具体的にどれだけ感度利得があるかを検討した。X線タルボ干渉計による方

法は、簡便である反面、微分干渉に基づいているために、感度的には3桁の利得を期待するわけにはいかないからである。

そこで、具体的にX線タルボ干渉計のメリットを判断するための基準(criterion)を理論的に導出した。モデルとして、ある媒質中に直径 D の球形物体があり、それを吸収および位相で検出する場合の検出能の比較を行った。詳細は割愛するが、両者の間で屈折率差が $\Delta\delta + i\Delta\beta$ あるとして、

$$\frac{\Delta\delta}{\Delta\beta} > \frac{2\sqrt{2}}{d} \frac{\sqrt{q_0}}{q_1} \sqrt{Dt} \quad \text{①}$$

を満たす場合に、X線タルボ干渉計による位相イメージングが有効であることがわかった。ここで、 t は検出器の画素サイズであり、 q_0, q_1 はX線タルボ干渉計が生成するモアレ縞のフーリエ係数(0次および1次)である。鮮明なモアレ縞が生成される状況であれば $\sqrt{q_0}/q_1$ は小さな値を持ち、X線タルボ干渉計の有効性が増す。 d は格子のピッチである。

図5には、X線エネルギー24.8keVの場合において、いくつかのテスト物質(プラスチック)について $\Delta\delta$ と $\Delta\beta$ およびcriterion線を観察対象とする構造の大きさ別に描いた。criterion線より上にある場合は、X線タルボ干渉計を用いる方法が吸収コントラスト法に勝ることになる。

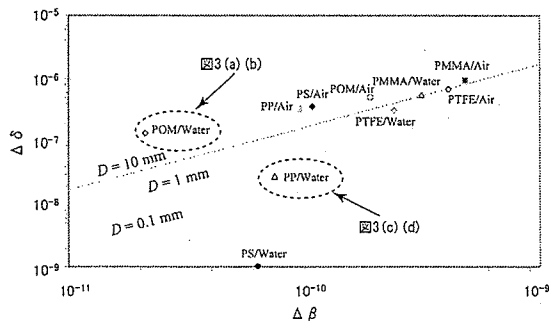


図5 X線タルボ干渉計による位相イメージングの有効性を見るチャート(本文参照)。

シンクロトロン放射光を用いた結果を図3に示す。POM(poly - oxymethylene)およびPP (polypropylene)

の球を水中において観察した結果である。図5のチャートより、POM/waterの区別においてX線タルボ干渉計の有利性が見られると予想される。確かに、図6(c)(d)(PP/water)では位相イメージの優位性は見られないが、図3(a)(b)では特に細かい構造(球内部気泡の構造など)が位相イメージでよりよく描出できていることがわかる。

最後に、X線タルボ・ロー干渉計に用いるマルチスリットの試作について述べる。マルチスリットのピッチが約 $30\mu\text{m}$ 、スリット幅が約 $10\mu\text{m}$ と、実験の幾何パラメータを用いて理論により定め、強吸収と弱吸収の金属箔(たとえばタンタルとアルミ)を交互に積層させ、それを薄く(数百ミクロン厚)に切断することにより製作している。ほぼ仕様を満たすものが、この方法でできつつある。

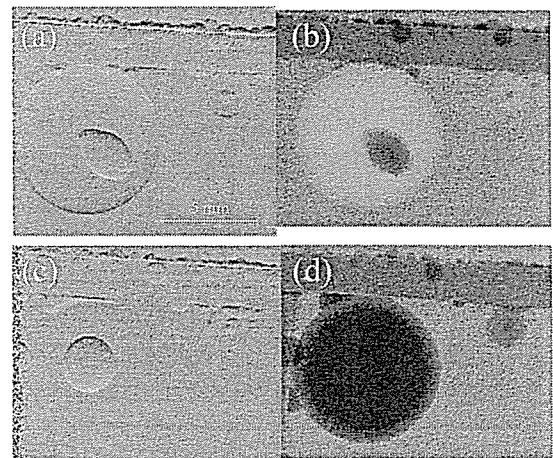


図6 水中のPOM球(a, b)およびPP球(c, d)の観察結果。球内部には気泡が混在している。(a, c)が位相画像、(b, d)が吸収画像である。

D. 考察

①逆コンプトン散乱X線発生装置の整備

我々が提案するX-band熱陰極RF電子銃とX-band加速管から成る小型高エネルギー電子ライナックによる電子ビーム生成・加速は、世界的に前例がなく、本研究が世界初の試みである。加速周波数を高くすることで小型化を試みる一方、空洞内での放電現象や狭空間での高電界化及びコンダクタンスの悪さに

よる超高真空度の確保など、様々な問題が懸念されてきた。従って、熱陰極 RF 電子銃によるビーム発生の実証と、加速管を含む全 RF 立体回路の構築と実証は、本システムを実証する上で非常に重要な成果であると言える。また、レーザー装置に関しても、大強度で長光路を安定に保てる事を示した点は、コンプトン散乱X線発生試験に向けて非常に重要な成果である。

②放射光微小血管造影実験

放射光は建設コストが著しく高いので、逆コンプトン散乱X線装置が放射光の代替として利用できるようになると微小血管造影源の医療・医学応用が飛躍的に促進すると考えられる。

動脈内選択的造影剤注入法は従来観察が困難であった20—100ミクロンの範囲の微小血管の描出を実現する。微小血管中の微量ヨード（ガドリニウム）を検出できるからである。これにより、脳、心臓、下肢その他の微小循環障害の可視化が実現される。これにより微小循環障害による諸臓器の病態解明が可能となり、それらに対する治療法の評価が可能となる。また、がんの新生血管の評価や循環障害に対する血管再生治療の臨床評価が実現される。

③位相コントラスト撮影に関する研究

X線位相情報を利用することにより原理的に最大で約千倍の利得があることが知られている。結晶製の干渉計（LLL干渉計）を用いる方法は理想に近く、たとえば血液を生理食塩水に置換して血管を描出することまで可能である。ただし、シンクロトロン放射光以外の光源では実施がきわめてむずかしい。X線タルボ（・ロー）干渉計は、シンクロトロン放射光施設外で使用できるという魅力的な特徴がある反面、感度のある程度は犠牲にすること、今回はじめて図5のように定量的に示した。

X線タルボ（・ロー）干渉計は、位相微分コントラストを生じるということ、すなわち、X線が曲げ

られる（屈折する）ということに起因している。観察する構造が大きくなると、吸収コントラストはそのサイズ D に比例して大きくなるが、屈折は構造界面2箇所でき、その数は構造サイズに依らない。したがって、大きい構造は吸収コントラストで観察され、小さな構造になると位相コントラストが有利になる傾向が予想される。図5はそれに合致した結果である。このように、X線タルボ（・ロー）干渉計による位相イメージング画像は、大きい構造が吸収コントラストで描出される中で、吸収コントラストでは確認できなくなる小さい構造が位相コントラストとして画像に加わってくるものであると期待することができる（X線タルボ（・ロー）干渉計で吸収コントラストは得られる）。加えて、その画像コントラストから位相定量計測が可能であるという本手法の特徴は特筆すべきである。

E. 結論

①逆コンプトン散乱X線発生装置の整備

東大原子力専攻において、X-band マルチバンチ電子線形加速器を用いた小型コンプトン散乱X線源の開発を進めてきている。そのシステム構築と性能評価を行ってきた。X-band クライストロンによる大電力出力試験と熱陰極 RF 電子銃によるビーム発生試験を実施し、ビーム発生とその評価を定量的に行うことで、その有効性を世界で始めて実証した。これに引続き、X-band 加速管とレーザー装置を含むコンプトン散乱によるX線発生に必要な体系を構築した。X-band 加速管を含む立体回路の構築では、様々なトラブルを克服し、順調なパワー投入に成功した。レーザー装置に関しては、性能評価を行う事で十分な安定度が得られている事を定量的に示した。

本研究で示した熱陰極 RF 電子銃によるビーム発生の実証の達成と、加速管含む立体回路の構築の成功と得られた知見は、今後の小型高エネルギー加速器の開発にとって重要な成果であると言える。さらに、レーザー光学系の構築とビーム診断装置の開

発は、今後のコンプトン散乱X線発生試験へつながる、重要な研究成果であると言える。

今後、電子ビーム加速試験及びコンプトン散乱X線発生試験を順次実施し、高品質大強度X線発生を実証していく。

②放射光微小血管造影実験

逆コンプトン散乱X線の性能を放射光と比較するために本年度はラットかん流臓器の冠微小血管撮影を放射光をX線源として用いて実施した。来年度に逆コンプトン散乱X線を線源として同様の実験を行うことでその性能が放射光の代替となりうるものを確定できる。

③位相コントラスト撮影に関する研究

X線タルボ干渉計を用いたX線位相イメージングの感度を理論に基づいて定量的に検討した。従来法に対する利得は、観察対象となる構造サイズ、X線画像検出器の画素サイズに依存する。小さい構造を細かい画素で観察するほど、位相イメージングの優位性が顕著になる。

逆コンプトン散乱X線源の場合、その光源サイズが必ずしも空間的コヒーレンスに対する要請を満たすものではないが、これを回避する方策として、X線タルボ・ロー干渉計の設計と構成準備を開始した。具体的にはX線タルボ干渉計にマルチスリットを光源近くに配置するものであり、マルチスリットの試作を進めている。

平成19年度には、逆コンプトン散乱X線源が稼動し次第、X線タルボ・ロー干渉計による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（盛・英三）

（研究業績「欧文」）

【原 著】

1. Amino M, Yoshioka K, Tanabe T, Tanaka E, Mori H, Furusawa Y, Zareba W, Yamazaki M, Nakagawa H, Honjo H, Yasui K, Kamiya K, Kodama I: Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 72(3): 412-421, 2006.
2. Ben Ammar Y, Takeda S, Hisamitsu T, Mori H, Wakabayashi S: Crystal structure of CHP2 complexed with NHE1-cytosolic region and an implication for pH regulation. *Embo J*, 25(11): 2315-2325, 2006.
3. Enomoto T, Sato E, Sumiyama Y, Aizawa K, Watanabe M, Tanaka E, Mori H, Kawakami H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S: Enhanced magnification angiography using 20-um-focus tungsten tube. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 45: 8005-8009, 2006.
4. Fukuyama N, Onuma T, Jujo S, Tamai Y, Suzuki T, Sugio Y, Tabata Y, Ishihara Y, Takano J, Mori H: Efficient preparation of cationized gelatin for gene transduction. *Tokai J Exp Clin Med*, 31(2): 49-52, 2006.
5. Goto T, Fukuyama N, Aki A, Kanabuchi K, Kimura K, Taira H, Tanaka E, Wakana N, Mori H, Inoue H: Search for appropriate experimental methods to create stable hind-limb ischemia in mouse. *Tokai Journal*, 31: 128-132, 2006.
6. Hirata A, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Myoishi M, Tsukamoto O, Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Shiraga M, Kitakaze M, Hori M: Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J Am Coll Cardiol*, 48(1): 176-184, 2006.
7. Igarashi T, Oishi Y, Araki S, Mori H, Takeda S:

- Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of two vascular apoptosis-inducing proteins (VAPs) from *Crotalus atrox* venom. *Acta Crystallograph Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 62(Pt 7): 688-691, 2006.
8. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, Sunagawa K, Sugimachi M: Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. *Life Sci*, 78(8): 882-887, 2006.
 9. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M: Effects of Ca²⁺ channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(5): H2187-2191, 2006.
 10. Kimura K, Goto T, Yagi K, Furuya H, Jujo S, Itoh J, Sawamura S, Koide S, Mori H, Fukuyama N: Biphasic of inducible nitric oxide synthase in a hind limb ischemia model. *J.Clin.Biochem.Nutr.*, 38(2): 1-8, 2006.
 11. Kuroko Y, Tokunaga N, Yamazaki T, Akiyama T, Ishino K, Sano S, Mori H: Effect of sustained limb ischemia on norepinephrine release from skeletal muscle sympathetic nerve endings. *Neurochem Int*, 49: 448-453, 2006.
 12. Masuda M, Takeda S, Sone M, Ohki T, Mori H, Kamioka Y, Mochizuki N: Endophilin BAR domain drives membrane curvature by two newly identified structure-based mechanisms. *Embo J*: 1-9, 2006.
 13. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, Ishino K, Ishida H, Shimizu T, Kangawa K, Sano S, Okano T, Kitamura S, Mori H: Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*, 12(4): 459-465, 2006.
 14. Miyahara Y, Ohnishi S, Obata H, Ishino K, Sano S, Mori H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N: Beraprost sodium enhances neovascularization in ischemic myocardium by mobilizing bone marrow cells in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 349(4): 1242-1249, 2006.
 15. Sato E, Hayashi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J: X-ray Spectra from Weakly Ionized Linear Copper Plasma. *Japanese Journal of Applied Physics*, 45(6A): 5301-5306, 2006.
 16. Sato E, Hayashi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Ido H: K-edge angiography utilizing a tungsten plasma x-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media. *Rad.Phys.Chem.*, 75: 1841-1849, 2006.
 17. Sato E, Hayashi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J, Ido H: Preliminary study for producing higher harmonic hard x-rays from weakly ionized nickel plasma. *Rad.Phys.Chem.*, 75: 1812-1818, 2006.
 18. Sato E, Sugiyama H, Ando M, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Takayama K, Onagawa J, Ido H: Tunable narrow-photon-energy x-ray generator utilizing a tungsten-target tube. *Rad. Phys. Chem.*, 75: 2008-2013, 2006.
 19. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: Enhanced real-time magnification angiography utilizing a 100- μ m-focus x-ray generator in conjunction with an image intensifier. *SPIE*, 6319(63190J): 1-7, 2006.
 20. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: Demonstration of enhanced K-edge angiography using a samarium target x-ray generator.

- SPIE, 6319(63190L): 1-6, 2006.
21. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: Super-characteristic x-ray generator utilizing a pipe and rod target. SPIE, 6319(63190Q): 1-6, 2006.
 22. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J: Characteristic X-ray Generator Utilizing Angle Dependence of Bremsstrahlung X-ray Distribution. Japanese Journal of Applied Physics, 45(No. 4A): 2845-2849, 2006.
 23. Schwenke DO, Pearson JT, Mori H, Shirai M: Does central nitric oxide elicit pulmonary hypertension in conscious rats? *Respir Physiol Neurobiol*, 2006.
 24. Schwenke DO, Pearson JT, Mori H, Shirai M: Long-term monitoring of pulmonary arterial pressure in conscious, unrestrained mice. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 53(3): 277-283, 2006.
 25. Takahama H, Minamino T, Hirata A, Ogai A, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Tsukamoto O, Okada K, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Mochizuki N, Kitakaze M: Granulocyte colony-stimulating factor mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury via phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*, 20(3): 159-165, 2006.
 26. Takeda S, Igarashi T, Mori H, Araki S: Crystal structures of VAP1 reveal ADAMs' MDC domain architecture and its unique C-shaped scaffold. *Embo J*, 25(11): 2388-2396, 2006.
 27. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Haruna Y, Morita Y, Kashihara N, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: Cardioprotective role of endogenous hydrogen peroxide during ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(3): H1138-1146, 2006.
 28. Suenaga M, Kaneko Y, Kadokawa J, Nishikawa T, Mori H, Tabata M: Amphiphilic poly(N-propargylamide) with galactose and lauryloyl groups: synthesis and properties. *Macromol Biosci*, 6(12): 1009-1018, 2006.
 29. Fukuyama N, Tanaka E, Tabata Y, Fujikura H, Hagihara M, Sakamoto H, Ando K, Nakazawa H, Mori H: Intravenous injection of phagocytes transfected ex vivo with FGF4 DNA/biodegradable gelatin complex promotes angiogenesis in a rat myocardial ischemia/reperfusion injury model. *Basic Res Cardiol*, 2006 online.
 30. Sagae M, Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T: High-sensitive radiography system utilizing a pulse x-ray generator and a night-vision. SPIE, 2006, in press.
 31. Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H: Enhanced K-edge angiography utilizing a super-fluorescent x-ray generator with a gadolinium tube. SPIE, 2006, in press.
 32. Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T: Characteristics pulse x-ray generator utilizing a hot-cathode triode. SPIE, 2006, in press.
 33. Obara H, Sato E, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T: X-ray spectra from a weakly ionized linear molybdenum plasma. SPIE, 2006, in press.
 34. Fukuyama N, Jujo S, Ito I, Shizuma T, Myojin K, Ishiwata K, Nagano M, Nakazawa H, Mori H: Kurozu moromimatsu inhibits tumor growth of Lovo cells in a mouse model in vivo. *Nutrition*, 23(1): 81-86, 2007.
 35. Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern DM, Imai Y, Mori H: Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography. *American journal of neuroradiology (AJNR)*, 2007,

in press.

(研究業績「和文」)

【総説】

1. 菅弘之, 盛英三, 馬場嘉信, 杉町勝. ナノメディスン・プロジェクトー厚生労働省指定型ナノメディスン・プロジェクトを中心にしてー. 東京: 先端医学社; 2006.
2. 盛英三, 武田壮一, 五十嵐智子, 柴田洋之: 特発性心筋症の原因解明と治療法開発に向けた構造生物学的アプローチ. 医学のあゆみ, 217(8): 819-824, 2006.
3. 盛英三, 武田壮一, 若林繁夫, 井上裕康, ユーセフベンアマー, 松原孝宜, 五十嵐智子, 柴田洋之: 疾患関連蛋白のサブナノ構造イメージングと分子標的薬剤の開発; ナノイメージング構造. 分子心血管病, 先端医学社, 東京, 2006.
4. 盛英三, 望月直樹, 武田壮一, 井上裕康, 中村俊, 土屋利江: 特集: ナノテクノロジーと医療 ナノレベルイメージングによる分子構造と機能の解析. 日本臨床, 64: 358-364, 2006.

【学会発表】

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, 2006.2.
2. Akiyama T, Yamazaki T, Mori H: "Intravenous Mg²⁺ infusion inhibits adrenal catecholamine release by acting on both pre- and post-ganglionic sites", 第83回日本生理学会大会, S134, 群馬, 2006.3.
3. Nishiura N, Mori H: "The modification of traditional device to record the force and length in small animal's isolated papillary muscle", 第83回日本生理学会大会, S134, 群馬, 2006.3.
4. Schwenke DO, Pearson JT, Mori H, Shirai M: "Long-term monitoring of pulmonary arterial pressure in conscious, unrestrained mice", 第83回日本生理学会大会, S134, 群馬, 2006.3.
5. Amino M, Yoshioka K, Matsuzaki A, Tanabe T, Mori H, Tanaka E, Furusawa Y, Yamazaki M, Nakagawa H, Honjou H, Lee J-k, Yasui K, Kamiya K, Kodama I: "Heavy Ion Radiation Upregulates Connexin43 and Ameliorates the Substrates for VT/VF in Rabbit Hearts after Myocardial Infarction", 第70回日本循環器学会・学術集会, 415, 名古屋, 2006.03.
6. Kataoka M, Nagaya N, Tanaka K, Miyahara Y, Mori H: "Adipose Tissue-derived Endothelial Like Cells for Treatment of Pulmonary Hypertension in Rats", 第70回日本循環器学会・学術集会, 279, 名古屋, 2006.03.
7. Kataoka M, Nagaya N, Tanaka K, Miyahara Y, Mori H: "Transplantation of Adipose Tissue-derived Endothelial Like Cells Improves Cardiac Function in Rats with Acute Myocardial Infarction through Angiogenesis and Myogenesis", 第70回日本循環器学会・学術集会, 52, 名古屋, 2006.3.
8. Miyahara Y, Nagaya N, Mori H: "Therapeutic Potency of Intramyocardial Sustained Delivery of Insulin-like Growth Factor-1 for Myocardial Infarction", 第70回日本循環器学会・学術集会, 315, 名古屋, 2006.03.
9. Miyahara Y, Nagaya N, Mori H: "Insulin-like Growth Factor-1 Enhances Therapeutic Potency of Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Myocardial Infarction", 第70回日本循環器学会・学術集会, 408, 名古屋, 2006.03.
10. Miyamoto K, Takeshita S, Kasai S, Akutsu K, Hayashi T, Chiku M, Nishigami K, Mori H, Nakatani T, Nonogi H, Tomoike H: "Long-term Results of Autologous Transplantation of Bone Marrow Mononuclear Cells for Patients with Thromboangiitis

- Obliterans", 第 70 回日本循環器学会・学術集会, 630-631, 名古屋, 2006.03.
11. Sukmawan R, Yada T, Toyota E, Kume T, Mori H, Ogasawara Y, Yoshida K: "Scavenging Reactive Oxygen Species by Edaravone Preserves Coronary Microvascular Endothelial Function Myocardial eNOS Expression on Ischemia/Reperfusion Injury In Vivo Beating Canine Heart", 第 70 回日本循環器学会・学術集会, 52, 名古屋, 2006.03.
 12. Tanaka K, Mori H, Nagaya N: "Mesenchymal Stem Cells Not Only Regenerate Functional Cardiomyocytes but Also Have Paracrine Effects on Resident Myocytes in the Infarcted Myocardium", 第 70 回日本循環器学会・学術集会, 558, 名古屋, 2006.03.
 13. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: "Crucial Role of Hydrogen Peroxide as an Endogenous EDHF during Pacing-Induced Metabolic Dilatation in Canine Coronary Microvessels in Vivo", 第 70 回日本循環器学会・学術集会, 201, 2006.03.
 14. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: "Cardioprotective Role of Hydrogen Peroxide as an Endogenous EDHF during Ischemia-reperfusion Injury in Canine Coronary Microvessels in Vivo", 第 70 回日本循環器学会・学術集会, 472, 名古屋, 2006.03.
 15. 小幡裕明, 酒井芳紀, 大西俊介, 竹下聡, 盛英三, 小玉誠, 相澤義房, 永谷憲歳: "長期作用型プロスタサイクリンアゴニストの開発と肺高血圧モデルに対する効果の検討", 第 79 回日本内分泌学会学術総会, 511, 神戸, 2006.05.
 16. 松原孝宜, 竹内悠, 金相佑, 盛英三, 井上裕康: "植物性ポリフェノールと核内受容体 PPAR の相互作用の検討", 日本ビタミン学会第 58 回大会, 246, 2006.05.
 17. 福島和人, 盛英三, 杉村和朗: "脈管画像診断の最近の進歩 放射光微小血管造影装置による諸臓器の微細血管構築の観察", 第 47 回日本脈管学総会, S78, 神戸, 2006.10.21.
 18. 福島和人, 盛英三, 川嶋成乃亮, 杉村和朗: "糖尿病ラットおよび高血圧ラットにおける冠血管機能の評価:放射光単色 X 線微小血管造影法による検討", 第 47 回日本脈管学総会, S122, 神戸, 2006.10.21.
 19. 金相佑, 田中秀明, 土持裕胤, 盛英三, 井上裕康, 月原富武: "膜貫通型膜蛋白質 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質の精製と結晶化", 第 6 回蛋白質科学会, 2006.
 20. 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 (ポスター)", 第 4 回ナノテクノロジー総合シンポジウム, 2006.
 21. 松原孝宜, 竹内悠, 金相佑, 盛英三, 井上裕康: "植物性ポリフェノールと核内受容体 PPAR の相互作用の検討", 日本ビタミン学会第 58 回大会, 2006.
 22. Mori H: "Structural Biological Approach to Fundamental Protein in Human Diseases Explores Nanophysiology and Nanomedicine", 2nd Annual Meeting of the American Academy of Nanomedicine, Washington DC, 2006.9.
 23. Amino M, Yoshioka K, Matsuzaki A, Tanabe T, Tanaka E, Mori H, Furusawa Y, Zareba W, Honjo H, Yamazaki M, Nakagawa H, Yasui K, Kodama I: "Antiarrhythmic Cx43 up-regulation by radiation in rabbit", Scientific Sessions 2006, Illinois (Chicago), 2006.11.
 24. Obata H, Sakai Y, Ohnishi S, Takeshita S, Mori H, Kodama M, Aizawa Y, Nagaya N: "Single administration of novel sustained-release prostacyclin analogue attenuates

- monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats", Scientific sessions 2006, Illinois (Chicago), 2006.11.
25. Sukmawan R, Yada T, Toyota E, Neishi Y, Kume T, Haruna Y, Kashihara N, Mori H, Shinozaki Y, Ogasawara Y, Okura H, Yoshida K: "Edaravone preserves coronary microvascular nitric oxide availability and myocardial eNOS on ischemia/reperfusion injury in canine heart", Scientific sessions 2006, Illinois (Chicago), 2006.11.
 26. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiyama F: "Crucial role of hydrogen peroxide as an endogenous endothelium-derived hyperpolarizing factor during pacing-induced metabolic dilatation in canine coronary microvessels in vivo", Scientific sessions 2006, Illinois (Chicago), 2006.11.
 27. Ben Ammar Y, Takeda S, Hisamitsu T, Mori H, Wakabayashi S: "Crystal structure of an essential cofactor CHP2 complexed with the cytosolic region of Na⁺/H⁺ exchanger NHE1", 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB congress, Kyoto Japan, 2006.6.
 28. Ben Ammar Y, Takeda S, Hisamitsu T, Mori H, Wakabayashi S: "Crystal structure reveals the mechanism for high specific interaction between CHP and NHE family and its role in pH regulation", EABS&BSJ(East Asian Biophysics Symposium & Annual Meeting of the Biophysical Society Japan), Okinawa, 2006.11.
 29. Igarashi T, Araki S, Mori H, Takeda S: "ADAMs' architecture revealed by VAPs: Molecular mechanism of ectodomain shedding by ADAMs", EABS&BSJ(East Asian Biophysics Symposium & Annual Meeting of the Biophysical Society Japan), Okinawa, 2006.11.
 30. Masuda M, Takeda S, Sone M, Ohki T, Mori H, Kamioka Y, Mochizuki N: "Endophilin BAR domain drives membrane curvature by two newly identified structure-based mechanism", EABS&BSJ(East Asian Biophysics Symposium & Annual Meeting of the Biophysical Society Japan), Okinawa, 2006.11.
 31. Masuda M, Takeda S, Sone M, Ohki T, Kamioka Y, Mori H, Mochizuki N: "Endophilin BAR domain uses two mechanisms to drive membrane curvature (ポスター)", 20th IUBMU (International Congress of Biochemistry and Molecular Biology), 京都, 2006.6.
 32. Masuda M, Takeda S, Sone M, Ohki T, Mori H, Kamioka Y, Mochizuki N: "Endophilin-A1 BAR Domain Uses Two Mechanisms to Drive Membrane Curvature (ポスター)", American Society of Cell Biology, San Diego, 2006.12.
- G. 研究発表 (上坂 充)
- 【学会発表】
1. Sakamoto F, Uesaka M, Dobashi K, Yamamoto T, Meng D, Urakawa J, Higo T, Akemoto M, Matsuo K, Sakae H, Yamamoto M: "High Power Experiment of X-band Thermionic Cathode RF Gun for Compton Scattering X-ray Source", Advanced Accelerator Concepts Workshop, Lake Geneva, Wisconsin, USA, 2006.7.
 2. 坂本文人, 上坂充, 土橋克広, 山本智彦, 孟徳, 夏井拓也, 浦川順治, 肥後寿泰, 明本光生, 栄久晴, 松尾健一, 山本昌志: "東大 X-band 電子ライナック小型コンプトン散乱 X線源における熱陰極 RF 電子銃試験", 第4回高輝度・高周波電子銃研究会, 東海村, 2006.11.
 3. 坂本文人, 上坂充, 土橋克広, 山本智彦, 孟徳, 夏井拓也, 浦川順治, 肥後寿泰, 明本光生, 栄久晴, 松尾健一, 山本昌志: "東大 X-band 電子線形

加速器における電子ビーム発生・加速試験", 日本物理学会 2007 年春季大会, 東京大学, 2007.3.

4. 上坂充, 土橋克広, 坂本文人, 山本智彦, 孟徳, 夏井拓也, 栄久晴, 酒井康雄, 金子七三雄, 野瀬裕之, 石田大典, 浦川順治, 肥後寿泰, 明本光生, 早野仁司, 山本昌志: "東大 X-band ライナックコンプトン散乱単色 X 線実験", 日本原子力学会秋の年会, 北海道大学, 2006.9.
5. 孟徳, 坂本文人, 荻野晴之, 山本智彦, 上坂充, 土橋克広, 浦川順治, 肥後寿泰, 明本光生, 野瀬裕之, 石田大典, 酒井康雄, 「」 金: "小型単色可変 X 線源における X バンドライナックとレーザー一周回システム", 第 8 回応用加速器・関連技術研究シンポジウム, 東京工業大学百年記念館, 2006.6.8-9.
6. 孟徳, 坂本文人, 山本智彦, 夏井拓也, 姜美玲, 上坂充, 土橋克広, 浦川順治, 肥後寿泰, 明本光生, 野瀬裕之, 石田大典, 栄久晴, 酒井康雄, 金子七三雄: "X バンドライナックとレーザーパルス周回システムを用いた単色 X 線源", ビーム物理研究会 2006, 日本原子力研究開発機構, 2006.11.16-17.
7. 坂本文人, 土橋克広, 上坂充, 山本智彦, 孟徳, 夏井拓也, 浦川順治, 肥後寿泰, 明本光生, 栄久晴, 山本昌志: "東大 X-band 電子ライナックにおける電子ビーム発生・加速試験", 第 3 回日本加速器学会, 仙台, 2006.8.

【著 書】

1. Uesaka M, Sakamoto F, Dobashi K, Kaneyasu T, Yamamoto T, Meng D, Urakawa J, Higo T, Akemoto M, Hayano H: Monochromatic tunable Compton scattering X-ray source using X-band multi-bunch linac and YAG laser circulation system. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 19th International Conference on the Application of Accelerators in Research and Industry, 2006, in press.
 2. Meng D, Sakamoto F, Yamamoto T, Dobashi K, Uesaka M, Nose H, Ishida D, Kaneko N, Sakai Y: High power laser pulse circulation experiment for compact quasi-monochromatic tunable X-ray source. CAARI 2006, 19th International Conference on the Application of Accelerators in Research and Industry, 2006.
 3. Sakamoto F, Uesaka M, Dobashi K, Fukasawa A, Yamamoto T, Urakawa J, Higo T, Akemoto M, Matsuo K, Sakae H, Yamamoto M: X-band Thermionic Cathode RF Gun and Multi-Beam Compton Scattering Monochromatic X-ray Source. Journal of the Korean Physical Society, 49(1): 286-297, 2006.
 4. Sakamoto F, Uesaka M, Dobashi K, Yamamoto T, Meng D, Urakawa J, Higo T, Akemoto M, Matsuo K, Sakae H, Yamamoto M: High Power Experiment of X-Band Thermionic Cathode RF Gun for Compton Scattering X-ray Source. Proc of 12th Advanced Accelerator Concepts workshop(AAC), 657-664, Lake Geneva, Wisconsin, 2006.
- #### G. 研究発表 (百生 敦)
- 【学術論文】
1. Momose A, Yashiro W, Takeda Y, Suzuki Y, Hattori T: Phase Tomography by X-ray Talbot Interferometry for Biological Imaging. Japanese Journal of Applied Physics, 45(6A): 5254-5262, 2006.
 2. Momose A, Yashiro W, Moritake M, Takeda Y, Uesugi K, Takeuchi A, Suzuki Y, Tanaka M, Hattori T: Biomedical imaging by Talbot-type x-ray phase tomography. SPIE, 6318: 63180T, 2006.
 3. Takeda Y, Yashiro W, Suzuki Y, Momose A: X-Ray Phase Microtomography by Single Transmission

- Grating. Synchrotron Radiation Instrumentation: 9th International Conference, 1361-1364, 2006.
4. Momose A, Yashiro W, Takeda Y, Moritake M, Uesugi K, Suzuki Y, Hattori T: Phase Tomography Using X-ray Talbot Interferometer. The 9th international conference on synchrotron radiation instrumentation: 1365-1368, 2006.
 5. Takeda Y, Yashiro W, Suzuki Y, Aoki S, Hattori T, Momose A: X-Ray Phase Imaging with Single Phase Grating. Jpn. J. Appl. Phys., 46: L89-L91, 2007.
- 【学会発表】
1. Momose A, Yashiro W, Moritake M, Takeda Y, Tanaka M, Hattori T: Biological Phase Imaging with X-ray Talbot Interferometer. International Symposium on the Methodological Study of Phase Contrast Hard X-Ray Imaging of Nanobiological and Medical Samples with Synchrotron Radiation Beijing, China,
 2. Momose A, Yashiro W, Moritake M, Takeda Y, Tanaka M, Hattori T: Biomedical Imaging by Talbot-type X-ray phase tomography. SPIE Optics & Photonics (co-located with SPIE's 51st Annual Meeting) San Diego, USA,
 3. Momose A, Yashiro W, Takeda Y, Moritake M, Uesugi K, Suzuki Y, Hattori T: Phase Tomography by X-ray Talbot Interferometer. The 9th international conference on synchrotron radiation instrumentation Daegu, Korea,
 4. Takeda Y, Sawano M, Yashiro W, Hattori T, Takeuchi A, Uesugi K, Suzuki Y, Momose A: Differential Phase Imaging Microscopy with X-ray Talbot Interferometer. The 16th International Microscopy Congress Sapporo, Japan,
 5. Takeda Y, Yashiro W, Suzuki Y, Momose A: X-ray Phase Microtomography by Single Transmission Grating. The 9th international conference on synchrotron radiation instrumentation Daegu, Korea,
 6. 百生敦: X線の位相を使った高感度撮像技術. 日本放射線技術学会中国・四国部会, 第7回夏季学術大会岡山,
 7. 百生敦: X線位相撮像法の現状と将来. 日本医学放射線学会横浜,
 8. 百生敦, 森竹雅史, 武田佳彦, 宇野万里恵, 矢代航, 田中誠人, 野田大二, 服部正, 上杉健太郎, 鈴木芳生: X線タルボ干渉計による大視野位相イメージング. 日本放射光学学会広島,
 9. 百生敦, 森竹雅史, 万克樹, 矢代航, 武田佳彦, 宇野万里恵, 田中誠人, 野田大二, 服部正: マイクロフォーカスX線源を用いた球面波X線タルボ干渉計と位相イメージング. 応用物理学会相模原,
 10. 武田佳彦, 澤野正和, 矢代航, 服部正, 竹内晃久, 鈴木芳生, 百生敦: X線タルボ干渉計を用いた微分位相X線結像顕微鏡. 日本放射光学学会広島,
 11. 武田佳彦, 澤野正和, 鈴木芳生, 竹内晃久, 服部正, 百生敦: X線タルボ干渉計を利用した位相コントラストX線結像顕微鏡. 応用物理学会相模原,
- H. 知的財産権の出願・登録
- 【盛 英三】
- ① 国際特許出願 PCT/JP00/07882 : 核酸含有複合体
 - ② 特願平 11-187091 : X線診断システム
 - ③ 特願 2005-19802 : Mono-layered mesenchymal stem cells

厚生労働科学研究費補助金（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

放射光および逆コンプトン散乱X線源を用いた微小血管造影法の比較

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：Spring-8や高エネルギー加速器研究機構のような巨大シンクロン加速器から放射される高輝度X線源の利用技術研究が進み、医学利用に関連して血管造影、単色X線CT、位相コントラストなどへの有用性が明らかになってきた。本分担研究の目的は病院や医学研究施設内に設置できる規模に小型化した単色硬X線の発生装置が放射光の代替として使用可能かどうかを検証するために微小血管造影を放射光と本X線源を用いて実施し、比較しようというものである。本年度は放射光微小血管造影実験を実施した。

A. 研究目的

電子ビームとレーザーを衝突させた際に発生する逆コンプトン散乱のX線を放射光の代替として活用できるかどうかを検討する。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できる。本年度は放射光をX線源として用いた微小血管造影法の動物実験を実施した。来年度に同一被写体、同一撮像装置を用いて逆コンプトン散乱X線を用いた実験を実施し、両者の実験結果の比較から逆コンプトン散乱X線を放射光の代替として活用できるかどうかを明らかにしようというものである。

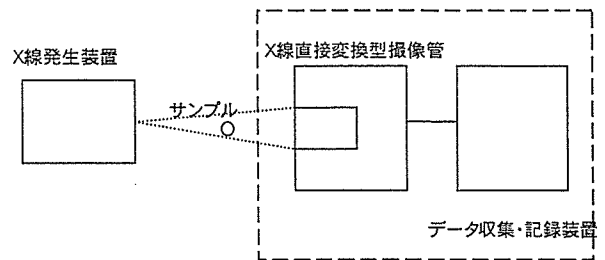
B. 研究方法

H17年度に撮影システムの整備を行った。H18年度は、ラット摘出かん流心の冠微小血管造影、同摘出腎臓の微小腎動脈造影、同摘出肝臓の門脈造影を放射光を線源とする微小血管造影装置で実施した。

①微小血管撮像システムの整備

直径10～15mm程度の被写体（ラット摘出かん流

臓器の一部）の微小血管造影をおこなう。構成ならびに仕様を図1に示す。



X線直接変換型撮像管の使用により、高解像度撮像の場合、1画素約5 μ mの高解像度が得られる。現在、X線撮影が可能なものとしては世界最高の解像度であるので微細血管の造影などの目的に合致する。

撮像管カメラは、X線直接変換型撮像管を収納したカメラ装置である。使用目的により低解像度（家庭用NTSC方式TVクラス、標準解像度（ハイビジョンクラス）、高解像度の選択が可能である。

データ収集・記録装置は、撮像管カメラからのデジタル信号を非圧縮・リアルタイムでハードディスクへ記録する。編集・再生機能を有している。

②微小血管造影実験のための放射光X線源の整備

光速に近い速度で進む電子が磁界により軌道を曲

げられるとき、軌道の接線方向に強い指向性を持ち放射される高強度光が放射光(Synchrotron Radiation)である。放射光はスリットによりビーム断面形状が成形された後で、シリコン単結晶を使った分光器で単色化される。そして、被写体を透過した単色X線による像を上述のX線直接変換型撮像管で撮影した。なお、X線シャッターを分光器と被写体の間に設けており、X線露光時間を最短で2msとするパルスX線をカメラの同期信号に同期して作り出した。

放射光単色X線(20 KeV)を用いて、走査範囲4.5mm×4.5mmのモードで、6μmの解像度を確認した。

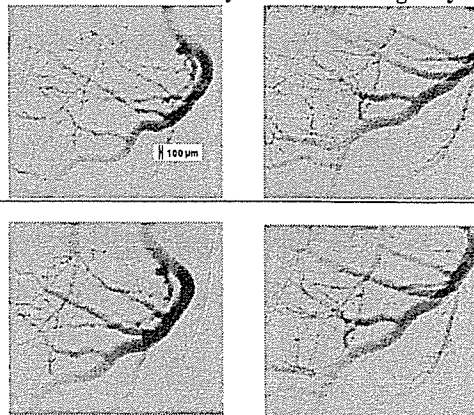
C. 研究結果

①放射光冠微小血管造影実験結果

放射光微小血管造影装置を用いて、内皮依存性拡張作用を有するAcetylcholine(ACh)と内皮非依存性拡張作用を有するSodium Nitroprusside (SNP) に対する血管反応性を計測した。前者により冠内皮機能を、後者により平滑筋機能を評価することで、糖尿病ラットと高血圧ラットにおける冠微小血管障害の成因の差異を検討した。Streptozotocin誘発糖尿病モデルラット(STZ)とDahl食塩感受性ラットに高食塩食を与えて心肥大を作成した高血圧モデルラット(Dahl-HT)を用いた。摘出した心臓をランゲンドルフ法に従って灌流し、薬剤負荷前とACh,SNP負荷後に、放射光微小血管造影装置を用いて冠微小血管造影を施行した。薬剤負荷前の血管内径より導管、小動脈、細動脈に分類し、各血管レベルにおけるACh,SNPに対する血管反応性を測定した。AChに対する反応性は、各血管レベルにおいてSTZ群およびDahl-HT群ともに低下しており、両群ともに冠内皮機能が障害されていた。一方、SNPに対する反応性に関しては、Dahl-HT群の各血管レベルでその反応性が低下していたのに対して、STZ群では保たれていたことから、Dahl-HT群において冠平滑筋機能も障害されていることが示された。糖尿病ラットでは冠内皮機能のみ障害され、高血圧ラットでは冠内皮機能および灌平滑

筋機能の両方が障害されており、糖尿病と高血圧に起因する冠微小循環障害に成因の差異があることが示された。(図2)

Detection of small coronary vessel size changes by drugs



②摘出腎臓の微小血管造影および同肝臓の門脈造影実験結果

腎臓の微小血管造影では血管径500μmの腎小動脈とそれから分岐しながら血管径を減少させる腎微小血管床の描出が確認された。確認できた最小の血管サイズは内径20μm前後の血管であった。この微小血管の末梢には50μmから100μmの球状の構造が造影されることから、内径20μm前後の血管は輸入細動脈、球状構造は腎糸球体と考えられた。(図3)

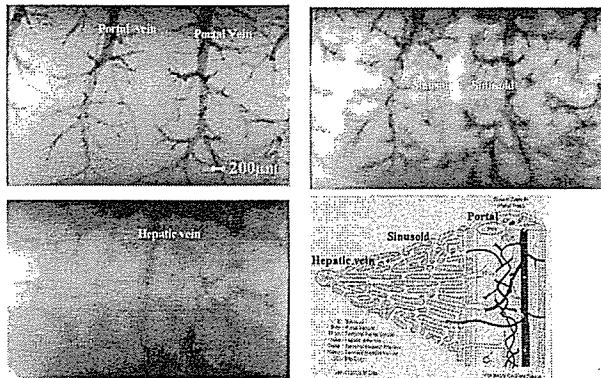
Renal artery by SR angiography (normal rat)



糖尿病モデルラットでは腎糸球体と思われる球状構造のサイズの不均等が特徴的な所見として観察できた。摘出肝臓の門脈造影では微小門脈(左上)、

類洞（右上）、微小肝静脈（左下）が経時的に観察された。確認できた最小の血管サイズは内径20 μ m前後の血管であった。（図4）

Portal vein by SR microangiography (normal rat)



D. 考察

放射光は次世代X線診断法などの医療・医学応用に有用と考えられているが、建設コストが著しく高い。逆コンプトン散乱X線装置が放射光の代替として利用できるようになると、医療・医学応用が飛躍的に促進すると考えられる。

動脈内選択的造影剤注入法は従来観察が困難であった20—100ミクロンの範囲の微小血管の描出を実現する。微小血管中の微量ヨード（ガドリニウム）を検出できるからである。これにより、脳、心臓、下肢その他の微小循環障害の可視化が実現される。これにより微小循環障害による諸臓器の病態解明が可能となり、それらに対する治療法の評価が可能となる。また、がんの新生血管の評価や循環障害に対する血管再生治療の臨床評価が実現される。

さらに、位相コントラストが利用できるようになれば、その極めて高い感度特性により、重元素を含まない物質でのコントラスト強調が可能であることが原理実験により示されている。例えば、造影剤を使用しない血管描出の実験例がある（シンクロトロン放射光によるin vitro実験）。従って、これまでよりも極めて広い選択肢をもって注入物

質の設計が可能となり、血管造影における次々世代の萌芽技術としてその可能性を追求する。また、がん組織と正常組織あるいは良性腫瘍組織の識別能力を向上させることが可能となる。

E. 結論

逆コンプトン散乱X線の性能を放射光と比較するために本年度はラットかん流臓器の冠微小血管撮影を放射光をX線源として用いて実施した。来年度に逆コンプトン散乱X線を線源として同様の実験を行うことでその性能が放射光の代替となりうるものを確定できる。

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. Amino M, Yoshioka K, Tanabe T, Tanaka E, Mori H, Furusawa Y, Zareba W, Yamazaki M, Nakagawa H, Honjo H, Yasui K, Kamiya K, Kodama I: Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 72(3): 412-421, 2006.
2. Ben Ammar Y, Takeda S, Hisamitsu T, Mori H, Wakabayashi S: Crystal structure of CHP2 complexed with NHE1-cytosolic region and an implication for pH regulation. *Embo J*, 25(11): 2315-2325, 2006.
3. Enomoto T, Sato E, Sumiyama Y, Aizawa K,
4. Watanabe M, Tanaka E, Mori H, Kawakami H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S: Enhanced magnification angiography using 20-um-focus tungsten tube. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 45: 8005-8009, 2006.
5. Fukuyama N, Onuma T, Jujo S, Tamai Y, Suzuki T,

- Sugio Y, Tabata Y, Ishihara Y, Takano J, Mori H: Efficient preparation of cationized gelatin for gene transduction. *Tokai J Exp Clin Med*, 31(2): 49-52, 2006.
6. Goto T, Fukuyama N, Aki A, Kanabuchi K, Kimura K, Taira H, Tanaka E, Wakana N, Mori H, Inoue H: Search for appropriate experimental methods to create stable hind-limb ischemia in mouse. *Tokai Journal*, 31: 128-132, 2006.
 7. Hirata A, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Myoishi M, Tsukamoto O, Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Shiraga M, Kitakaze M, Hori M: Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J Am Coll Cardiol*, 48(1): 176-184, 2006.
 8. Igarashi T, Oishi Y, Araki S, Mori H, Takeda S: Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of two vascular apoptosis-inducing proteins (VAPs) from *Crotalus atrox* venom. *Acta Crystallograph Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 62(Pt 7): 688-691, 2006.
 9. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, Sunagawa K, Sugimachi M: Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. *Life Sci*, 78(8): 882-887, 2006.
 10. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M: Effects of Ca²⁺ channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(5): H2187-2191, 2006.
 11. Kimura K, Goto T, Yagi K, Furuya H, Jujo S, Itoh J, Sawamura S, Koide S, Mori H, Fukuyama N: Biphasic of inducible nitric oxide synthase in a hind limb ischemia model. *J.Clin.Biochem.Nutr.*, 38(2): 1-8, 2006.
 12. Kuroko Y, Tokunaga N, Yamazaki T, Akiyama T, Ishino K, Sano S, Mori H: Effect of sustained limb ischemia on norepinephrine release from skeletal muscle sympathetic nerve endings. *Neurochem Int*, 49: 448-453, 2006.
 13. Masuda M, Takeda S, Sone M, Ohki T, Mori H, Kamioka Y, Mochizuki N: Endophilin BAR domain drives membrane curvature by two newly identified structure-based mechanisms. *Embo J*: 1-9, 2006.
 14. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, Ishino K, Ishida H, Shimizu T, Kangawa K, Sano S, Okano T, Kitamura S, Mori H: Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*, 12(4): 459-465, 2006.
 15. Miyahara Y, Ohnishi S, Obata H, Ishino K, Sano S, Mori H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N: Beraprost sodium enhances neovascularization in ischemic myocardium by mobilizing bone marrow cells in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 349(4): 1242-1249, 2006.
 16. Sato E, Hayashi Y, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J: X-ray Spectra from Weakly Ionized Linear Copper Plasma. *Japanese Journal of Applied Physics*, 45(6A): 5301-5306, 2006.
 17. Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Ido H: K-edge angiography utilizing a tungsten plasma x-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media. *Rad.Phys.Chem.*, 75: 1841-1849, 2006.
 18. Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J,