

- Ido H: Preliminary study for producing higher harmonic hard x-rays from weakly ionized nickel plasma. *Rad.Phys.Chem.*, 75: 1812-1818, 2006.
19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Schwenke DO, Pearson JT, Mori H, Shirai M: Does central nitric oxide elicit pulmonary hypertension in conscious rats? *Respir Physiol Neurobiol*, 2006.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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. ナノメディシン・プロジェクトー厚生労働省指定型ナノメディシン・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, Kajiyama 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, Kajiyama 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 会大会, 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, Kajiya 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 IUBMBU (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.

H. 知的財産権の出願・登録

- 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

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：第3世代放射光施設に代表される ~ 10 keVの高エネルギーX線源の登場により、医療や生命科学における単色X線を用いた研究が積極的に行われている。しかしながらX線源自体が巨大であり、利用普及には難がある。これに対し近年、コンプトン散乱によるX線生成法の有効性が提唱された。本事業においては、X-band (11.424 GHz)線形加速器を採用した、より小型且つ大強度のコンプトン散乱X線源の開発を進めている。本システムによると、最大で 10^9 photons/sのX線が得られ、X線応用利用の範囲も拡大される。しかしながら、X-band帯域における高電界でのマルチバンチ電子ビーム生成・加速は、空洞の超精密加工や高電界下における取扱い方法など、様々な要素技術開発を含むため世界的に前例がない。昨年度においては世界初となるX-band熱陰極RF電子銃によるビーム発生を達成した。今年度はビーム発生に引続き、ビーム加速に必要な加速管を含む全立体回路の構築とその高電界試験及び、コンプトン散乱X線発生試験に用いるレーザー光学系の構築とその性能評価を実施し、それらの有効性を示した。

A. 研究目的

X-band加速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X線源を実現する。我々が提案する小型単色X線源は、小型のX-band電子線形加速器（ライナック）で加速されたマルチバンチ電子ビームをレーザーパルスと衝突させ、コンプトン散乱により準単色X線を発生させるものである。熱陰極RF電子銃で生成されたマルチバンチ電子ビームはX-band加速管で加速され、Nd:YAGレーザー(1.4 J/10 ns, 532 nm)と衝突し、時間幅約10 ns (FWHM)のX線を発生する。電子加速の高周波としてX-bandを採用することで、加速空洞のシャント抵抗が高くなり加速電界をより稼ぐことができるので、システム全体の規模も飛躍的に小さくなる。しかしながら、X-band帯域における高電界でのマルチバンチ電子ビーム生成・加速は、空洞の超

精密加工や高電界下における取扱い方法など、様々な要素技術開発を含むため世界的に前例がない。そのため得られた知見をまとめる事は、今後の小型大強度加速器の開発において非常に重要な役割を持つ。

B. 研究方法

X-band加速管は、リニアコライダー用にKEKやSLACで開発された技術を適応しており、クライストロン及びモジュレータを含めKEKで蓄積された技術を採用している。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線を選択する事ができる。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、主として本テーマ担当者、放

射線医学総合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)を用いて実施され、X-band ライナックは文科省プロジェクト、レーザーシステムが JST プロジェクトの予算を用いて実施している。本科研費からは、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。

C. 研究結果

平成13年度から5カ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。

D. 考察

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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

【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.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

厚生労働科研費補助金（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

位相コントラスト撮像に関する研究

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

研究要旨：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線源の利用を可能とするX線タルボ干渉計によるX線位相イメージングの可能性を評価し、予備的に感度性能の検討を行った。

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、吸収コントラスト法に比べてかなりの感度向上が見込める。本研究は、逆コンプトン散乱X線源を用いる場合に、この位相コントラストを生成・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線タルボ干渉計の詳しい動作原理の説明は省略するが、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。これにより、被写体がX線を

を屈折させる効果が可視化される。具体的には、屈折角の分布（言い換えれば位相シフトの微分）によるコントラストが検出される。これにより、弱吸収構造体を可視化する仕組みである。

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と期待される。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。

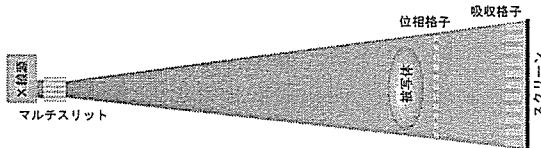


図 1 X 線タルボ・ロー干渉計による位相イメージングの構成。

C. 研究結果

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 線位相情報を利用することによる原理的感度利得は約 3 桁であることが知られている。しかし、実際にはその利得の何割が利用できるかは手法によって千差万別である。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。

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、

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

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 2 には、X 線エネルギー 24.8 keV 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。

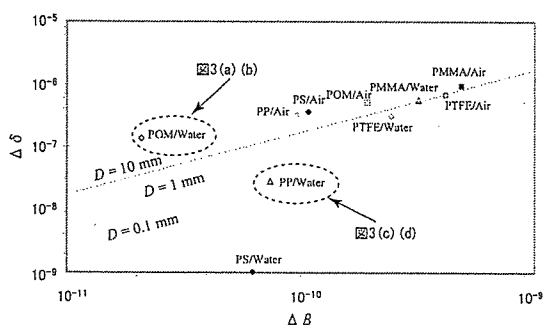


図2 X線タルボ干渉計による位相イメージングの有効性を見るチャート（本文参照）。

シンクロトン放射光（KEK, PF）を用いた結果を図3に示す。POM(polyoxymethylene)およびPP(polypropylene)の球を水中において観察した結果である。図2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3(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 μm 、スリット幅が約10 μm 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。

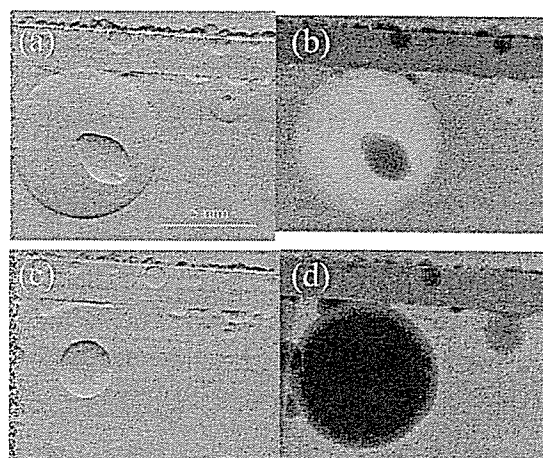


図3 水中のPOM球(a, b)およびPP球(c, d)の観察結果。球内部には気泡が混在している。(a, c)が位相画像、(b, d)が吸収画像である。

D. 考察

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が、これは、位相コントラストを生成させる方式に依存して実際の利得が決まってくる。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、感度をある程度は犠牲にするということを、今回はじめて図2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2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

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

【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. 日本放射線学会広島,
 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. 日本放射線学会広島,
 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・登録状況
特になし。

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	発表雑誌名	巻名	ページ	出版年
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 J Exp Clin Med	31(3)	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 Ca ²⁺ 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 Action of Inducible Nitric Oxide Synthase in a Hindlimb Ischemia Model	J.Clin.Biochem.Nutr.	38 (2)	95-102	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, 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
17	Sato E, Hayasi 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	Super-characteristic x-ray generator utilizing a pipe and rod target	SPIE	6319 (63190Q)	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	Demonstration of enhanced K-edge angiography using a samarium target x-ray generator	SPIE	6319 (63190L)	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	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
24	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
25	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
26	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
27	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		8	2006 online

28	菅弘之, 盛英三, 馬場嘉信, 杉町勝	ナノメディシン・プロジェクトー厚生労働省指定型ナノメディシン・プロジェクトを中心にしてー	分子心血管病	7(4)	327-339	2006
29	盛英三, 武田壯一, 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
30	盛英三, 武田壯一, 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	7(4)	340-346	2006
31	盛英三, 望月直樹, 武田壯一, 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
32	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, in press
33	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
34	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
35	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
36	Takeda Y, Yashiro W, Suzuki Y, Momose A	X-Ray Phase Microtomography by Single Transmission Grating	The 9th international conference on synchrotron radiation instrumentation	CP879	1361-1364	2006
37	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	CP879	1365-1368	2006



ELSEVIER

Cardiovascular Research 72 (2006) 412–421

Cardiovascular
Research

www.elsevier.com/locate/cardiore

Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction

Mari Amino ^{a,f,1}, Koichiro Yoshioka ^{a,1}, Teruhisa Tanabe ^a, Etsuro Tanaka ^b, Hidezo Mori ^c,
Yoshiya Furusawa ^d, Wojciech Zareba ^e, Masatoshi Yamazaki ^f, Harumichi Nakagawa ^f,
Haruo Honjo ^f, Kenji Yasui ^f, Kaichiro Kamiya ^f, Itsuo Kodama ^{f,*}

^a Department of Cardiology, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan

^b Department of Nutritional Sciences, Tokyo University of Agriculture, Tokyo, Japan

^c Department of Cardiac Physiology, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

^d National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

^e Cardiology Unit, University of Rochester, Rochester, USA

^f Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

Received 4 June 2006; received in revised form 12 September 2006; accepted 15 September 2006

Available online 20 September 2006

Time for primary review 17 days

Abstract

Objective: Radiation has been shown to enhance intercellular communication in the skin and lungs through an increase of connexin43 (Cx43) expression. If analogous Cx43 up-regulation is induced in the diseased heart, it would provide a new perspective in radiation therapy for arrhythmias. The aim of the present study is to test this hypothesis.

Methods: Non-transmural myocardial infarction (MI) was created in 24 rabbits by microsphere injection into the coronary arteries. Twenty-four rabbits without MI were used as controls. Targeted external heavy ion beam irradiation (THIR; 15 Gy) was applied 2 weeks after MI with an accelerator (HIMAC, Chiba, Japan).

Results: The THIR was associated with an increase of Cx43 mRNA and protein levels in the left ventricle in control as well as in MI rabbits. THIR also increased lateralization of Cx43, which was no longer colocalized with cadherins. In MI hearts, immunoreactive Cx43 signals were reduced in the peri-infarct zone, and the reduction was reversed by THIR. *In-vivo* epicardial potential mapping on the free wall (64 unipolar electrodes to cover 7 × 7 mm) in MI hearts revealed reduced conduction velocity, whereas dispersion of the activation-recovery interval (ARI) was increased compared with controls, and these changes were reversed by THIR. The vulnerability for ventricular tachyarrhythmias (VT/VF), which was estimated by programmed stimulation, was increased in MI hearts, and this increased vulnerability to arrhythmias was reversed by THIR.

Conclusions: THIR increases Cx43 expression, improves the conductivity, decreases the spatial heterogeneity of repolarization, and reduces the vulnerability of rabbit hearts to ventricular arrhythmias after MI. THIR could have an antiarrhythmic potential through an improvement of electrical coupling.

© 2006 European Society of Cardiology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Gap junctions; Connexin43; Heavy ion radiation; Myocardial infarction; Ventricular arrhythmias; Arrhythmia (mechanisms); Epicardial mapping

1. Introduction

Modalities currently available for treatment and prevention of life-threatening ventricular tachyarrhythmias (VT/VF) are antiarrhythmic drugs, catheter ablation and implantable cardioverter/defibrillator (ICD). The usefulness of these therapeutic options is limited by either low efficiency, intolerable side

* Corresponding author. Tel.: +81 52 789 3871; fax: +81 52 789 3890.

E-mail address: ikodama@riem.nagoya-u.ac.jp (I. Kodama).

¹ The first two authors contributed equally to this work.

effects, or impairment of the quality of life (QOL) of the recipient. Fundamentally innovative antiarrhythmic strategies are, therefore, a matter of great concern to cardiologists.

In the heart, gap junctions (GJs) provide the pathways of intercellular current flow, enabling coordinated action potential propagation and contraction. GJ-channels are constructed from connexins (Cx), a multigene family of conserved proteins. In the mammalian heart, connexin43 (Cx43) is the most abundant and ubiquitous. Deranged expression and organization of Cx43 GJs in the ventricular muscles have been demonstrated in a variety of diseased hearts including ischemia, hypertrophy and inflammatory cardiomyopathy [1]. Such GJs remodeling is supposed to create arrhythmogenic substrates by modulating the propagation of excitation. X-ray irradiation has been shown to increase intercellular communication in the mouse skin [2] and rat alveolar epithelial cells in the lung [3] through an increase of expression of Cx43. If analogous up-regulation of Cx43 by radiation is induced efficiently in the diseased heart, it would provide a new perspective in the treatment of arrhythmias.

Radiotherapy using heavy-ions to treat deep-seated cancer was started at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in Chiba, Japan in 1994 [4]. Charged-ion beams such as accelerated carbon-ions show a unique depth-dose distribution referred to as the Bragg peak in the target matter [5]. Those energetic ion beams decrease in kinetic energy thus reducing the velocity, finally stopping at a defined depth in the target object with high linear energy transfer (LET) [6], indicating a high relative biological effectiveness to X-rays (RBE). This gives advantages to heavy-ions over other radionuclid species in cancer therapy [5,6]. Based on this oncological experience, we hypothesized that such targeted heavy-ion beam irradiation (THIR) could also offer an advantage in causing up-regulation of Cx43 in the ischemic myocardium with minimal damage to the surrounding tissues.

2. Methods

Animal-handling followed the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (NIH Publication 85–23, revised 1996) with procedures approved by the Animal-Experimentation Ethics Committee of the Tokai University.

2.1. Animal model and heavy ion radiation

New Zealand white rabbits ($n=48$) weighing 3.5–4.0 kg were used. Non-transmural patchy myocardial infarction (MI) was created in 24 rabbits by microsphere injection (15 μm in diameter, $5 \times 10^5/\text{mL}$, 3 mL) into the coronary arteries by the transcatheter approach introduced from the carotid arteries [7]. The remaining 24 rabbits served as controls. Two weeks later, each 12 of MI and control rabbits received targeted THIR. Therefore, 4 animal groups were prepared: Control (C), C+THIR, MI, and MI+THIR.

We used carbon-ion beams provided by the Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) at NIRS, Japan [4].

The antero-lateral left ventricular (LV) free wall was focused for irradiation with carbon-ion beams (15 Gy) through the left anterior breast. The dose setting was confirmed appropriate in a pilot study. More details regarding the THIR procedures are described in the online data supplement.

2.2. Histology and immunohistochemistry

Ventricular tissue sections (12 μm thick slices) were fixed and embedded in paraffin. To recognize the MI and fibrosis region, the sections were stained by both hematoxylin/eosin (HE) and azan. The amounts of fibrosis were estimated from the binary images of azan-staining (Fig. 1). For immunostaining, the sections were incubated with an anti-Cx43 mouse monoclonal antibody (Chemicon), and then were treated with the secondary antibody (Alexa Flour 488 conjugated anti-mouse IgG). Some sections were also labeled with Alexa Flour 594 conjugated anti-cadherin, mouse monoclonal antibody (abcam). The immunolabelled sections were examined with a laser confocal microscope (LSM510, Version 2.02), and analyzed with the CLSM macro program (Carl Zeiss).

2.3. Real-time PCR and Western blotting

To quantify mRNA expression of Cx43 in the LV free wall, we performed a real-time PCR assay (Perkin-Elmer ABI Prism7700) [8]. GAPDH mRNA was used as an internal control. Sequence of PCR primers and sequence-specific probes are shown in the online data supplement.

The amount of Cx43 protein was evaluated by Western blotting [9]. The intensity of the Cx43 bands was quantified by densitometry and normalized to α -tubulin as the control.

2.4. In-vivo experiments

In-vivo electrophysiology experiments were conducted following open thorax surgery under anesthesia (α -chloralose, 80 mg/kg and urethane, 1000 mg/kg) [10]. An array of 8×8 monopolar electrodes (64Map) to cover 7×7 mm square (interpolated distance, 1 mm) was put on the LV wall between the left anterior descending branch (LAD) and left circumflex branch (LCx) of coronary arteries (Fig. 5A) [10]. The 64Map signals recorded simultaneously were acquired and processed by a computer. Activation time (AT) was defined as the interval from the beginning of QRS to the initial sharp negative deflection ($\text{min } dV/dt$). Recovery time (RT) was defined as the interval from the beginning of QRS to $\text{max } dV/dt$ of T wave. The time difference between AT and RT in each electrogram was measured for the activation-recovery interval (ARI) as an index of action potential duration [11]. The dispersion of ARI (ARID) in the mapped area was estimated by the standard deviation of ARI at 64 electrodes [12]. The earliest AT within the electrode array was set down as 0 ms. Total activation time (TAT) was assessed as the delay between activation of the first and activation of the last electrode [12].