

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：H16,17年度に引き続き3種の病院設置型微小血管造影装置の開発・臨床試験を実施した。病院設置型1号機（CT用X線源と高精細撮像系から構成）に関しては、下肢循環障害患者に対する延べ8例の臨床試験を完了した。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）に関しては、高輝度化した2号試作機を用いて生体犬冠微小動脈撮影に成功した。ラットかん流心の撮影では臨床応用に向けた改善課題も明確化できた。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、X線管の試作機を開発し機能評価を実施した。

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X線源と高精細撮像系から構成される）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更に2種類の病院設置型の疑似単色X線源の開発に取り組む。2種類の装置とは、①プラズマ単射型X線発生装置と②回転セリウム陽極X線発生装置である。

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に依存する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H16,17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）を用いて臨床試験を実施し、安全性と有用性を検討した。

下肢循環障害の症例を対象に延べ8例で既存の血管造影法と性能を比較した。成人下肢よりも厚い被写体の微小血管造影に応用できるかどうかを明らかにするために、家兎の前面に配置するアクリル板の厚さを変更しながら白色モードのX線で撮影を実施した。

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を期待できる。陽極にセリウムを用いることで34.6 KeV（K系列特性X線）にピークを持つ疑似単色X線を得る。造影剤中のヨードのK吸収端が33.2keVなので本プラズマX線をヨードの検出感度の高い疑似単色X線とみなすことができる。昨年、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号試作機を完成させた。本年度はこれを用いて生体下での犬の冠微小動脈の撮影、ラット摘出拍動心の微小冠動脈造影、マイクロスフェア充填心の撮影を行い、微小血管検出能の評価等を行った。

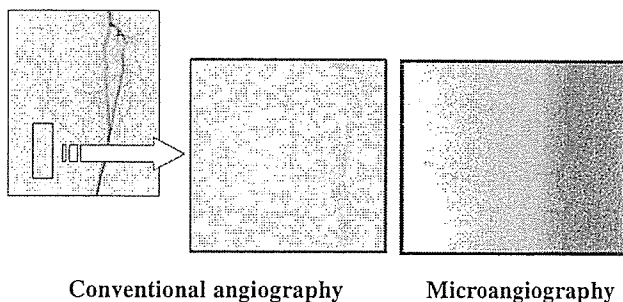
回転セリウム陽極X線装置では、セリウム回転型陽極を開発することより冷却効率を改善し、厚い被写体で連続撮影の実現を目指す。セリウム回転陽極にすることで、プラズマX線に準じて単色

度の高い X 線を連続して得られる可能性がある。成人頭、胸、腹部の動画撮影を本装置の疑似単色 X 線で実現しようという計画である。昨年度から引き続いて日立メディコ社とともに X 線管の試作に取り組み、1号試作機を完成させた。そして本機の性能評価を実施した。

C. 研究結果

(1) 病院設置型 1 号機に関する検討

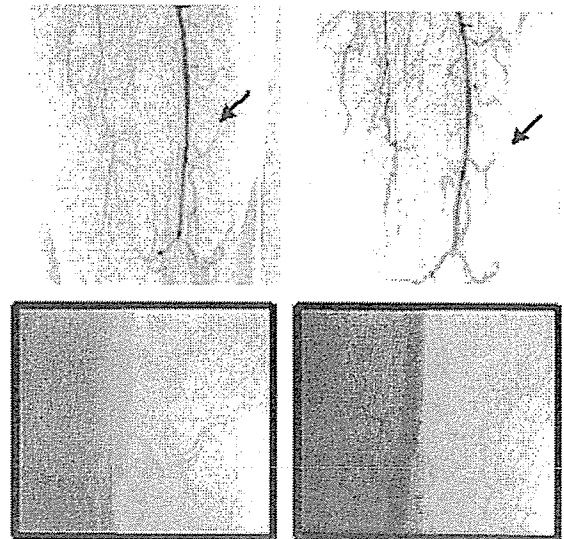
平成 16 年から本年度にかけて、病院設置型 1 号機を使用した臨床試験を末梢動脈閉塞症患者の延べ 8 症例で実施し、本方法の安全性と有用性を評価した。生命の危険を伴うような副作用、あるいは放射線の過量投与に因るとされる皮膚潰瘍の合併などは全く認められなかった。造影に伴う被曝線量は通常の血管造影と同レベルであることも分った。また、比較のために行った既存の血管造影装置では評価が困難であった微小血管の観察も本装置を用いることで 2 分枝以上末梢の血管を観察できることを確認した。(図①)



図① 末梢動脈閉塞症患者の下腿血管の検出：
従来の血管造影装置と微小血管造影装置の比較

また、本微小血管造影装置の空間解像度は 50~25 μ m であった。また、1ヶ月から 1 年の間隔を置いて施行した造影検査における微小血管の再現性は良好であった。図②の例では治療による微小血管数の増加が確認された。これらの所見が新生血管を反映している所見かどうかについては更なる検討が必要と考えられる。通常の DSA では明らかな血管数の増加が確認できなかつたのに、微小血

管造影では明らかに血管数が増加していた症例もあり、血管新生療法の客観的評価法として極めて有効であると考えられた。(図②)



図② 末梢動脈閉塞症患者の下腿血管の造影：
従来の血管造影装置と微小血管造影装置の比較
(左治療前、右治療後)
上段の従来法では矢印で示した部位に血管影の変化は認められないが、下段の微小血管造影では、血管数の増加を確認できた。

また、この微小血管造影検査は細胞移植治療による微細血管の評価のみならず、糖尿病を中心とした微小循環障害を可視化して評価できる可能性があり、本格的な臨床応用が期待される。

本機を小児の肺など、下肢よりも厚い臓器の撮影に応用できるかどうかを明らかにするための実験で以下の結果を得た。体厚 8 センチの家兎の前面に 10 センチの亚克力板を配置した状態でも肺血管の観察が可能であることを確認できた。すなわち体厚 18 センチの胸部の撮影にも応用可能であることが示された。この時の照射線量は 1,69R / 秒であった。(図③)

越後は内藤とともに、倫理委員会の承認を得て小児遷延性肺高血圧症例の肺微小循環撮影への本装置の応用を開始した。

図③ ウサギ左肺動脈造影（視野2.5x2.5cm）



アクリル0cm
70kV 200mA
0.75R/s

アクリル10cm
70kV 450mA
1.69R/s

(2) プラズマ単射型 X 線装置に関する検討

高輝度化を実現したプラズマ X 線源 2 号試作機を線源として、イヌ心筋微小血管ファントム（冠血管床を indium または iodine の重元素をラベルした直径 15 ミクロンのマイクロスフェアで充填したもの）等を被写体とした性能試験を実施した。心筋表面の冠血管から心筋内側へ貫入する貫通枝の 3-4 次分枝までを観察することができた（図④A および B）。

図④A

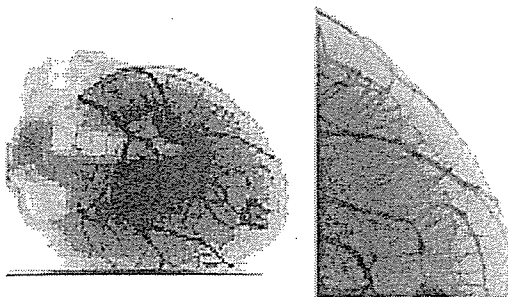
図④B

Dog coronary

重元素マイクロスフェア

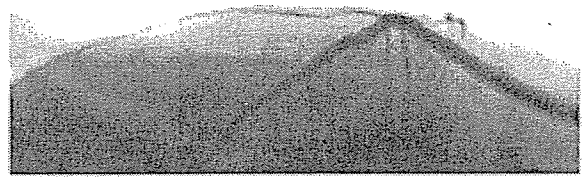
In-microsphere

充填心拡大図

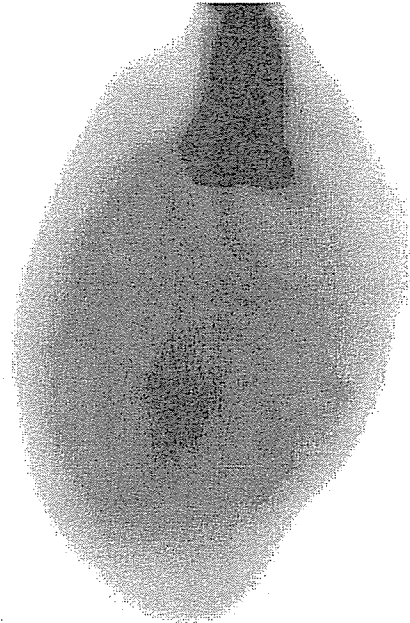


生体下での犬の微小冠血管造影では心筋表面の冠血管から心筋内側へ貫入する貫通枝の 2 次分枝までを観察することができた（図⑤）。

図⑤ 生体犬冠微小動脈造影



検出器と被写体の距離を 20 センチ程離してヨードマイクロスフェアを充填したラットのかん流心を撮影すると冠血管造影所見のボケが目立った（図⑥）。これは気化したプラズマの焦点サイズが無視できないサイズとなるためと考えられた。



図⑥ かん流心冠動脈の造影

: 検出器と被写体の距離を 20 c m 離して撮影

(3) Ce 回転陽極 X 線管に関する検討

① 概要

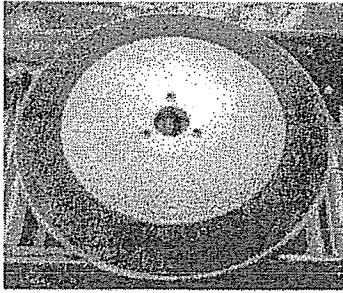
Ce は大気中で酸化し易い等の問題があるが、ターゲット表面に真空中で溶着する独自の方法によりターゲットを製作した。この酸化した Ce ターゲットを X 線管にするために、専用の製造プロセスの検討を行い、酸化除去、高真空確保のためのプロセスにより、X 線管装置を製作して性能評価

を行った。Ce ターゲット X 線装置の試作状況及び、実験結果につき、以下に記す。

② 試作状況

1. ターゲットの製作

Mo 基材に Ce を溶着する方法により Ce ターゲットの基材を製作し、X 線管内に組み込むための形状に仕上げた。(図⑦)

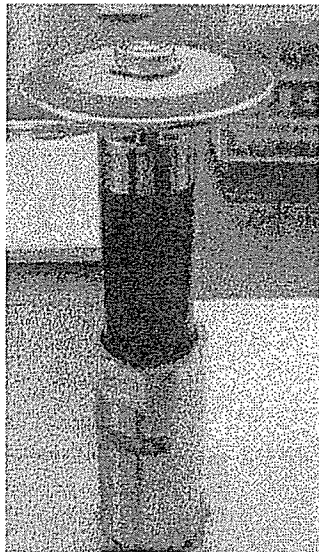


図⑦ 陽極ターゲット：真空管組込前に脱脂洗浄、表面研磨及び 10^{-4} Pa 代の真空中で 600°C の熱処理実施

加工時の油脂分、Ce 表面の酸化物の除去を目的に、脱脂洗浄、表面磨き、脱ガス処理を施した。

2. 陽極組立

Ce の融点が低いため、入力を大きくするには、できるだけ高速の陽極回転が必要になる。日立メディコ社で最も耐久性の高いインテグラル軸受型ユニットを採用した陽極構造とした。(図⑧)



図⑧ 回転陽極組立

焦点面振れ
→ $76\ \mu\text{m}$
回転アバランス
→ $0.1\ \text{g/cm}$ 以下

3. ガラス封止

ガラス外囲器の X 線管に陽極を組み込む除にガラスを融かして成型する工程がある。ここでも Ce が大気中で高温になるため、酸化が促進される。

これを防ぐためにガラス熔融時に Ce を冷却するため不活性ガスを流し、酸化の防止を困った。

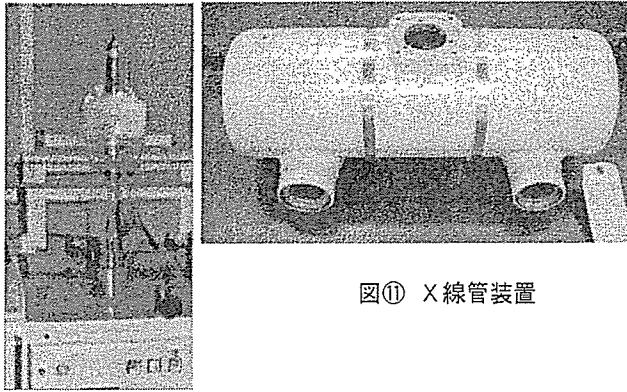


図⑨ X 線管球

4. X 線管の排気

ガラス管内を高真空にするためのプロセスで、管球全体を高温にするベーキング、高周波加熱による電極の脱ガス、実際に X 線を発生させる陽極脱ガス処理を行った。

Ce の脱ガスを強化するためベーキング回数を通常生産品の 2 倍、X 線を発生させる陽極脱ガス処理は 3 倍の時間をかけて、高真空を達成した。排気の様子とこの X 線管を評価するためのハウジングに組み立てた状態を図⑩、⑪に示す。



図⑪ X線管装置

図⑩ X線管の排気

排気後真空度
 $7.4 \times 10^{-6} \text{Pa}$

③ 評価状況

X線管装置の基本的性能の評価を行った。

◎負荷試験

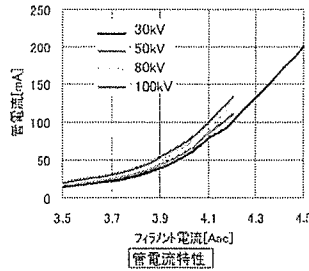
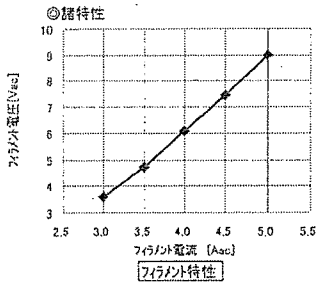
80kV × 50mA × 0.1s 撮影を 10 回繰返し実施。
 100kV × 2mA × 30s 撮影を実施。(35s 後放電)

◎焦点撮影

撮影条件: 100kV × 2mA, 2min 照射
 撮影方法: ピンホール法 (φ30μm 拡大率 3 倍)
 結果: 幅寸法: 1.34mm 長寸法: 1.14mm
 規格: 1.0~1.4mm



焦点撮影



1. 短時間 (0.1s) の X 線曝射は 4kW まで可能であった。
2. 長時間 (30s 程度) の X 線曝射は 200W まで可能であった。長時間の高真空の排気をすることができ、製造工程での不具合微量と思われるので、長時間のエージングを施して、当初目標としていた 60kV、33mA、20s の負荷入力を実施した。

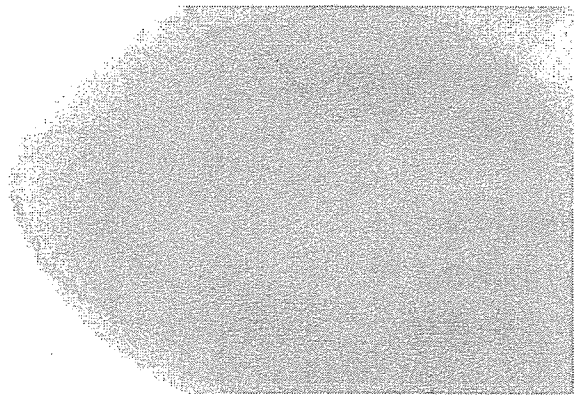
ヨードマクロスフェアを充填した犬の心臓ファントムの撮影を行い、本 X 線発生装置の機能評

価を実施した。図⑫の 3 つのパネルに示すように回転台上に載せた心臓ファントムを連続撮影し、心筋内微小血管の動画観察にも応用可能であることを確認した。



図⑫ 回転中の心臓ファントムの撮影

図⑬では 13 センチの亚克力板を通過させた後でも心筋内微小血管を識別できる十分な輝度を有することを確認した。



図⑬ 13cm の亚克力板を通過させた X 線による撮影

D. 考察

本微小血管造影装置は、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た。また、白色モードの撮影は下肢よりも厚い臓器の撮影に転用できる可能性も示された。プラズマ X 線については高輝度化した 2 号試作機を開発し、犬の冠微小動脈の可視化に成功した。また、小焦点化とビームの並行化などによる像のボケをいかに克服するかが今後の課題となることを明らかにした。セリウム回転陽極 X 線装置については 1 号試作機を完成させ、機能評価を開始した。これらの開発を通じて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る可能性がある。

E. 結論

病院に設置できる微小血管造影装置の開発を通じて成人の心臓や脳などの厚い被写体での微小血管の描出に基づく新たな臨床医学のパラダイム創製を実現できる。今後の課題として病院設置型1号機については小児肺疾患等での臨床試験の実施、プラズマ単射型 X 線装置に関しては、更なる高輝度化、回転セリウム陽極連続照射型 X 線装置については試作機の評価と改良、実用機の開発を今後も継続する必要がある。

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. 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, 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: 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. ナノメディシン・プロジェクト－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－. 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, 永谷憲哉: "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. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.

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

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

分担研究者 佐藤英一 岩手医科大学教養部教授

研究要旨： セリウムとガドリニウムをターゲットとするプラズマ X線装置を開発し、高輝度化を試みた。次にセリウム回転陽極 X線管を有する X線装置を開発した。これらの X線装置からは、シャープな K 系列特性 X線が得られ、コンピューテッドラジオグラフィー（CR）、イメージインテンシファイヤー（II）では 100 μm 程度、フラットパネルディテクター（FPD）では 60 μm 程度の微小血管を造影できた。

A. 研究目的

シンクロトロン放射光を用いた造影では 35 keV 程度の単色平行 X線ビームが用いられる。これらの X線は K 吸収端が 33.2 keV のヨウ素造影剤に効率良く吸収されるからである。一方、セリウムターゲットから発生する K 系列特性 X線も造影剤に効率良く吸収されるので、微小血管の造影には有用である。本研究では、まずセリウムプラズマ X線装置の高輝度化を試みた。次にセリウム回転陽極 X線管付きの X線装置を開発し、CR、II、そして FPD を用いて微小血管造影を試みた。

B. 研究方法

プラズマ X線装置内にある 400 nF コンデンサーを 80 kV 程度まで充電した。次に、格子電圧を制御することによりアンペア級の管電流を流し、ターゲット金属を気化させながら弱電離プラズマを形成し、X線を発生させた。ターゲット材にはセリウムとガドリニウムを用いた。

回転陽極セリウム X線管を世界で初めて開発し、高電圧電源と組み合わせることにより、高い線量率のセリウム K 系列特性 X線の発生を試みた。

C. 研究結果

プラズマ X線装置からは約 1 ms 程度の X線照射時間で、セリウムやガドリニウムのシャープな

K 系列特性 X線が発生し、CR を用いた撮影には十分な線量が得られた。次に、フォトンエネルギーの低い制動 X線の除去には厚さ 3.0 mm のアルミニウムフィルターを用いた。

瞬間撮影にはサンプリングピッチが 87.5 μm の CR を用いたので、空間分解能はほぼ 100 μm であったが、ピッチを小さくすることにより、分解能は向上する。さらにガドリニウムターゲットを用いた撮影でもセリウムと同等の造影効果が得られた。

試作したセリウム回転陽極管付き X線装置からもシャープな K 系列特性 X線が発生した。前述のようにアルミニウムフィルターを用いて制動 X線を除去した。この装置では、リアルタイム撮影（透視）や瞬間撮影に十分な線量率が得られた。

動画の撮影には II や FPD を用いた。II の空間分解能は 150 μm 程度で、ビデオキャプチャーボックスを用いて 30 fps (Hz) のフレーム速度で撮影できた。FPD の空間分解能は約 60 μm 程度であるが、フレーム速度は 4 Hz であった。

D. 考察

冷陰極を有するプラズマ X線装置では、X線発生中、管電圧と電流は減衰振動となる。したがって、X線照射時間は 1 μs 程度であるが、静電エネルギーの X線への変換効率は低下する。これと

比較して、熱陰極を用いた場合、電圧と電流は振動しないので、X線照射時間は1 ms程度に増加するが、効率は増加し、X線量も増えた。またセリウムと比較して、ガドリニウムターゲットから出力するK系列特性X線の透過力は強いので、人体深部の血管造影には有用であると思われる。

セリウム回転陽極X線管を有する装置では、リアルタイム撮影や瞬間撮影が可能であることから、タングステンやモリブデンにつぐ造影専用のX線管として汎用できる。X線管の熱容量はタングステンと比較して劣るが、ターゲット材としてサマリウムやガドリニウムを用いることにより改善できる。

E. 結論

プラズマX線装置では、リアルタイム撮影はできないが、1 ms程度のX線照射時間での短時間撮影が可能である。またターゲットをセリウムからガドリニウムに交換できる。

本研究では世界に先駆けてセリウムの回転陽極X線管を開発し、シンクロトロンと同等の造影効果を得ることができた。さらにガドリニウムX線管などの開発により、最大管電流値が増加し、人体深部の微小血管も容易に造影できるようになるとと思われる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

【論文】

1. 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.
2. 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. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 45(6A): 5301-5306, 2006.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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 utilizing a samarium x-ray generator. *Proc. of World*

- Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, 1250-1253, Souel, 2006.
9. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: Enhanced magnification angiography utilizing a 100- μ m-focus tungsten tube in conjunction with gadolinium-based media. Proc. of World Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, 1427-1430, Souel, 2006.
 10. 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.
 11. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: Real time magnification radiography utilizing a 100- μ m-focus x-ray generator. Proc. of World Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, 1415-1418, Souel, 2006.
 12. 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. Jpn. J. Appl. Phys., 45(4): 2845-2849, 2006.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
- 【講演】
1. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Takahashi K, Sato S, Takayama K, Onagawa J: "Novel monochromatic x-ray generators and their applications", Int. Conf. on imaging techniques in subatomic physics, astrophysics, medicine, biology and industry, Stockholm, 2006.6.30.
 2. 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", Optics and Photonics 2006, San Diego, 2006.8.15.
 3. 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", Optics and Photonics 2006, San Diego, 2006.8.15.
 4. 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, Optics and Photonics 2006, San Diego, 2006.8.15.
 5. 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 utilizing a samarium x-ray generator", Proc. of World Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, Seoul, 2006.8.28.
6. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: "Real time magnification radiography utilizing a 100- μ m-focus x-ray generator", Proc. of World Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, Seoul, 2006.8.29.
 7. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: "Enhanced magnification angiography utilizing a 100- μ m-focus tungsten tube in conjunction with gadolinium-based media", Proc. of World Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, Seoul, 2006.8.29.
 8. 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", 27th Int. Congr. on High-Speed Photography and Photonics, Xi'an (China), 2006.9.18.
 9. Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T: "Characteristics pulse x-ray generator utilizing a hot-cathode triode", 27th Int. Congr. on High-Speed Photography and Photonics, Xi'an (China), 2006.9.19.
 10. Obara H, Sato E, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T: "X-ray spectra from a weakly ionized linear molybdenum plasma", 27th Int. Congr. on High-Speed Photography and Photonics, Xi'an (China), 2006.9.20.
 11. 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", 27th Int. Congr. on High-Speed Photography and Photonics, Xi'an (China), 2006.9.20.
 12. Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T: 7th Chitose Int. Forum on Photonics Science & Technology, Chitose, 2006.11.28.
 13. 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, 2006.1.7.
 14. 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, 2006.1.28.
 15. 佐藤英一, 田中越郎, 盛英三, 河合敏昭, 高山和喜: "ストロボX線によるガドリニウムKエッジ強調造影", 平成17年度衝撃波シンポジウム, 横浜国立大学, 2006.03.16.
 16. 佐藤英一, 田中越郎, 盛英三, 河合敏昭, 高山和喜: "黄銅プラズマターゲットからのX線スペクトル", 平成17年度衝撃波シンポジウム, 横浜国立大学, 2006.3.16.
 17. 佐藤英一, 田中越郎, 盛英三, 河合敏昭, 高山和喜: "位相コントラスト効果を含むリアルタイムデジタル拡大X線撮影", 平成17年度衝撃波シンポジウム, 横浜国立大学, 2006.3.16.
 18. 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: "リアルタイムデジタル拡大撮影", 第91回日本医学物理学学会学術大会, 横浜, 2006.4.7.
 19. 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: "スーパーフルオセントX線装置の特性", 第91回日本医学物理学学会学術大会, 横浜, 2006.4.7.
 20. 佐藤英一, 會澤勝夫, 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: "特性 X 線発生装置の開発と蛍光 X 線分析による癌の検出", 第 91 回日本医学物理学会学術大会, 横浜, 2006.4.7.

21. 佐藤英一, 田中越郎, 盛英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜: "リアルタイム拡大ヨウ素 K エッジ造影による癌新生血管の観察 ", 第 40 回日本生体医工学会東北支部大会, 東北大, 2006.11.25.
22. 佐藤英一, 田中越郎, 盛英三, 河合敏昭, 市丸俊夫, 高山和喜: "タングステン系列特性 X 線を利用したガドリウム K エッジ拡大造影", 第 40 回日本生体医工学会東北支部大会, 東北大, 2006.11.25.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

病院設置型微小血管造影法を用いた臨床試験

分担研究者 竹下 聡 国立循環器病センター 心臓血管内科医長

微小血管の可視化を目的とし、病院設置型微小血管造影装置の開発とその臨床応用を行った。ファントムを用いた検討では、理論上直径 50 μ m までの血管を描出することが可能であり、被検者の被曝量も、臨床上許容範囲にあることが判明した。血管新生療法の施行患者を対象として、治療前後における微小側副血管網の変化を比較検討した。

A. 研究目的

従来型の血管造影装置では描出できないような微小血管を観察することによって、様々な疾患の病態把握が可能となり得る。例えば、難知性の重症末梢動脈閉塞症に対する血管新生療法の臨床応用が進められているが、従来型血管造影検査では、新生血管の描出は不可能である。また、糖尿病性微小血管障害の病態把握や治療効果の判定に有効な検査はない。

本研究の目的は、病院設置型微小血管造影装置を開発、臨床応用することによって、微小循環障害の病態把握法や血管新生の新しい評価法を確立することである。

B. 研究方法

新エネルギー産業技術総合開発機構(NEDO)の支援のもと、浜松ホトニクス(株)を中心に、NHKエンジニアリングサービス、国立循環器病センター研究所、東海大学医学部等が協力して、病院設置型の微小血管造影装置を開発した。装置は、高出力のCT用X線源とハイビジョンの高感度撮像系により構成されている。チャートを用いて、解像度を測定し、犬冠動脈のファントムで中核枝の評価およびウサギの虚血肢モデルでの再生血管の

評価を行った。また、吸収線量および散乱線の測定を行い、安全性の検討を行った。臨床応用では、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、虚血下肢の微小血管を評価した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

一般の血管造影では 250 μ m が解像度の限界であるが、病院設置型微小血管造影装置では 50 μ 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、合計 8 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 μ 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。血管新生療法前後で微小血管網の発達を検

討すると、治療後に明らかな血管新生が認められたのは3割の症例に過ぎなかった。

D. 考察

病院設置型微小血管造影装置の1号機は、通常の血管造影と同等の安全性を有している。また、その微小血管描出能は通常装置に比し優れていた。造影を繰り返し施行し得た症例における微小血管の再現性は良好であった。血管新生療法前後において必ずしも微小血管数の増加が認められないことから、本療法の作用機序における血管新生以外の因子の関与が示唆された。

E. 結論

本研究で開発された病院設置型微小循環造影装置によって50 μ mレベルの微小血管が観察可能であり、その安全性や再現性に問題はなかった。微小循環障害を伴う疾患の評価や、末梢動脈閉塞症に対する血管新生療法の作用機序の解明、治療効果判定に有用な検査法と思われた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

【原著】

1. Miyamoto K, Nishigami K, Nagaya N, Akutsu K, Chiku M, Kamei M, Soma T, Miyata S, Higashi M, Tanaka R, Nakatani T, Nonogi H, Takeshita S: Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. *Circulation*, 114(24): 2679-2684, 2006.

【著書】

1. 竹下聡: VEGF/VEGF-E (末梢動脈疾患), 細胞増殖因子と再生医療 (松本邦夫・田畑泰彦編,

メディカルレビュー社,大阪):304, 2006

【総説】

1. 竹下聡、閉塞性動脈硬化症、循環器疾患の早期発見の最前線、モダンフィジシャン 26:782,2006
2. 竹下聡、知久正明: 微小血管造影-新生血管描出への応用 - *Cardiac Practice* 17:387-390,2006

【学会発表】

1. Kamiya C: Limited long-term efficacy of endovascular intervention in patients with superficial femoral artery lesions (第70回日本循環器病学会総会・学術集会, 2006年3月、名古屋)
2. Miyamoto K: Long-term results of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells for patients with thromboangiitis obliterans (第70回日本循環器病学会総会・学術集会, 2006年3月、名古屋)
3. 石橋耕平、血管超音波検査による下腿動脈病変の診断能に関する検討 (第54回日本心臓病学会学術集会、2006年9月、鹿児島)
4. 坂本伸吾: 間歇性跛行を伴う閉塞性動脈硬化患者に対する運動療法の長期予後 (第47回日本脈管学会総会、2006年10月、神戸)
5. Ishibashi K: Accuracy of duplex ultrasound examination for detecting below knee artery lesions (American Heart Association, Scientific Sessions 2006, Nov 12, 2006, Chicago, Illinois)

【シンポジウム・講演】

1. 竹下聡: 末梢動脈疾患を診る (第1回 Tokyo Vascular Medicine、2006年3月、東京)
2. 竹下聡: 末梢動脈疾患の診断と治療、ランチョンセミナー (第3回熊本トランスラディアル研究会 Cardio Technology Meeting、2006年5

- 月、熊本)
3. 竹下聡: 末梢動脈疾患に対する再生医療の問題点 (第5回 Clinical Vascular Salon、2006年6月、福岡)
 4. 竹下聡: 末梢循環障害治療の最前線 (早期動脈硬化研究会第6回学術集会、2006年6月、大阪)
 5. 竹下聡: 血管新生療法は本当に有効なのか? (第3回西海循環器クラブ、2006年7月、佐世保)
 6. 竹下聡: Angiogenesis, Peripheral Course CLI Summit (Tokyo Percutaneous Coronary Intervention Conference、2006年7月、東京)
 7. 竹下聡: Keynote lecture, Long-term outcome of bone marrow mononuclear cell transplantation, New technologies in PPI (Complex Catheter Therapeutics 2006 Peripheral、2006年9月、神戸)
 8. 竹下聡: Buerger 病に対する骨髄単核球細胞移植の長期成績 (レジデントセミナー、2006年10月、大阪)
 9. 竹下聡: バージャー病に対する骨髄単核球細胞移植の長期臨床成績 (第4回中日友好循環器病シンポジウム、2006年10月、神戸)
 10. 竹下聡: 末梢動脈疾患の診かた - その診断・治療の基本 - (三島市医師会循環器部会・沼津医師会循環器医会合同学術集会、2006年10月、沼津)
 11. 竹下聡: Buerger 病に対する骨髄単核球細胞移植の長期成績 (第13回鎌倉ライブデモンストラーションコース 2006、2006年12月、横浜)

横山直之: 国立循環器病センター心臓血管内科
田守唯一: 国立循環器病センター心臓血管内科
笠井智司: 国立循環器病センター心臓血管内科

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

共同研究者

坪 宏一: 国立循環器病センター心臓血管内科

糖尿病性微小循環障害の可視化に関する研究

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

研究要旨：糖尿病増加とともに合併する糖尿病性足病変の診断と治療法の確立が望まれるが、糖尿病に多い末梢血管障害である微小血管障害は、一般の血管造影では評価するのが困難である。そこで、本研究は、連続照射型（白色）X線源造影装置（病院設置型1号機）による糖尿病性微小血管障害の評価に関する臨床研究を行うことを目的とする。

A. 研究目的

糖尿病増加とともに合併する糖尿病性足病変の診断と治療法の確立が望まれる。糖尿病性足病変は神経障害と末梢血流障害を基礎病態として発症し、閉塞性動脈硬化症を合併することも多い。しかしながら、糖尿病に多い末梢血管障害である微小血管障害は、一般の血管造影では評価するのが困難である。現在、血管再生治療をはじめとする先端医療により治療法が大きく進展しようとしており、末梢血管の精密な評価は必要とされている。しかし、これらの末梢病変が集中する血管床のサイズは既存の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。本研究は、連続照射型（白色）X線源造影装置（病院設置型1号機）による糖尿病性微小血管障害の評価に関する臨床研究を行うことである。

B. 研究方法

糖尿病性末梢血管障害と閉塞性動脈硬化症の治療を目的として入院した患者を対象とする。末梢動脈疾患の評価のため微小循環造影法を行う。微小血管造影法は主に大腿動脈より造影を行い、一般の透視装置で場所を確認後、下腿を中心に撮影を行う。放射線の照射線量と吸収線量の測定を行う。また、併せて皮膚の状態を評価し、放射線障害について検討する。微小血管の内皮依存性拡張能を調べるため、アセチルコリンおよび、ニトログリセリンをそれぞれ投与し、それぞれ

で微小血管造影を行う。糖尿病性末梢血管障害を有する症例と糖尿病を有さない閉塞性動脈硬化症のみの症例および糖尿病と閉塞性動脈硬化症とともに有する症例で微小血管の血管床面積と内皮依存性拡張能を比較する。

（倫理面への配慮）

臨床研究については、当センター内の高度先駆的治療委員会、倫理委員会の審議を受ける。添付説明文書にて十分に微小血管造影法で発生する合併症・効能・不利益・利益を説明し、患者自らの意思および家族の理解と承諾に基づいて、微小血管造影法を希望する場合のみ施行する。患者本人の意思を尊重し、臨床成績発表の際にも最大限にプライバシー保護に努める。

C. 研究結果

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」の承認を受けた。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。

D. 考察

該当なし。

E. 結論