

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業
：身体機能解析・補助・代替機器開発研究

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 盛 英三

平成20年（2008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	16
主任研究者 盛 英三 国立循環器病センター 研究所心臓生理部長	
2. 逆コンプトン散乱X線発生装置の開発	25
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	30
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	34
IV. 研究成果の刊行物・別刷	38

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）
総括研究報告書

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することを目指す。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、I. S バンド加速管を使用した逆コンプトン散乱 X 線装置による撮影実験を実施し、放射光微小血管造影法の代替となりうるかを検証した。II. 将来の病院設置型装置への応用の点から期待される小型化逆コンプトン散乱 X 線発生装置（X バンド加速管）の開発とその評価を行った。III. 従来放射光以外の X 線源では実施が困難とされていた位相コントラスト法を逆コンプトン散乱 X 線源で実施するための基盤的研究を行った。

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）
山田家和勝（産業技術総合研究所）

研究協力者：

佐藤英一（岩手医科大学教養部）

A. 研究目的

背景： 研究代表者は世界に先駆けて放射光微小血管造影法を提案し、病院設置型微小血管造影装置（下肢撮影用空間解像度 $25\mu\text{m}$ ）の臨床試験を開始した。空間解像度を $5\text{--}10\mu\text{m}$ に高めた超高精細微小血管造影法を実現できれば、細・小動脈レベル（ $20\text{--}200\mu\text{m}$ ）で発現する糖尿病、高血圧症、高脂血症などの成人病の初期血流制御異常を臨床的に検出することが可能となる。そして、それらに対する早期治療により心筋梗塞や脳梗塞などの致命的疾患の回避に役立つ。

つ。

本研究の究極の目的は成人病初期微小血管病変の早期診断を実現することである。3年間の本研究期間を通じて①超高精細放射光微小血管造影法による糖尿病初期微小血管病変の評価、②病院設置型代替 X 線源；レーザー逆コンプトン散乱 X 線源の開発、③位相コントラスト撮像法への応用の検討を行った。

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、微小血管造影や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することを目指す。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、I. S バンド加速管を使用した逆コンプトン散乱 X 線装置による撮影実験を実施し、放射光微小血管造影法の代替として将来利用可能かどうかを検証する。II. 病院設置型装置として期待できる小型化装置（X バンド加

速管逆コンプトン散乱 X 線発生装置) の開発とその評価を行う。iii. 放射光以外の線源では実施が困難とされていた位相コントラスト法を逆コンプトン散乱 X 線源で実施するための基盤的研究を行った。

B. 研究方法

1. S バンド加速管逆コンプトン散乱 X 線装置と放射光装置による微小血管等撮影実験とそれらの比較

①Sバンド加速管逆コンプトン散乱 X 線源を用いた撮影実験: 産業技術総合研究所が開発したSバンド加速方式逆コンプトン散乱 X 線源を用いて撮影実験を実施した。電子ビームとレーザーを衝突させることにより、単色性 (33-40KeV, $\Delta E/E: 3\sim 5\%$) と小焦点性 (30~40 μm) において優れた X 線を得た。30~40 μm の焦点サイズであれば X 線源・被写体・撮像系の空間配置により <10 μm の超高解像度撮影への応用が可能となり、33-40KeV のエネルギー帯の X 線は微量ヨードの検出を可能にすることから、本 X 線源は超高精細微小血管造影に適すと考えられた。血管床にヨード含有マイクロスフェア (直径 15 μm) を充填した家兎の耳、ビーグル犬の心臓、解像度チャート等を被写体として、撮像系として X 線 I. I. + 超感度ハイビジョンカメラ、冷却 CCD カメラ (解像度: 80 μm)、イメージングプレート (解像度: 87.5 μm) を使用してレーザー逆コンプトン散乱 X 線源の性能を評価した (図 1)。

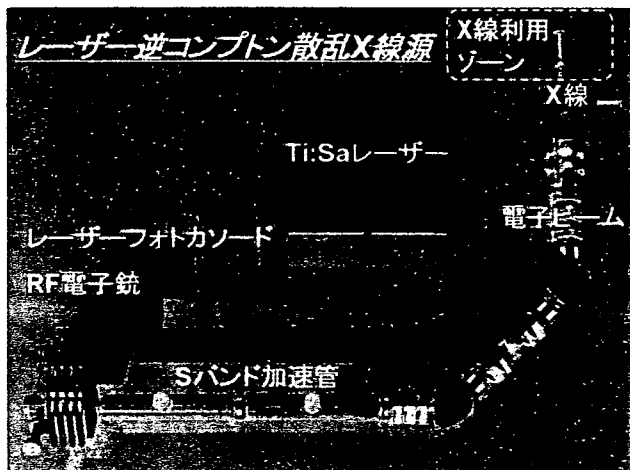


図 1 : S バンド加速管逆コンプトン散乱 X 線源

②放射光微小血管造影法による撮影結果 (H18年度実施) との比較: 放射光微小血管造影法の構成ならびに仕様を図 2 に示す。

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 線による像を下記の 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。

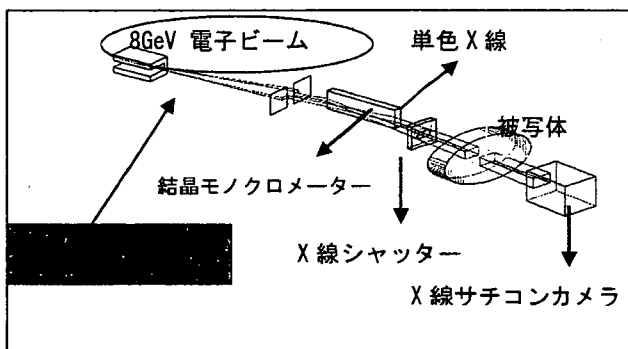


図 2 : 放射光微小血管造影法の構成ならびに仕様

撮像システムには X 線直接変換型撮像管を使用した。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。この撮像システムでは高解像度撮像の場合、1 画素約 5 μm の撮像が可能である。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小血管の造影などの目的に合致する。

撮像対象には糖尿病ラット、高血圧ラットの摘出

拍動心を用いた。

II. Xバンド加速管逆コンプトン散乱X線発生装置の開発とその評価

図3に上坂らが開発を進めている小型単色X線源の概念図を示す。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。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、小型且つ単色X線の高輝度化が実現できる。また、逆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。

今年度は、加速管含む全 RF コンポーネントへの大電力投入と、X-band 加速管による電子ビーム加速の実証及び、加速された電子ビームとレーザーパルスの衝突実験を行い、コンプトン散乱による準単色X線の発生を目標とする。

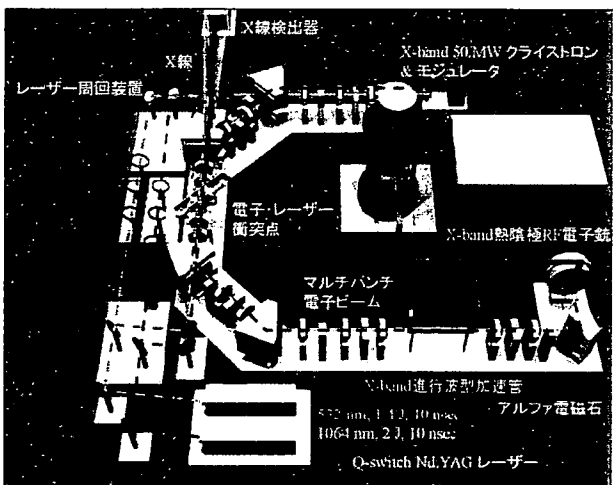


図3：東大原子力専攻 X-band ライナックを用いた小型コンプトン散乱準単色 X 線源概念図

III. 位相コントラスト法を逆コンプトン散乱X線源で実施するための基盤整備

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、さらにそれを高度化した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。

ただし、X線タルボ干渉計を動作させるには空間的干渉性の高いX線の使用が望まれ、X線源サイズが小さいかあるいはX線源から遠く離れることにより対応される。しかし、それはX線強度を損失することにつながり、実用上は好ましくない。マイクロフォーカスX線源などではX線タルボ干渉計を動作させることはできるが、その出力はイメージング応用には十分ではないのである。

X線タルボ干渉計を進歩させたX線タルボ・ロー干渉計による位相イメージングはその問題を克服するアプローチとして極めて魅力的である。これは、X線タルボ干渉計の構成にマルチスリットを付加す

ることで、通常フォーカスサイズのX線源でも使用可能とするものであり、X線強度不足の問題が回避できる。レーザー逆コンプトン散乱X線源の場合、電子ビームとレーザーとの衝突点（X線発生源）の大きさが心配であったが、それを縮小する努力も必要なくなる。本年度はこのX線タルボ・ロー干渉計を構築し、予備的な位相イメージングを行った。



図 4：X線タルボ・ロー干渉計による位相イメージングの構成。

図 4 のX線タルボ・ロー干渉計は、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モアレ縞が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とにより、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。

病院で使われているものと同等の仕様を持つ日立メディコ社製の Mo 回転対陰極X線源（フォーカスサイズ 0.3mm）を用い、周期 30 μm のマルチスリットを自作してX線タルボ・ロー干渉計による撮像装置を構成した。

（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. S バンド加速管逆コンプトン散乱X線装置による微小血管等撮影実験：

①逆コンプトン散乱X線源を用いた撮影実験：

高感度撮像系（X線 I.I.+超感度ハイビジョンカメラ）では世界で初めてレーザー逆コンプトン散乱由来の単色X線源による実時間撮影を確認した（図 5）。蓄積モードの撮影（冷却 CCD カメラおよびイメージングプレート）では、解像度チャートで 75 μm の識別能を確認した。（図 6）

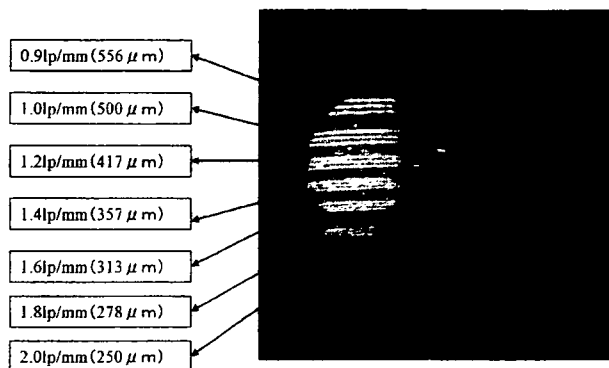


図 5：蓄積モードの撮影

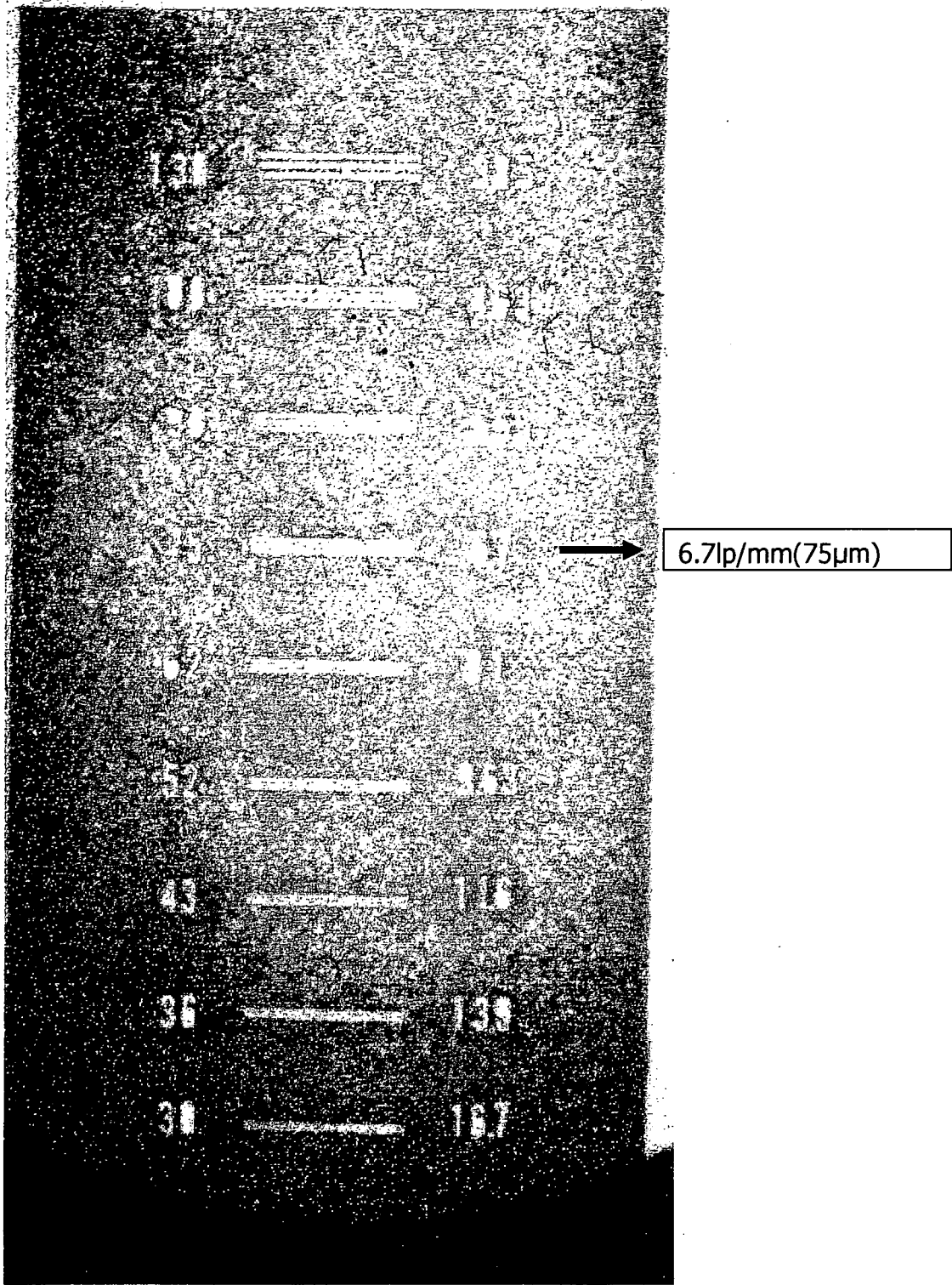


図6：解像度チャート（高解像度タイプ）

家兎耳血管の撮影でも第7次分岐（血管径 $80\ \mu\text{m}$ ）の微小血管の観察に成功した（図7）。

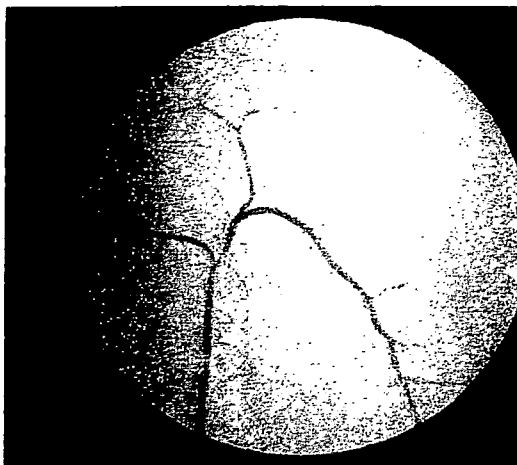


図7：家兎耳微小血管造影像

犬の摘出心の撮影では心筋内微小血管を観察できた（図8）。



図8：犬冠微小血管造影像

さらなる高解像度撮影が可能かどうかを検証するためにはX線光子数を現行の約 10^7photons/s から1-2桁増加させたX線源が必要となる。産業技術総合研究所のSバンド加速管由来のX線の高輝度化と小型化（ $6\text{m} \times 5\text{m} \times 4\text{m}$ ）を目指した東京大学原子力工学科の高輝度化Xバンド加速管の開発が進行中である。S-band（2.856 GHz）加速管に比較してX-band加速管（11.424 GHz）は波長が1/4となるため、加速

長が短くなりシステムの小型化が可能となる。すでに約10 keVの単色X線発生を確認した。現在、生成X線の強度増強のため、電子ビーム強度増のための電子銃の改良を実施しており、年度内のイメージング試験の実施を年度末まで目指すこととなる。

②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ラットの摘出拍動心を被写体として計測した。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。薬剤負荷前の血管内径より導管動脈 ($>200\ \mu\text{m}$)、小動脈 ($100\text{-}200\ \mu\text{m}$)、細動脈 ($50\text{-}100\ \mu\text{m}$) 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比較した。（図9）正常ラットでは ACh 刺激に対して微小血管は拡張した（図9上段）。一方糖尿病ラットでは ACh 刺激で微小血管は逆に収縮した（同図下段）。

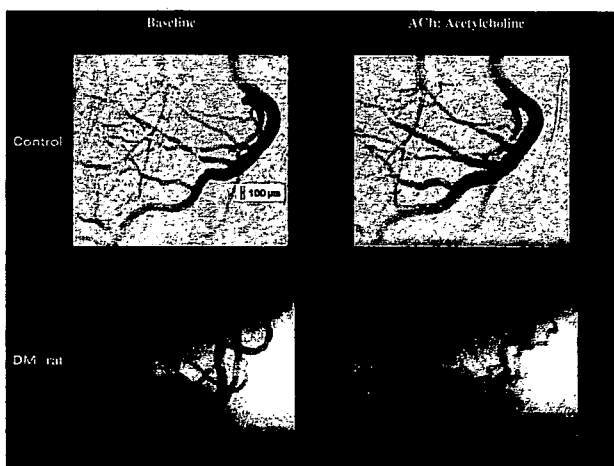


図9：ACh 刺激に対する冠微小血管の反応（上段：対照ラット、下段：糖尿病ラット）

Coronary vascular response in STZ-induced diabetic rats

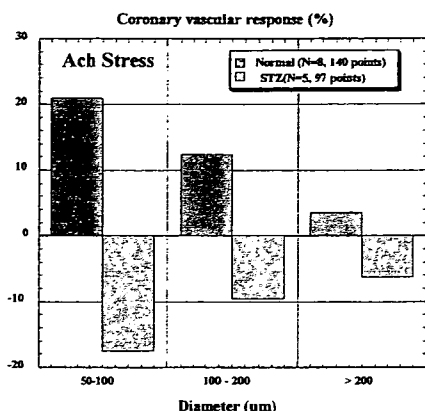


図 10 : 血管内径による血管反応性 (Ach 刺激) の差異

II. Xバンド加速管逆コンプトン散乱X線発生装置の開発とその評価

本年度は、全RF コンポーネントへの大電力投入と、電子ビーム加速試験、及び加速された電子ビームとレーザーパルスを用いた電子・レーザー衝突によるコンプトン散乱によるX線発生試験を実施した。

図11 にビームラインの全体図を、図12 にコンプトン散乱X線発生実験体系図を示す。

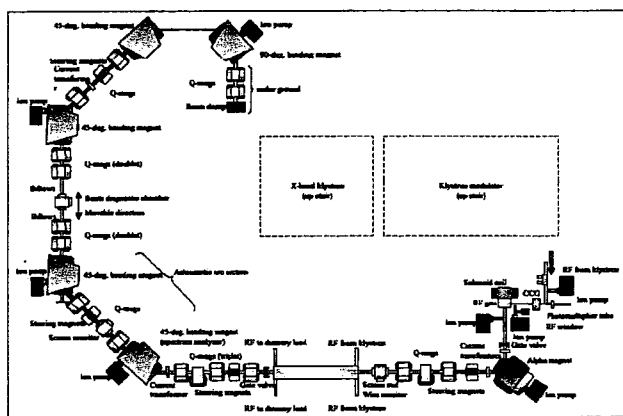


図11 : X-band ライナックビームライン

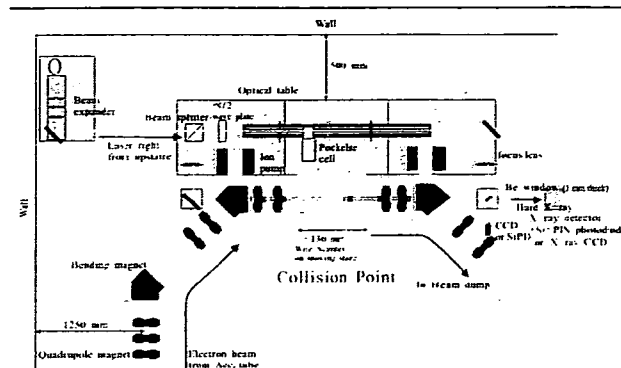


図12 : コンプトン散乱X線発生試験体系

電子加速のための加速管と高周波立体回路構築の際に、高周波合成回路(3 dB ハイブリッド)やダミロードにおいて、放電が頻発するなど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。加速管への大電力投入を達成後、熱陰極RF 電子銃において発生した電子ビームを加速管へ輸送し、電子ビーム加速試験を実施した。その結果、加速管下流の偏向電磁石の磁場と蛍光板により電子ビームのエネルギーを評価した結果、約22 MeV の電子加速が確認された。図13 に加速管下流偏向電磁石通過後の電子ビームプロファイルモニター (蛍光板) で観測された電子ビームプロファイルを示す。

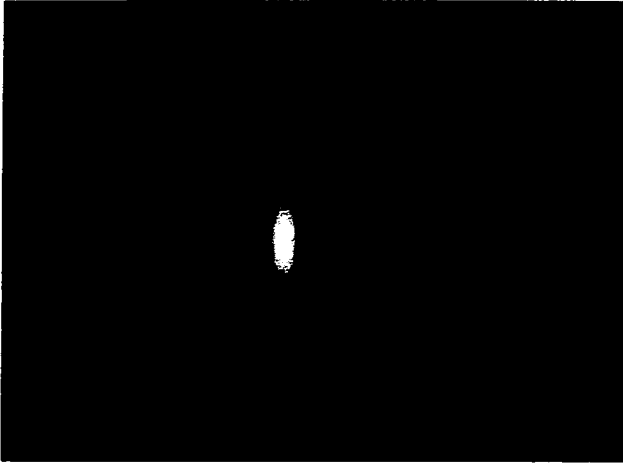


図13：偏向電磁石後のビームプロファイル（蛍光板による測定結果）

電子ビームの加速達成に引き続き、電子ビームをレーザーパルスとの衝突点へ輸送し、レーザーパルスとの衝突実験を実施した。レーザーパルスは地上階に設置した発信器により生成され、ライナックのある地下実験室へミラーにより輸送される。ビームサイズを調整する為の三枚のレンズ群からなるビームエキスパンダーを通過した後、ミラーにより電子ビーム軌道となる真空チャンバに導かれる。一方、電子ビームは加速管後にレーザーとの衝突点において色分散が最小となるよう、偏向電磁石と四極電磁石からなるアクロマティックアークを通過した後、レーザーパルスとの衝突点へ導かれる。電子・レーザーパルス衝突点には、電子・レーザー両ビームの空間的位置の調整を行うため、プロファイルモニターを設置している。図14に衝突点における電子・レーザーパルス両ビームのプロファイルを示す。このプロファイルモニター上で両者を一致させ、コンプトン散乱によるX線発生試験を行った。

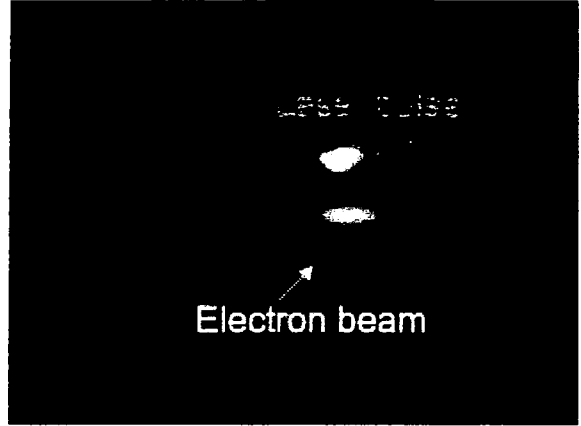


図14：衝突点における電子ビーム・レーザーパルスプロファイル

X線計測器には、光電子増倍管とCd:Te半導体検出器を用いた。レーザーパルスのON/OFFの際のシグナルを比較したところ、微弱ではあるが約10 keVにおいてコンプトン散乱由来のX線シグナルを取得した。しかしながら、その強度については非常に微弱である。

III. 位相コントラスト法を逆コンプトン散乱 X線源で実施するための基盤的研究

図15にファントム（プラスチック球）を用いた撮像結果を示す。X線源は30kV 63mAで運転した。X線タルボ・ロー干渉計はX線の中心波長0.07nmを想定してその幾何配置を決定した。X線格子にはサイズ6cm角（兵庫県立大学との共同研究により製作）を用いたが、マルチスリットの大きさに依存して視野は1cm×6cm程度であった。図15は露光時間1秒で計測した5枚のX線モアレ画像から縞走査法の原理に基づいて算出した微分位相像（屈折によってX線が曲げられた大きさの分布像）である。すなわち、トータル5秒の露光で取得したものである。



図15：X線タルボ・ロー干渉計で撮影したプラスチック球の微分位相像。大きい球の直径は8mm。

D. 考察

I. S バンド加速管逆コンプトン散乱 X 線装置による微小血管等撮影実験

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 20–200 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。

上記の目標を達成するための病院設置型 X 線源には焦点サイズが $50 \mu\text{m}$ 以下のものが要求される。焦点サイズが $50 \mu\text{m}$ 以下であれば、X 線源-被写体距離と被写体-検出器距離を 5 : 1 に設定すれば $10 \mu\text{m}$ の解像度を実現できる。本逆コンプトン散乱 X 線装置では焦点サイズが $30\text{--}40 \mu\text{m}$ であるので $6\text{--}8 \mu\text{m}$ の解像度が理論的には実現できる。ただし、高解像度撮影は画素あたりの光子数が減少するので高輝度 X 線源が必要となる。微小血管造影に応用するにはヨ

ード造影剤の検出に適した $33\text{--}40\text{keV}$ のエネルギー帯を有する疑似単色 X 線であることが望ましい。現行の S バンド加速管由来の逆コンプトン散乱 X 線のエネルギー帯は $33\text{--}40 \text{keV}$ であり理想的といえる。一方光子数は約 10^7photons/s であり、空間解像度 $<10 \mu\text{m}$ の撮影を実施するには不十分である。 10^{1-2} 倍ほど、X 線光子数を増加しなければ実時間の超高解像度撮影に応用することはできない。言い方をかえれば 10^2 倍程度の光子数の増加を実現できれば人体での超解像度微小血管造影解像度 ($<10 \mu\text{m}$; ただし、指先などの薄い被写体に限る) の実現に道を開く。逆コンプトン散乱 X 線の高輝度化に関して、産業技術総合研究所の S バンド加速管由来の X 線だけでなく、小型化 ($6\text{m} \times 5\text{m} \times 4\text{m}$) を併せて目指した東京大学原子力工学科の高輝度化 X バンド加速管の開発が進行中である。S-band (2.856GHz) 加速管に比較して X-band 加速管 (11.424GHz) は波長が $1/4$ となるため、加速長が短くなりさらなるシステムの小型化が可能となる。X バンド加速管の開発では、すでに約 10keV の単色 X 線発生を確認した。

II. X バンド加速管逆コンプトン散乱 X 線発生装置の開発とその評価

今年度の試験において、X-band ライナックシステム及びレーザーシステムの構築を行い、電子ビーム加速と、コンプトン散乱による X 線発生を達成した。X-band 熱陰極 RF 電子銃を用いたライナックシステムによる電子加速の達成と、コンプトン散乱による X 線発生の達成は世界初であり、病院レベルにおける小型コンプトン散乱 X 線源の実現に向けて、非常に重要な成果であると言える。しかしながら、今年度実施した実験では、発生 X 線のエネルギーは約 10keV でありその強度も微弱である。十分な X 線強度が得られていない原因として、電子銃から発生する電子ビームエネルギースペクトルが設計通り得られていない事が判明し、熱陰極同軸部のタンダステンスプリングの電界による溶断が確認された。こ

の現象は空洞を小さく設計している X-band 特有の課題点であり、安定な電子発生のためには避けられない問題である。タングステンスプリングの線径を太くする事で、遮蔽電流による熱の発生は抑える事は可能であるが、熱陰極の熱がスプリングにより拡散されるため、スプリングの設置位置の最適化と実験を現在行っている。また、同軸部の RF 遮蔽にスプリングを用いない抜本的な方式として、同軸部の RF を吸収するチョーク構造の検討・製作を進めている。現在までのところ、チョーク構造により電界が 10^{-6} 以下にまで吸収される最適構造を設計・製作を進めており、チョーク構造を用いた電子銃の試験を年度末までに実施する計画である。

III 位相コントラスト法を逆コンプトン散乱 X 線源で実施するための基盤的研究

マイクロフォーカス X 線源を用いて図 15 と同様の観察を行うと数十分の時間を要していたところ、X 線タルボ・ロー干渉計を用いることによりおよそ百分の一の露光時間が実現でき、十分に実用性の議論ができる領域に入った。

マルチスリットの有効面積を大きくすることが X 線タルボ・ロー干渉計の撮影視野を広げるために急務である。今回は簡単な試作によるマルチスリットを用いたので、この点は容易に改善できるであろう。実際の被写体に対してどのような構造描出能があるかについても今後検討を深める必要がある。

E. 結論

I. 逆コンプトン散乱 X 線を線源として空間解像度 $75 \mu\text{m}$ の微小血管撮影が可能であることを確認した。今後の課題として 10^2 倍程度の光子数の増加を実現できる X 線発生装置が必要となる。これにより、放射光の代替 X 線源として人体での超解像度微小血管造影 ($<10 \mu\text{m}$) の実現に道が開かれる。

II. X バンド加速管逆コンプトン散乱 X 線発生装置の開発とその評価

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おり、そのシステム構築と性能評価を行ってきた。今年度においては、X-band 加速管による電子ビーム加速の達成と、電子ビーム・レーザーパルスの衝突によるコンプトン散乱 X 線発生試験を行い、約 10 keV の X 線シグナルを取得した。更なる X 線の強度増強のため、電子銃による安定な電子ビーム発生を実現するために、熱陰極同軸の RF 遮断構造に、スプリングの最適化及び新型のチョーク構造の適用を行った。

本研究で示した X-band 熱陰極 RF 電子銃と X-band 加速管からなる小型加速器による電子加速の達成と、これを用いたコンプトン散乱による X 線発生の達成は、病院レベルでのコンプトン散乱 X 線源の実現に向けて、非常に重要且つ大きな成果であると言える。

III. 位相コントラスト法を逆コンプトン散乱 X 線源で実施するための基盤整備

X 線タルボ・ロー干渉計を構築し、病院における一般的な X 線源を用いて秒オーダーでの撮像が可能であった。逆コンプトン散乱 X 線源を用いた実験も準備が整い次第早急に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. Beppu K, Kaneko Y, Kadokawa J, Mori H, Nishikawa T: Synthesis of Sugar-Polysiloxane Hybrids Having Rigid Main-Chains and Formation of their Nano Aggregates. *Polymer Journal*. 39 (10): 1065-1070, 2007.
2. 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.
3. 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*. 102(3): 209-216, 2007.
4. Igarashi T, Araki S, Mori H, Takeda S: Crystal structures of catrocollastatin/VAP2B reveal a dynamic, modular architecture of ADAM/adamalysin/reprolysin family proteins. *FEBS Lett*. 581(13): 2416-2422, 2007.
5. Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M: Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol*. 102(2): 622-627, 2007.
6. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M: Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 293(4): H2516-2522, 2007.
7. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M: Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. *Auton Neurosci*. 137(1-2): 44-50, 2007.
8. Kuroko Y, Yamazaki T, Tokunaga N, Akiyama T, Kitagawa H, Ishino K, Sano S, Mori H: Cardiac epinephrine synthesis and ischemia-induced myocardial epinephrine release. *Cardiovasc Res*. 74(3): 438-444, 2007.
9. 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. *Am J Neuroradiol*. 28(5): 953-957, 2007.
10. Sagae M, Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J, Ido H: Intense clean characteristic flash x-ray irradiation from an evaporating molybdenum diode. *Opt Eng*. 46(026502): 1-7, 2007.
11. Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Ichimaru T, Takahashi K, Sato S, Takayama K: Novel monochromatic x-ray generators and their applications to high-speed radiography (6279). *SPIE*. 627906(1-12), 2007.
12. Sato E, Sagae M, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Ichimaru T, Takayama K: High-sensitive radiography system utilizing a pulse x-ray generator and a night-vision CCD camera (MLX). *SPIE*. 6279(627941): 1-6, 2007.
13. Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawakami H,

- Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Takayama K, Onagawa J: K-edge magnification digital angiography using a 100 μ m-focus tungsten tube. *Opt Eng.* 46(026503): 1-6, 2007.
14. Sukmawan R, Yada T, Toyota E, Neishi Y, Kume T, Shinozaki Y, Mori H, Ogasawara Y, Kajiya F, Yoshida K: Edoxone preserves coronary microvascular endothelial function after ischemia/reperfusion on the beating canine heart in vivo. *J Pharmacol Sci.* 104(4): 341-348, 2007.
 15. Takeda S, Igarashi T, Mori H: Crystal structure of RVV-X: An example of evolutionary gain of specificity by ADAM proteinases. *FEBS Lett.* 581(30): 5859-5864, 2007.
 16. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: Important role of endogenous hydrogen peroxide in pacing-induced metabolic coronary vasodilation in dogs in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 50(13): 1272-1278, 2007.
 17. Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M: Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings. *Acta Physiol (Oxf).* 191(4): 275-284, 2007.
 18. Obata H, Sakai Y, Ohnishi S, Takeshita S, Mori H, Kodama M, Kangawa K, Aizawa Y, Nagaya N: Single injection of a sustained-release prostacyclin analog improves pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 177(2): 195-201, 2008.
 19. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: Role of Cu,Zn-SOD in the synthesis of endogenous vasodilator hydrogen peroxide during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 294(1): H441-448, 2008.
 20. Morita M, Ohkawa M, Miyazaki S, Ishimaru T, Umetani K, Suzuki K: Simultaneous observation of superficial cortical and intracerebral microvessels in vivo during reperfusion after transient forebrain ischemia in rats using synchrotron radiation. *Brain Res.* 1158: 116-122, 2007.
 21. Umetani K, Kidoguchi K, Morishita A, Oizumi XS, Tamaki M, Yamashita H, Sakurai T, Kondoh T: In vivo cerebral artery microangiography in rat and mouse using synchrotron radiation imaging system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 1: 3926-3929, 2007.
 22. Umetani K, Kobatake M, Yamamoto A, Yamashita T, Imai S: Microscopic x-ray imaging system for biomedical applications using synchrotron radiation. *SPIE.* 6501(650112): 1-7, 2007.
 23. Schwenke DO, Pearson JT, Kangawa K, Umetani K, Shirai M: Changes in macrovessel pulmonary blood flow distribution following chronic hypoxia - assessed using synchrotron radiation microangiography. *J Appl Physiol.* 104: 88-96, 2008.
 24. Iwasaki H, Fukushima K, Kawamoto A, Umetani K, Oyamada A, Hayashi S, Matsumoto T, Ishikawa M, Shibata T,

- Nishimura H, Hirai H, Mifune Y, Horii M, Sugimura K, Suehiro S, Asahara T: Synchrotron radiation coronary microangiography for morphometric and physiological evaluation of myocardial neovascularization induced by endothelial progenitor cell transplantation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27(6): 1326-1333, 2007.
25. Nogami M, Nakamoto Y, Sakamoto S, Fukushima K, Okada T, Saga T, Higashi T, Senda M, Matsui T, Sugimura K: Diagnostic performance of CT, PET, side-by-side, and fused image interpretations for restaging of non-Hodgkin lymphoma. *Ann Nucl Med.* 21(4): 189-196, 2007.
26. 石田良雄, 福島和人, 木曾啓祐, 佐合正義, 三宅義徳: FDG-PET の臨床—循環器. *臨床画像.* 23(11): 76-91, 2007.
27. 石田良雄, 木曾啓祐, 福島和人, 西村圭弘: [心筋機能評価] 心筋イメージング法を用いた心機能評価. *Clinical Engineering.* 18(9): 960-966, 2007.
28. 飯田秀博, 渡部浩司, 赤松哲哉, 中澤真弓, 松原佳亮, 竹内朝子, 岩田倫明, 林拓也, 横田千晶, 福島和人, 福本真司: SPECT を使った脳機能画像の定量化と標準化【脳虚血と SPECT/PET】. *脳神経外科ジャーナル.* 16(10): 742-752, 2007.
- approach cardiovascular disease (Invited Lecture) ", 13th World Congress on Heart Disease, Vancouver, Canada, 2007.7.
3. Mori H, Nagaya N, Miyahara Y, Fujii T: "Two cell therapies to treat myocardial infarction in rats (一般演題) ", World Congress of the ISHR, Bologna, Italy, 2007.6.
4. Nagaya N, Ohgushi H, Shimizu W, Yamagishi M, Noguchi T, Noda T, Doi K, Ishida Y, Ohnishi S, Kitakaze M, Nakatani T, Mori H, Kamakura S, Kangawa K, Miyatake K, Tomoike H, Kitamura S: "Clinical trial of autologous bone marrow esenchymal stem cell transplantation for severe chronic heart failure", American Heart Association, Orland, Florida, 2007.11.
5. Nishiura N, Mori H: "ポスター : The modification of the measuring system in small animal isolated papillary muscle (II)", 第 84 回日本生理学会大会, 大阪, 2007.3.
6. Yada T, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: "一般演題 : Role of endogenous hydrogen peroxide in tachypacing-induced metabolic coronary vasodilatation in canine coronary microcirculation in vivo", 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会, 兵庫・神戸, 2007.3.
7. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: "Protective role of hydrogen peroxide and erythropoietin during acute coronary occlusion/Reperfusion in native coronary collateral circulation in dogs in vivo", American Heart Association, Orland, Florida, 2007.11.
8. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y,

【学会発表】

1. Kuroko Y, Yamazaki T, Tokunaga N, Akiyama T, Ishino K, Sano S, Mori H: "ポスター : Cariporide reduces myocardial norepinephrine efflux and myoglobin release evoked by ischemia and reperfusion", 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会, 兵庫・神戸, 2007.3.
2. Mori H: "Structural biological approach to

Kajiya F: "Crucial role of Cu/Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo", American Heart Association, Orland, Florida, 2007.11.

9. Yada T, Shimokawa H, Morikawa K, Takaki A, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F: "一般演題: Role of Cu,Zn-SOD in the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo", 第71回日本循環器学会総会・学術集会, 兵庫・神戸, 2007.3.

G. 研究発表 (上坂 充)

【原著】

1. 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. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. Section B(261): 52-55, 2007.
2. 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(261): 867-870, 2007.

【学会発表】

1. 坂本文人, 上坂充, 土橋克広, 孟徳, 山本智彦, 夏井拓也, 浦川順治, 肥後寿泰, 明本光生, 栄久晴, 酒井康雄, 金子七三雄, 石田大典, 野瀬

裕之: "東大逆コンプトン散乱準単色 X 線源における X-band 電子ライナック電子ビーム試験", 日本物理学会 2007 年秋季大会, 北海道大学, 2007 年 9 月.

2. Sakamoto F, Uesaka M, Yamamoto T, Natsui T, Taniguchi Y, Sakae H, Ishida D, Nose H, Kaneko N, Sakai H, Higo T, Akemoto M, Urakawa J, Yamamoto M: "Beam generation and acceleration experiments of X-band linac and monochromatic keV X-ray source of the University of Tokyo", 22nd Particle Accelerator Conference, Albuquerque, New Mexico(USA), 2007.6.
3. Sakamoto F, Uesaka M, Yamamoto T, Natsui T, Taniguchi Y, Urakawa J, Higo T, Akemoto M, Sakae H, Yamamoto M: "東大逆コンプトン散乱準単色 X 線源における X-band 電子ライナックビーム加速試験", 第4回日本加速器学会, 和光(埼玉), 2007 年 8 月.

G. 研究発表 (百生 敦)

【原著】

- ・ Shinohara M, Yamashita T, Tawa H, Takeda M, Sasaki N, Takaya T, Toh R, Takeuchi A, Ohigashi T, Shinohara K, Kawashima S, Yokoyama M, Hirata KI, Momose A: Atherosclerotic Plaque Imaging using Phase-contrast X-ray Computed Tomography. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007.

【解説】

1. 百生敦: 光のコヒーレンスを使う (解説). 放射光. 20: 43-49, 2007.
2. 百生敦: 医用画像分野における X 線位相イメージングの期待 (解説). 応用物理. 76: 363-368, 2007.

【学会発表】

1. Momose A, Takeda Y, Shinohara M, Wan K, Yashiro W, Noda D, Hattori T: "ull-body phase tomography of a mouse by X-ray Talbot interferometry", 9th International Conference on Biology and Synchrotron Radiation, Manchester, UK, 2007.8.13-17.
2. Momose A, Takeda Y, Yashiro W, Noda D, Hattori T: "X-ray Talbot interferometer consisting of two transmission X-ray gratings for X-ray phase imaging", International 21st Century COE Symposium 2007 on Atomistic Fabrication Technology, Osaka, 2007.10.15-17.
3. Momose A: "X-ray phase imaging with gratings (tentative)", 2nd international symposium on X-ray phase contrast imaging, China, 2008.3.24-28.
4. 百生敦: "タルボ型干渉計を用いたイメージング", PF研究会・ERL研究会「コンパクトERLが拓く世界」, つくば, 2007.7.9.
5. 百生敦: "X線位相イメージングの現状", 日本物理学会, 札幌, 2007.9.22.
6. 百生敦, 矢代航, 武田佳彦, Wan K, 野田大二, 服部正: "X線タルボ干渉計を用いた位相イメージング装置開発", 日本医学物理学会, 新潟, 2007.9.29.
7. 百生敦: "X線Talbot干渉計による位相イメージング", 第9回X線結像光学シンポジウム, 名古屋, 2007.11.3.
8. 百生敦: "X線位相コントラスト撮像法", 埼玉医科大学卒業後教育委員会講演学術集会, 埼玉, 2007.11.13.
9. 百生敦: "X線イメージングに必要な干渉性", 物性研短期研究会, 柏, 2007.11.27.
10. 百生敦: "レーザー逆コンプトン散乱X線源によるX線イメージングへの応用", 日本放射光学会, 滋賀, 2008.1.14.
11. 百生敦, 武田佳彦, 矢代航: "X線Talbot干渉計による位相イメージングの感度", 日本放射光学会, 滋賀, 2008.1.14.
12. 百生敦, 武田佳彦, 矢代航, 篠原正和, 野田大二, 服部正: "大視野X線Talbot干渉計によるマウスの位相トモグラフィ", 日本放射光学会, 滋賀, 2008.1.14.
13. 武田佳彦, 高倉樹, 矢代航, 竹内晃久, 鈴木芳生, 百生敦: "X線タルボ干渉計を用いた位相コントラストX線結像顕微鏡によるポリマーブレンド相分離構造の観察", 日本放射光学会, 滋賀, 2008.1.14.
14. 百生敦: "X線Talbot干渉計の実用化に向けて", PF研究会「X線位相利用計測の将来展望」, つくば, 2008.1.18.
15. 百生敦: "極限コヒーレント光で狙うイメージング技術", 極限コヒーレントワークショップ, 本郷, 2008.3.4.
16. 百生敦, 武田佳彦, 矢代航, 野田大二, 服部正: "Talbot干渉計用10cm角格子の評価", PFシンポジウム, つくば, 2008.3.19.
17. 百生敦, 武田佳彦, 矢代航, 万克樹, 野田大二, 服部正: "X線透過格子を用いた位相イメージング装置開発", 応用物理学会, 千葉, 2008.3.28.
18. 武田佳彦, 高倉樹, 芳生 鈴, 竹内晃久, 百生敦: "微分位相X線結像顕微鏡を利用したポリマーブレンド相分離構造の観察", 応用物理学会, 千葉, 2008.3.28.

H. 知的財産権の出願・登録

【盛 英三】

特願 2007-123841: 血管内皮型一酸化窒素合成酵素活性化剤、及び一酸化窒素欠乏に起因疾病の予防または治療剤

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究（身体機能解析・補助・代替機器開発研究）
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：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、血管造影や、位相コントラストなど、医学利用に関連する有用性が明らかになってきた。本分担研究の目的は病院に設置できる規模に小型化した単色硬X線の発生装置（逆コンプトン散乱X線源）が放射光の代替として使用可能かどうかを検証するものである。本年度は、I. Sバンド加速管を使用した逆コンプトン散乱X線装置による微小血管撮影を実施し、II. 放射光微小血管造影法の代替として利用できるかどうかを検証した。

研究協力者：

福山直人（東海大学医学部生理学、准教授）
佐藤英一（岩手医科大学教養部、教授）
山田家和勝（産業技術総合研究所計測フロンティア
一研究部門、副研究部門長）
梅谷啓二（高輝度光科学研究センター、主幹研究員）
福島和人（国立循環器病センター、医員）

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Sバンド加速管逆コンプトン散乱X線装置をX線源として用いた実験を実施した。昨年度に実施したシンクロトン放射光を用いた実験撮影結果と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

I. 逆コンプトン散乱X線源を用いた撮影実験：

産業技術総合研究所が開発したSバンド加速方式逆コンプトン散乱X線源を用いて撮影実験を実施した。電子ビームとレーザーを衝突させることにより、単色性（33-40KeV, $\Delta E/E$: 3~5%）と小焦点性（30~40 μ m）において優れたX線を得た。30~40 μ mの焦点サイズであればX線源・被写体・撮像系の空間配置により<10 μ mの超高解像度撮影への応用が可能となり、33-40KeVのエネルギー帯のX線は微量ヨードの検出を可能にすることから、本X線源は超高精細微小血管造影に適すると考えられた。血管床にヨード含有マイクロスフェア（直径15 μ m）を充填した家兎の耳、ビーグル犬の心臓、解像度チャート等を被写体として、撮像系としてX線I. I. +超感度ハイビジョンカメラ、冷却CCDカメラ（解像度：80 μ m）、イメージングプレート（解像度：87.5 μ m）を使用してレーザー逆コンプトン散乱X線源の性能を評価した（図1）。

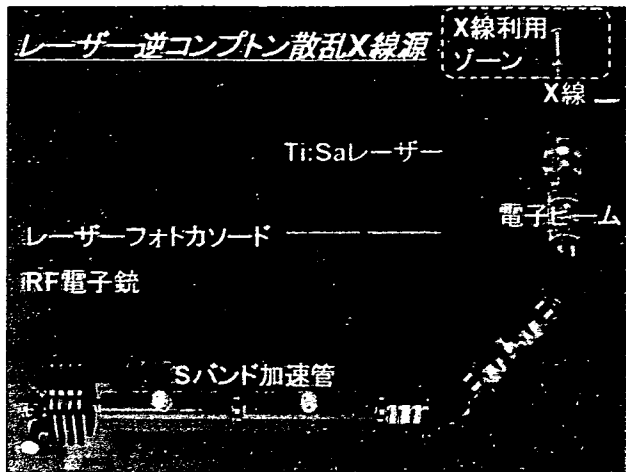


図1：Sバンド加速方式逆コンプトンX線源

II. 放射光微小血管造影法による撮影結果 (H18年度実施) との比較:

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線による像を下述の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。

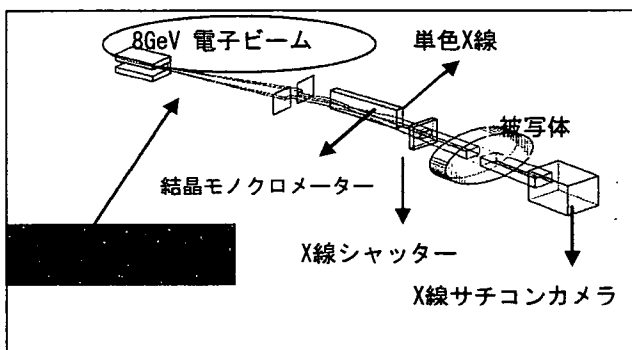


図2：放射光微小血管造影法の構成ならびに仕様

撮像システムにはX線直接変換型撮像管を使用した。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。この撮像システムでは高解像度撮像の場合、1画素約 $5\mu\text{m}$ の撮像が可能である。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小血管の造影などの目的に合致する。

撮像対象には糖尿病ラット、高血圧ラットの摘出拍動心を用いた。

C. 研究結果

1. 逆コンプトン散乱X線源を用いた撮影実験:

高感度撮像系 (X線I. I. +超感度ハイビジョンカメラ) では世界で初めてレーザー逆コンプトン散乱由来の単色X線源による実時間撮影を確認した (図3)。高解像度イメージプレートを用いた蓄積モード撮影では $75\mu\text{m}$ の識別能を確認した (図4)。

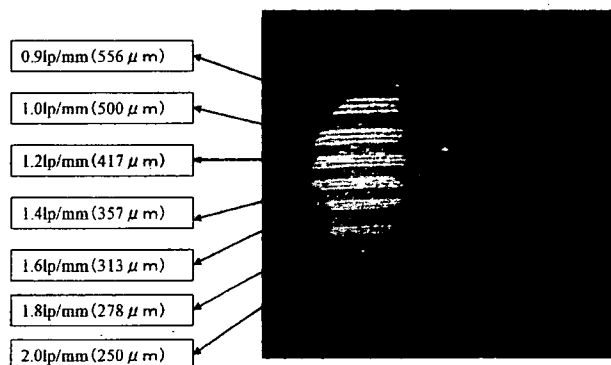


図3：X線I. I. と超感度ハイビジョンカメラを用いた撮影実験

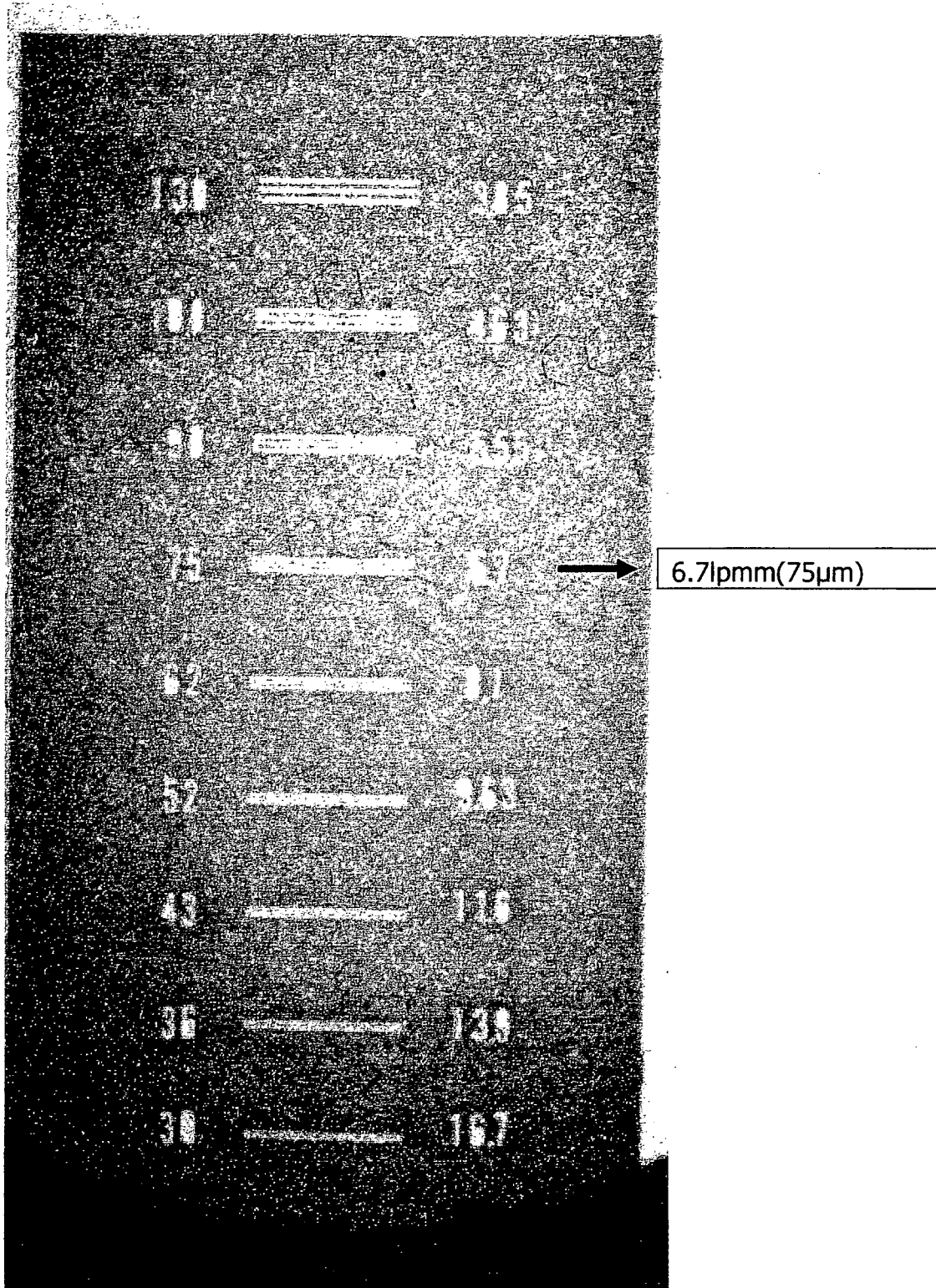


図4：解像度チャート（高解像度タイプ）