

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390336

研究課題名（和文） 主要臓器の血流予備能の臨床評価を目指す高輝度擬似単色X線微小血管造影法

研究課題名（英文） Development of a rotating cerium-anode-equipped microangiographic system to visualize small arteries in major organs in clinical settings.

研究代表者

盛 英三 (MORI HIDEZO)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：90146598

研究成果の概要（和文）：

微小血管床の血流制御能(血流予備能)は脳・心臓・腎臓などの主要臓器の循環障害の評価に重要である。しかし、臨床現場で血流予備能に障害を有する血管床を直接評価する手段が無かった。従来の血管造影の観察対象の下限は内径0.5-1.0mmの動脈で、空間解像度は200 μ m程度であったからである。高輝度化回転セリウム陽極X線発生装置を含む微小血管造影システムを研究・開発して、臨床応用へ向けた道筋を確立した。

研究成果の概要（英文）：

Conventional angiography can not visualize arterioles with a diameter range of 20-200 μ m. In other words the conventional system is not appropriate to evaluate pathophysiology of intramural small coronary arteries and/or cerebaral perforating arterie (diameter of 50-300 μ m) in clinical settings. In the present study, we developed a rotating cerium-anode- and a high-heat unit (5MHU) equipped-in-hospital microangiographic system and confirmed its performances in animal experiments.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2009年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：循環器内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線・X線・粒子線、循環器・高血圧、脳神経疾患、移植・再生医療

1. 研究開始当初の背景

微小血管床の血流制御能(血流予備能)は脳・心臓・腎臓などの主要臓器の循環障害の評価に重要である。しかし、臨床現場で血流予備能に障害を有する血管床を直接評価する手段が無かった。従来の血管造影の観察対象の下限は内径0.5-1.0mmの動脈で、空間解像度は200 μ m程度であったからである。血流予備能を評価するためには内径50-500 μ mの小動脈および細動脈の一部(微

小血管)を観察対象とする必要があり、10-50 μ mの空間解像度を有する撮影システムが求められる。微小血管の描出には微量ヨード(K吸収端33.2KeV)を高効率で検出できる33-40Kevのエネルギー帯のX線を多く含む(擬似)単色X線が有効である。従来のX線は10-80KeVの白色X線であり、微量ヨード検出能が低いので微小血管の検出には不向きである。

2. 研究の目的

本研究申請では、(1)臨床応用に向けた今後の課題として体厚20cm以上の成人の頭、胸、腹部を被写体として、20秒程度の連続撮影が可能に高輝度化した装置を開発する。このために発生装置の熱容量を5MHUまで高め、高輝度化に対応した回転セリウム陽極を実現する。(2)この擬似単色X線源と空間解像度25 - 50 μm の高精細検出装置を組み合わせた造影システムを実現する。(3)この高輝度化擬似単色X線微小血管造影装置を用いて、脳梗塞等を作成した大動物の微小血管予備能を評価する。

3. 研究の方法

高熱容量化した回転セリウム陽極X線発生装置を擬似単色X線源とする微小血管造影装置の研究・開発を行う。そして大動物脳血管予備能障害モデルでその有用性を検証する。

(1)高熱容量化回転セリウム陽極X線発生装置の研究・開発：本研究目的の達成に必要な高熱容量化回転セリウム陽極X線発生装置の性能は、熱容量5MHU、X線スペクトル半値幅24-42keV、焦点サイズ800-1000 μm で、80kV \times 100mA \times 20secの撮影を実現できる性能を有するX線源である。セリウムのK α 特性X線のエネルギーは34.6KeVなので、本計画で求められている擬似単色X線のスペクトル(半値幅24-42keV)を実現するのに適している(Sato et al, JJAP vol. 44(1A): 446-449)。しかし、セリウムは大気中で酸化し易く、陽極表面の酸化膜の形成が電子ビームの衝突によるX線発生効率を阻害する要因となり、これを回避するための方策が必要となる。①真空下にX線管球の陽極表面にセリウムを溶着することでセリウムの酸化を防ぐ。②陽極回転陽極の形状に仕上げる。セリウムは易酸化性に加えて融点が高いという回転陽極の材料としては不適当な性質を有するからである。この問題を克服するためにできる限り高速で陽極を回転させてセリウム表面の温度上昇を回避することで陽極の融解を抑える。③ガラス外囲器で囲まれたX線管に陽極を組み込む際にガラスを融かして成型する工程があり、ここでも高温の大気に接する事で酸化が促進される可能性がある。不活性ガスを流してセリウムを冷却しつつガラスを熔融することで酸化を防止する。

(2)X線検出器の開発：X線検出器には、高解像度CMOS-フラットパネルディスプレイを用いる(浜松ホトニクス社)。この検出器

は50 μm のピクセルサイズ、12cm \times 12cmの有効検面積と8フレーム/秒のフレームレートを有する。

(3)大動物血流予備能障害モデルの作成：

①摘出臓器を用いた微小血管造影ファントムの撮影：ビーグル犬2頭を用いる。1頭では左冠動脈前下行枝に選択的にカニューレーションを行い、直径15 μm のヨード含有マイクロスフェア 5×10^8 個により同枝とその末梢の冠動脈を充填する。この心臓を摘出後、ホルマリンで1週間固定してヨード造影剤が冠動脈床に滞留した心微小血管ファントムを作成する。同様に中大脳動脈に15 μm のヨード含有マイクロスフェアを充填した脳微小血管ファントムを作成する。これを被写体として微小血管造影装置による撮影実験を行う。摘出臓器を20センチ厚さの亚克力板を通じて撮影することで体厚20センチの成人の脳および心臓の撮影条件に近似させた撮影も併せて行う。

②大動物における脳血流予備能の微小血管造影による評価：雑種成犬5頭(体重25kg)を用いて脳血流予備能障害モデルを作成する。脳血流予備能障害の作成には大量(局所血流量計測量の20倍量、体重1kgあたり 8×10^5 個)のマイクロスフェア(直径15 μm)を麻酔、呼吸管理下で片側の内頸動脈に注入する。このマイクロスフェアは毛細血管直前の細動脈(直径15 μm)を局所的に閉塞する。閉塞された細動脈数の増加につれて当該血管床の血流予備能が次第に低下する。微小血管部分閉塞前後での安静時および血管拡張負荷時(CO₂)脳微小血管造影を繰り返す。

4. 研究成果

(1)高熱容量化回転セリウム陽極X線発生装置の研究・開発

高熱容量化回転セリウム陽極X線発生装置を完成させ、テスト撮影で有効性を検証した。負荷試験(短時間高電流曝射試験、低電流長時間曝射試験)、焦点撮影、フィラメント電流-フィラメント電圧特性、フィラメント電流-フィラメント電圧特性、フィラメント電流-管電流特性を検討してX線発生装置の機能を評価した。X線検出器には、高解像度CMOS-フラットパネルディスプレイ(浜松ホトニクス)を用いた。この検出器は50 μm のピクセルサイズを有する。

この微小血管造影システムを用いて37%ヨード含有マイクロスフェアを犬の左冠動脈前下行枝に充填した冠動脈ファントム、犬の中大脳動脈に同マイクロスフェアを充

填した脳動脈ファントムを被写体として撮影実験を行った。成人の体厚に匹敵する20センチの亚克力板の背後に置いた冠動脈ファントムの撮影では、心外膜面上の冠動脈枝から分岐する心筋貫通枝本管およびその2-3分枝まで(直径50-200 μ m)を観察することができた。亚克力板を通さずに直接冠動脈ファントムを撮影した場合と比べても、造影剤のコントラストが多少劣化する事以外には観察可能な心筋貫通枝の分枝に差異は認められなかった。脳動脈ファントムを被写体として撮影実験では中大脳動脈から分岐する脳穿通枝の観察が可能であった。

(2)大動物脳血流予備能障害モデルの作成
糖尿病ラットで脳微小血流障害モデルを作成した。放射光微小血管造影法により、糖尿病ラットでは正常ラットと比較して脳穿通枝が狭小化する、重症例では中大脳動脈の血流が途絶することを確認した。また、シロスタゾール投与を行った糖尿病ラットでは上記の脳血流障害がほとんど観察されないことも確認した。本微小血管造影装置で大動物を対象とした同様の観察を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

- (1) Shizuma T, Nagano M, Fujii A, Mori H, Fukuyama N.: Therapeutic effects of four molecular-weight fractions of Kurozu against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis: Turk. J. Gastroenterol (査読あり)
- (2) Shizuma T, Ishiwata K, Nagano M, Mori H, Fukuyama N: Protective effects of fermented rice vinegar sediment (Kurozu moromimatsu) in a diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma animal model: J. Clin. Biochem. Nutr. (査読あり)
- (3) Toru Shizuma; Kazuo Ishiwata; Masanobu Nagano; Hidezo Mori; Naoto Fukuyama: Protective effects of Kurozu and Kurozu moromimatsu on dextran sulfate sodium - induced experimental colitis: Dig. Dis. Sci. (査読あり)
- (4) Akihiro Osawa, Manabu Watanabe,

Eiichi Sato, Hiroshi Matsukiyo, Toshiyuki Enomoto, Jiro Nagao, Purkhet Abderyim, Katsuo Aizawa, Etsuro Tanaka, Hidezo Mori, Toshiaki Kawai, Akira Ogawa, Kiyomi Takahashi, Shigehiro Sato, and Jun Onagawa: Magnification Embossed Radiography Utilizing Image-Shifting Subtraction Program: Jpn J Appl Phys. 2010; 49: 037001-7 (査読あり)

- (5) Hiroshi Matsukiyo, Manabu Watanabe, Eiichi Sato, Akihiro Osawa, Toshiyuki Enomoto, Jiro Nagao, Purkhet Abderyim, Katsuo Aizawa, Keitaro Hitomi, Etsuro Tanaka, Hidezo Mori, Toshiaki Kawai, Akira Ogawa, Kiyomi Takahashi, Shigehiro Sato, and Jun Onagawa: Energy-Discriminating Gadolinium K-Edge X-ray Computed Tomography System: Jpn J Appl Phys. 2010; 49: 027001-6 (査読あり)
- (6) M. Amino, K. Yoshioka, D. Fujibayashi, T. Hashida, Y. Furusawa, W. Zareba, Y. Ikari, E. Tanaka, H. Mori, S. Inokuchi, I. Kodama, and T. Tanabe: Year-long upregulation of connexin43 in rabbit hearts by heavy ion irradiation: Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010; 298: H1014-H1021 (査読あり)
- (7) K. Yamada, R. Kuroda, H. Toyakawa, H. Ikeura-Sekiguchi, M. Yasumoto, M. Koike, F. Sakai, K. Mori, H. Mori, N. Fukuyama, E. Sato: A trial for fine and low-dose imaging of biological specimens using quasi-monochromatic laser-Compton X-rays: Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. 2009; A 608: S7-S10 (査読あり)
- (8) T. Nishikawa, N. Iwakiri, Y. Kaneko, A. Taguchi, K. Fukushima, H. Mori, N. Morone, J. Kadokawa: Nitric Oxide Release in Human Aortic Endothelial Cells Mediated by Delivery of Amphiphilic Polysiloxane Nanoparticles to Caveolae: Biomacromolecules. 2009; 10: 2074-2085 (査読あり)
- (9) A. Osawa, M. Watanabe, E. Sato, H. Matsukiyo, T. Enomoto, J. Nagao, P. Abderyim, K. Aizawa, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Ehara, S. Sato, A. Ogawa, J. Onagawa: Embossed

- radiography utilizing energy subtraction: Radiol Phys Technol. 2009; 2: 77-86 (査読あり)
- (10) H. Matsukiyo, M. Watanabe, E. Sato, A. Osawa, T. Enomoto, J. Nagao, P. Abderyim, K. Aizawa, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, S. Ehara, S. Sato, A. Ogawa, J. Onagawa: X-ray fluorescence camera for imaging of iodine media in vivo: Radiol Phys Technol. 2009; 2: 46-53 (査読あり)
- (11) M. Nakagawa, S. Hori, T. Adachi, K. Miyazaki, S. Inoue, M. Suzuki, H. Mori, H. Nakazawa, N. Aikawa, S. Ogawa : Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels prevent extension of myocardial ischemia to subepicardium during hemorrhagic shock: Shock. 2008; Volume. 30(2) August: 178-183 (査読あり)
- (12) Y. Sato, E. Sato, S. Ehara, T. Enomoto, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, A. Ogawa, S. Sato, J. Onagawa: Magnification K-Edge Angiography Utilizing 100- μ m-Focus Tungsten Tube and Gadolinium-Based Contrast Media: Jpn. J. Appl. Phys. 2008; 47(6): 4772-4776 (査読あり)
- (13) E. Sato, H. Obara, T. Enomoto, E. Tanaka, H. Mori, T. Kawai, T. Ichimaru, A. Ogawa, S. Sato, K. Takayama, J. Onagawa: X-ray Spectra from a Brass-target Plasma Triode: Jpn. J. Med. Phys. 2008; Vol. 27. No. 4: 163-171 (査読あり)
- (14) F. Ishikura, K. Otani, H. Kayano, T. Toshida, A. Iwata, T. Asanuma, M. Kitakaze, Y. Shinozaki, H. Mori, S. Beppu: Quantitative Assessment of Microcollateral Recruitment During Coronary Occlusion Using Real-time Intravenous Myocardial Contrast Echocardiography: J Am Soc Echocardiogr. 2008 Feb; 21(2): 139-45 (査読あり)
- (15) T. Yada, H. Shimokawa, K. Morikawa, A. Takaki, Y. Shinozaki, H. Mori, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya: 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. Jan 2008; 294: H441-H448 (査読あり)
- (16) H. Obata, Y. Sakai, S. Ohnishi, S. Takeshita, H. Mori, M. Kodama K. Kangawa, Y. Aizawa, N. Nagaya: Single Injection of a Sustained-release Prostacyclin Analog Improves Pulmonary Hypertension in Rats. : Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 195-201 (査読あり)
- [学会発表] (計 17 件)
- (1) 福山直人、盛英三: グループホームにおける介護法の効果に関する後ろ向き研究: 第 52 回日本老年医学会学術集会. 2010 (査読あり)
- (2) 福山直人、盛英三: 訪問診療の有効性に関する研究: 第 52 回日本老年医学会学術集会. 2010 (査読あり)
- (3) 福山直人、盛英三: 糖尿病早期微小血管障害の検出を目指した放射光指尖細動脈造影法: 第 52 回日本老年医学会学術集会. 2010 (査読あり)
- (4) H. Mori, N. Fukuyama, Y. Ikeya, T. Fujii, T. Tanabe, K. Hanayama, K. Kimura, M. Hosoya: A creative care approach to the elderly with cognitive impairment in a group home in japan: 25th International Conference of Alzheimer's Disease International, 10-13 March 2010, Thessaloniki, Macedonia - Greece (査読あり)
- (5) H. Mori, T. Fujii, N. Fukuyama, Y. Ikeya, Y. Shinozaki, K. Fukushima, K. Umetani, T. Tanabe: Fingertip microangiography using synchrotron radiation toward prediction of diabetic angiopathy: European Congress of Radiology, March 4-8, 2010, in Vienna, Austria. (査読あり)
- (6) T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, M. Satoh, N. Kashihara, Y. Shinozaki, H. Mori, A. Takaki, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya: Cardioprotective Effects of Hydrogen Peroxide and Erythropoietin during Acute Coronary Occlusion in Canine Coronary Native Collateral Microvessels in vivo: 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会. 2010 (査読あり)
- (7) H. Mori, T. Fujii, N. Fukuyama, Y. Ikeya, Y. Shinozaki, K. Umetani, T. Tanabe: Development of Fingertip Microangiography using Synchrotron Radiation to Determine Fixed Combination in the Treatment of

- Metabolic Syndrome.: The 2 International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus 10-12 December 2009. Valencia, Spain. (査読あり)
- (8) T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, M. Satoh, N. Kashihara, Y. Shinozaki, H. Mori, A. Takaki, M. Goto, H. Nakamoto, Y. Ogasawara, F. Kajiya: Cardioprotective Effect of Hydrogen Peroxide and Erythropoietin During Acute Coronary Occlusion in Canine Coronary Native Collateral Microvessels in vivo: American Heart Association(Orland, Florida) (査読あり)
- (9) T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, Y. Shinozaki, H. Mori, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya: Role of H2O2 as an Endogenous EDHF during Coronary Occlusion and Injection of Erythropoietin in Canine Coronary Native Collateral Microvessels: 第73回日本循環器学会総会・学術集会. 2009 (査読あり)
- (10) Y. Ikeya, N. Fukuyama, T. Fujii, S. Takeshita, K. Nishigami, Y. Tsutumi, H. Mori: In-hospital Microangiography for Vascular Regeneration Therapy: 第73回日本循環器学会総会・学術集会. 2009 (査読あり)
- (11) O. Ishida, I. Hagino, N. Nagaya, T. Shimizu Y. Sawa, H. Mori, T. Yagihara: Adipose-Derived Stem Cell Sheet Transplantation Therapy for Failed Heart: 第73回日本循環器学会総会・学術集会. 2009 (査読あり)
- (12) 石田治, 宮原義典, 永谷憲歳, 盛英三: 重症心不全に対する脂肪組織由来幹細胞シート移植治療法の開発: 第8回日本再生医療学会. 2009 (査読あり)
- (13) T. Fujii, N. Fukuyama, Y. Ikeya, E. Tanaka, T. Sekka, Y. Shinozaki, K. Yamada, K. Umetani, K. Hyodo, E. Sato, K. Fukushima, T. Tanabe, H. Mori: Development of Microangiographic Systems for Visualization, Quantification and Therapeutic Evaluation of Angiogenic Vessels: 11th International Symposium on Anti-Angiogenic Agents. San Diego(United States)February 05-07, 2009 (査読あり)
- (14) O. Ishida, I. Hagino, N. Nagaya, T. Shimizu, Y. Sawa, H. Mori, T. Yagihara: Adipose-Derived Stem Cell Sheet Transplantation Therapy on Swine Chronic Heart Failure Model: Scientific Sessions 2008, American Heart Association (査読あり)
- (15) T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu, Y. Shinozaki, H. Mori, M. Goto, Y. Ogasawara, F. Kajiya: Crucial Role of Hydrogen Peroxide as an Endogenous EDHF during Acute Coronary Occlusion and Injection of Erythropoietin in Canine Coronary Native Collateral Microcirculation in Vivo: Scientific Sessions 2008, American Heart Association (査読あり)
- (16) K. Yamada, R. Kuroda, H. Toyokawa, H. Ikeura-Sekiguchi, M. Yasumoto, N. Sei, H. Ogawa, M. Koike, R. Suzuki, F. Sakai, K. Mori, H. Mori, N. Fukuyama, E. Sato: Development of advanced quantum-beam sources and their applications as sophisticated imaging tools: Compton Sources for X/gamma Rays: Physics and Applications: 2008 in Italy (査読あり)
- (17) H. Mori, N. Fukuyama, Y. Ikeya, T. Fujii, N. Nagaya, Y. Miyahara, O. Ishida, S. Takeda: CONTRIBUTIONS OF NANOTECHNOLOGY TO CARDIOVASCULAR REGENERATIVE MEDICINE: Fourth Annual Meeting of American Academy of Nanomedicine. 2008 (査読あり)
- [図書] (計0件)
- [産業財産権]
該当なし
- [その他]
ホームページ等
該当なし
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
盛 英三 (MORI HIDEZO)
東海大学・医学部・教授
研究者番号: 90146598
- (2) 研究分担者
該当なし
- (3) 連携研究者
該当なし