

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月13日現在

機関番号：84502

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500423

研究課題名（和文） 放射光を使った画像誘導放射線治療装置の開発

研究課題名（英文） Development of image guided radiation therapy system using synchrotron radiation

研究代表者

梅谷 啓二（UMETANI KEIJI）

公益財団法人高輝度光科学研究センター・利用研究促進部門・主幹研究員

研究者番号：50344396

研究成果の概要（和文）：放射線治療では、まずX線CTで癌組織を画像化し治療計画を立てる。続いて、患者は治療装置へ移動し、治療用放射線で照射野確認画像を撮影し照射範囲を確定する。照射野確認の後に、癌組織への放射線照射が実施される。しかし、治療用放射線で撮影する透過像はコントラストや解像度が低く、照射野照合を正確に実施することが難しい。本研究では、放射光を使った放射線治療のために、新たな照射野確認画像の撮影法の開発を目的としている。このために、放射光での照射野確認画像撮影において、着目部位の辺縁部分で放射光が屈折により直進軌道を曲げられる現象によって、着目部位の辺縁部分が輪郭強調される屈折コントラスト法での鮮明な画像の撮影を方法としている。本研究では実験動物を使い、コントラスト向上の評価実験を実施した。

研究成果の概要（英文）： High-dose radiation destroys cancer cells in radiation therapy. Verification imaging is performed to adjust the patient's position to precisely target the tumor. We have applied a refraction contrast imaging technique to verification imaging to improve the accuracy of radiation treatment. The edge enhancement effect in refraction contrast imaging can produces higher contrast images than those in conventional imaging. In this study, laboratory-animal images were obtained by the refraction contrast imaging and conventional imaging for the evaluation of image quality improvement.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：医用・生体画像

1. 研究開始当初の背景

(1) マイクロビーム放射線治療

シンクロトロン放射光を使った臨床応用を目指す研究として、マイクロビーム放射線

治療 (Microbeam Radiation Therapy) の研究が、大型放射光施設 SPring-8 を含めて世界的に進められている。この方法は、 $200\mu\text{m}$ 程度の間隔に並んだ幅 $25\mu\text{m}$ 程度のスリッ

ト状コリメータを通して、すだれ状の白色ビーム (50~200 keV) をガン組織に照射することを特徴とする治療法である。この特長は、ガン細胞には大きな損傷を与えるが、ガン組織周りの正常細胞はほとんど損傷を受けないことであり、フランスの European Synchrotron Radiation Facility では臨床試験が既に予定されている。なお、25 μ m 程度のシート状ビームを作ることは、平行性が高い放射光によってのみ達成可能な技術である。

(2) 照射野確認画像

放射線治療においては、X線CTでガン組織の位置と形状を画像化し治療計画を立てる。続いて治療装置に移り、治療用放射線で撮影した照射野確認画像と治療計画のCT像から照射野照合を行い、治療用放射線の断面形状をコリメータで成形しガン組織のみに照射する。しかし、治療用放射線で撮影した患者の透過像はコントラストや解像度が低く、照射野照合を正確に実施することが難しい。照射野照合が正確に実施できないため、治療部位の周辺に一定のマーゼンを持たせて照射する方法がとられており、この部分の正常組織への放射線の影響が副作用として生じるという問題があった。

2. 研究の目的

本研究では、平行性が高い放射光での照射野確認画像撮影において、着目部位の辺縁部分で放射光が回折や屈折などにより直進軌道を曲げられる現象によって、着目部位の辺縁部分が輪郭強調された画像が得られる屈折コントラストイメージングを使い、非常に鮮明な照射野確認画像の撮影を行うことを目的とする。従来この方法は、画像診断分野で診断用画像の鮮明化を目的として、エネルギーが低い 20~50 keV の範囲の中の単色X線を使って広く実施されてきた。本研究の対象であるエネルギーが高い白色放射光での屈折コントラストイメージングは、全く初めての試みである。ここで、この方法には着目組織とその周りの組織との密度差が大きいことが必要であり、照射野確認画像に利用される密度が高い骨および骨格の場合に特に有効である。

3. 研究の方法

SPring-8では図1に示す放射線治療関連研究設備がビームライン BL28B2 で稼動している。図において、蓄積リング内を光速に近い速度で進む電子ビームが偏向電磁石で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輝度白色光が放射光である。放射光は金属のフィルタを通り低エネルギー成分を除去され、シャッターで照射時間が決められ、スリットでビーム形状を成

形してから実験動物に照射される。

照射実験では、まずラット等の頭部腫瘍の照射野確認画像の撮影を、上下左右のスリットを広げた条件で行う。そして、事前に小動物用MRIで撮影した頭部腫瘍の画像と比較して、照射位置を決定して放射線治療へ移る。治療では、左右方向のスリット幅を頭部腫瘍の幅に合わせ、上下方向のスリットを幅 25 μ m 程度にしたシート状ビームを使う。1回のシート状ビーム照射毎に、実験動物を上下方向へ 200 μ m 程度移動させる操作を順に繰り返すと、すだれ状の白色ビームを照射した場合と同等な状態となる。治療研究では、上下方向スリット幅や実験動物の上下方向移動ピッチに対し、最も治療効果が高い条件を探す。

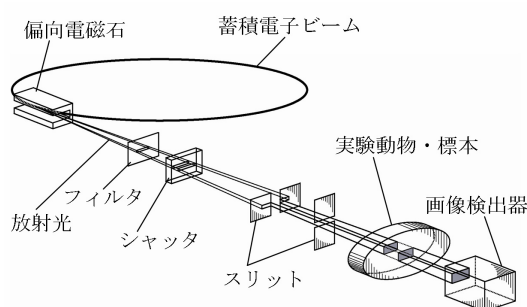


図1 ビームライン BL28B2 での装置構成

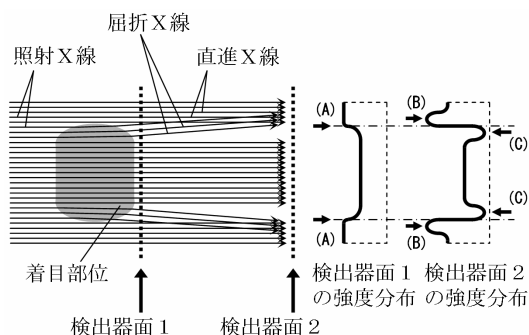


図2 屈折コントラストイメージングの原理

本研究テーマの照射野確認画像の撮影について、図2により説明する。照射X線は着目部位の辺縁部が滑らかな局面を持つ場合に、レンズによる光の屈折のように着目部位の辺縁部で光路が曲げられる。ただし、可視光とは逆に図のような凸レンズ形状の着目部位では、凹レンズのようにX線は外側に曲げられる。画像検出器を検出器面1の位置に置いた場合はX線の屈折の影響は無視できるため、右側の検出器面1の強度分布のように、(A)で示す辺縁の内側に通常のX線吸収像が撮影でき、これは照射野確認画像での従来画像に相当する。

次に画像検出器を着目部位から数m以上離れた検出器面2の位置に置いた場合はX線の屈折の影響が大きく現れ、右側の検出器面2の強度分布のように(A)で示す辺縁の両側で、外側に(B)の輝度が高い輪郭と、内側に(C)の輝度が低い輪郭が現れ、これらが輪郭強調効果を生み出し屈折コントラストイメージング像が得られる。

4. 研究成果

(1) 平成22年度の成果

平行性が高い放射光での照射野確認画像撮影において、着目部位の辺縁部分が輪郭強調された画像が得られる屈折コントラストイメージングの撮影には、画像検出器を着目部位から数m以上離れた位置で撮影する。予備実験ではラット頭蓋骨標本を使用し、白色放射光でラット頭蓋骨と画像検出器との距離を6.5m離して透過像を撮影した結果と、頭蓋骨と画像検出器とを密着状態で撮影した結果とで比較を行った。予備実験で得られた画像に対して画質向上を目指して、主に施設側の予算で画像検出器や、実験動物・標本と画像検出器との距離を変える移動機構を整備した。そして、①白色放射光用銅板フィルタの厚さ(2~5mm)によるX線の線質、②実験動物・標本と画像検出器との距離(2.5~6.5mm)、③実験動物・標本の種類(マウス、ラット)などの条件を変えて、これらの条件と屈折コントラストでの輪郭協調の程度との関係を明確化するための実験を行った。ただし、平成23年度で製作する照射中画像撮影制御装置による実験自動化前であり、実験は全て手動操作で行ったため実験効率が低くなく、実験範囲は広いがデータの質に問題があり定性的な結果が多かった。このため、平成23年度での制御装置の導入で、実験データの定量化を目指す予定である。

(2) 平成23年度の成果

平行性が高い放射光での照射野確認画像撮影において、着目部位の辺縁部分が輪郭強調された画像が得られる屈折コントラストイメージングの撮影には、画像検出器を着目部位から数m以上離れた位置で撮影する。ここで、実験動物にマイクロビームを照射する既存の制御装置と、平成22年度において整備した画像検出器とを統合して照射中画像撮影装置を開発した。そして、マイクロビーム照射中にすだれ状の白色ビームによる画像を撮影し、照射前の照射野確認画像との比較から、ガン組織への照射における照射精度の定量的確認を可能とした。

平成22年度では、照射中画像撮影装置による実験自動化前であり、実験は全て手動操作で行ったため実験効率が低く、実験範囲は広いがデータの質に問題があり定性的な結

果が多かった。これに対して、照射中画像撮影装置の開発で実験の自動化が進み、限られた放射光実験時間の中で多くの有効なデータが収集可能となった。

屈折コントラストイメージングは、画像検出器を着目部位から数m以上離れた位置で撮影する必要があり、距離に敏感な撮影方法である。このため、平成23年度の実験では、検出器と着目部位の距離を、密着、3m、6mの3種類に増やして、各種の被写体を使った撮影を行った。

(3) 平成24年度の成果

マイクロビーム放射線治療での治療研究自体において、平成24年度では照射野を横20mm×縦20mmから横50mm×縦50mmへ拡大し、ウサギやミニ豚などの中型動物での実験を実施する予定であった。しかし、平成23年度までの治療研究は、マイクロビームX線の線量やマイクロビームの間隔について議論されてきたのみであり、実用化にはラット・マウスを使った多くの実験がさらに必要であった。このため、平成24年度は中型動物での実験への対応を検討すると共に、ラット・マウスでのさらに精密な治療効果の実験を実施した。実験項目は、細胞株の放射線感受性と治療効果の関係、正常組織耐容線量の評価、腫瘍周囲血流の違いが抗腫瘍効果に及ぼす影響、照射が浮腫状態・低酸素状態の脳に与える影響、放射線耐性癌に対する格子状ビーム照射による新たな治療、照射に対する晩期有害事象の検討、正常組織耐容線量から見た最適線量の検討などであり、平成23年度に開発した照射中画像撮影装置を有効に使い非常に多くの実験データを得ることができた。

さらに、屈折コントラストイメージングの手法自体について、従来の低エネルギーX線を使った場合はラット・マウスの体毛のコントラストが強すぎるため、体毛のないシステムを使用するか、動物の体を液体中に浸して体毛の影響を抑制するなどの必要があった。しかし、高エネルギー白色X線を使う本手法ならば、X線エネルギーが高いため体毛のコントラストが低く、体毛のあるラット・マウスをそのまま実験に使えるという大きな効果があることが見出された。

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] Keiji Umetani, James T. Pearson, Daryl O. Schwenke, Mikiyasu Shirai, Rat coronary microangiography system for preclinical imaging using synchrotron radiation, Proc.

SPIE Medical Imaging, 査読有, 8668, 2013, 866864-1-7.

DOI: 10.1117/12.2006570

[2] Yoshiaki Kawata, Noboru Niki, Keiji Umetani, Yasutaka Nakano, Hironobu Ohamatsu, Noriyuki Moriyama, Harumi Itoh, Stochastic tracking of small pulmonary vessels in human lung alveolar walls using synchrotron radiation micro CT images, Proc. SPIE Medical Imaging, 査読有, 8672, 2013, 86700J-1-6.

DOI: 10.1117/12.2006895

[3] Keiji Umetani, Kazuhito Fukushima, X-ray intravital microscopy for functional imaging in rat hearts using synchrotron radiation coronary microangiography, Rev Sci Instrum, 査読有, 84(3), 2013, 034302-1-10.

DOI: 10.1063/1.4795830

[4] Mikiyasu Shirai, Daryl O. Schwenke, Hirotsugu Tsuchimochi, Keiji Umetani, Naoto Yagi, James T. Pearson, Synchrotron radiation imaging for advancing our understanding of cardiovascular function, Circ Res, 査読有, 112(1), 2013, 209-221. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300096

[5] Y. Nakaya, Y. Kawata, N. Niki, K. Umetani, H. Ohmatsu, N. Moriyama, A method for determining the modulation transfer function from thick microwire profiles measured with x-ray microcomputed tomography, Med Phys, 査読有, 39(7), 2012, 4347-4364.

DOI: 10.1118/1.4729711

[6] N. Annabell, N. Yagi, K. Umetani, C. Wong, M. Geso, Evaluating the peak-to-valley dose ratio of synchrotron microbeams using PRESAGE fluorescence, J Synchrotron Rad, 査読有, 19, 2012, 332-339.

DOI: 10.1107/S0909049512005237

[7] Mathew J. Jenkins, Amanda J. Edgley, Takashi Sonobe, Keiji Umetani, Daryl O. Schwenke, Yutaka Fujii, Russell D. Brown, Darren J. Kelly, Mikiyasu Shirai, James T. Pearson, Dynamic synchrotron imaging of diabetic rat coronary microcirculation in vivo, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 査読有, 32(2), 2012, 370-377.

DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.237172

[8] N. Nariyama, K. Umetani, K. Shinohara, T. Kondoh, A. Kurihara, M. Fukumoto, Micro-scale dose distribution of microbeam X rays: measurement and MC calculation, Prog Nucl Sci Technol, 査読有, 2, 2011, 312-317.

<http://www.aesj.or.jp/publication/pnst0>

02/data/312-317.pdf

[9] Daryl O. Schwenke, Emily A. Gray, James T. Pearson, Takashi Sonobe, Hatsue Ishibashi-Ueda, Isabel Campillo, Kenji Kangawa, Keiji Umetani, Mikiyasu Shirai, Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension—assessed using synchrotron radiation microangiography, Pflugers Arch, 査読有, 462(3), 2011, 397-406.

DOI: 10.1007/s00424-011-0992-8

[10] Keiji Umetani, James T. Pearson, Daryl O. Schwenke, Mikiyasu Shirai, Development of synchrotron radiation X-ray intravital microscopy for *in vivo* imaging of rat heart vascular function, Proc. 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS, 査読有, 2011, 7791-7794.

DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6091920

[11] Takashi Sonobe, Daryl Owen Schwenke, James Todd Pearson, Misa Yoshimoto, Yutaka Fujii, Keiji Umetani, Mikiyasu Shirai, Imaging of the closed-chest mouse pulmonary circulation using synchrotron radiation microangiography, J Appl Physiol, 査読有, 111(1), 2011, 75-80.

DOI: 10.1152/jappphysiol.00205.2011

[12] Atsushi Uyama, Takeshi Kondoh, Nobuteru Nariyama, Keiji Umetani, Ai Kurihara, Manabu Fukumoto, Kunio Shinohara, Eiji Kohmura, Narrow microbeam is more effective for tumor growth suppression than wide microbeam: experimental study using human glioma cells, J Synchrotron Rad, 査読有, 18, 2011, 671-678.

DOI: 10.1107/S090904951101185X

[13] Yoshiaki Kawata, Takuya Hosokawa, Noboru Niki, Keiji Umetani, Yasutaka Nakano, Hironobu Ohmatsu, Noriyuki Moriyama, Harumi Itoh, Human pulmonary acinar airspace segmentation from three-dimensional synchrotron radiation micro CT images of the secondary pulmonary lobule, Proc. SPIE Medical Imaging, 査読有, 7965, 2011, 79651P-1-6.

DOI: 10.1117/12.877938

[14] Daryl Schwenke, James Pearson, Takashi Sonobe, Hatsue Ishibashi-Ueda, Akito Shimouchi, Kenji Kangawa, Keiji Umetani, Mikiyasu Shirai, Role of rho kinase signaling and endothelial dysfunction in modulating blood flow distribution in pulmonary hypertension, J Appl Physiol, 査読有, 110, 2011, 901-908.

DOI: 10.1152/jappphysiol.01318.2010

[15] Satomi Kagota, Kazuhito Fukushima, Keiji Umetani, Yukari Tada, Namie Nejime, Kazuki Nakamura, Hidezo Mori, Kazuro Sugimura, Masaru Kunitomo, Kazumasa Shinozuka, Coronary vascular dysfunction promoted by oxidative-nitrative stress in SHRSP.Z-Lepr(fa) /IzmDmcr rats with metabolic syndrome, Clin Exp Pharmacol Physiol, 査読有, 37(11), 2010, 1035-1043. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05432.x

[16] Daigo Tanimoto, Katsuyoshi Ito, Akira Yamamoto, Teruki Sone, Makito Kobatake, Tsutomu Tamada, Keiji Umetani, Observation of intravascular changes of superabsorbent polymer microsphere (SAP-MS) with monochromatic X-ray imaging, Cardiovasc Intervent Radiol, 査読有, 33(5), 2010, 1016-1021. DOI: 10.1007/s00270-010-9857-3

[学会発表] (計 13 件)

[1] Keiji Umetani, James T. Pearson, Daryl O. Schwenke, Mikiyasu Shirai, Rat coronary microangiography system for preclinical imaging using synchrotron radiation, SPIE Medical Imaging, 2013 年 2 月 13 日, Disney's Coronado Springs Resort, Orlando, Florida, USA.

[2] Yoshiki Kawata, Noboru Niki, Keiji Umetani, Yasutaka Nakano, Hironobu Ohamatsu, Noriyuki Moriyama, Harumi Itoh, Stochastic tracking of small pulmonary vessels in human lung alveolar walls using synchrotron radiation micro CT images, SPIE Medical Imaging, 2013 年 2 月 11 日, Disney's Coronado Springs Resort, Orlando, Florida, USA.

[3] 梅谷啓二, 成山展照, 近藤 威, マイクロビーム放射線治療での照射位置確認のための屈折コントラスト法による白色 X 線イメージング, 第 26 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 2013 年 1 月 14 日, 名古屋大学, 愛知県名古屋市.

[4] 梅谷啓二, ジェームズ ティー ピアーン, ダリル オー シュウエンケ, 白井幹康, 放射光生体顕微鏡によるラット心での前臨床イメージング, 2012 年映像情報メディア学会年次大会, 2012 年 8 月 31 日, 広島市立大学, 広島県広島市.

[5] 梅谷啓二, 近藤 威, 放射光での画像誘導放射線治療のための屈折コントラスト法による撮影, 第 31 回日本医用画像工学会大会, 2012 年 8 月 5 日, 札幌厚生病院, 北海道札幌市.

[6] 梅谷啓二, ジェームズ ティー ピアーン, ダリル オー シュウエンケ, 白井幹康, 放射光を使った X 線生体顕微鏡による微小

循環系の画像観察, 第 51 回日本生体医工学会大会, 2012 年 5 月 10 日, 福岡国際会議場, 福岡県福岡市.

[7] 梅谷啓二, James T. Pearson, Daryl O. Schwenke, 白井幹康, 前臨床試験のための X 線生体顕微鏡の開発, 第 25 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 2012 年 1 月 8 日, 鳥栖市民文化会館, 佐賀県鳥栖市.

[8] Keiji Umetani, James T. Pearson, Daryl O. Schwenke, Mikiyasu Shirai, Development of synchrotron radiation X-ray intravital microscopy for *in vivo* imaging of rat heart vascular function, 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2011 年 9 月 3 日, Boston Marriott Copley Place, Boston, Massachusetts, USA.

[9] 梅谷啓二, 成山展照, 近藤 威, 画像誘導放射線治療での放射光屈折強調イメージングによる高精度化, 2011 年映像情報メディア学会年次大会, 2011 年 8 月 26 日, 成蹊大学, 東京都武蔵野市.

[10] 梅谷啓二, James T. Pearson, Daryl O. Schwenke, 白井幹康, 放射光生体顕微鏡によるラット冠状動脈観察, 第 30 回日本医用画像工学会大会, 2011 年 8 月 5 日, 国際医療福祉大学, 栃木県大田原市.

[11] Yoshiki Kawata, Takuya Hosokawa, Noboru Niki, Keiji Umetani, Yasutaka Nakano, Hironobu Ohmatsu, Noriyuki Moriyama, Harumi Itoh, Human pulmonary acinar airspace segmentation from three-dimensional synchrotron radiation micro CT images of the secondary pulmonary lobule, SPIE Medical Imaging, 2011 年 2 月 15 日, Disney's Coronado Springs Resort, Orlando, Florida, USA.

[12] 梅谷啓二, 成山展照, 近藤 威, 栗原 愛, 福本 学, 菓子野元郎, 小野公二, 丸橋 晃, 田中浩基, 篠原邦夫, マイクロビーム放射線治療のための高画質照射野確認画像, 第 24 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 2011 年 1 月 9 日, つくば国際会議場, 茨城県つくば市.

[13] Keiji Umetani, James T. Pearson, and Mikiyasu Shirai, Rat coronary microangiography system for preclinical imaging using synchrotron radiation, 2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2010 年 11 月 6 日, Knoxville Convention Center, Knoxville, Tennessee, USA.

[その他]

ホームページ等

SPring-8 大型放射光施設、利用事例・研究成果

<http://www.spring8.or.jp/ja/science/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅谷啓二 (UMETANI KEIJI)

(公財)高輝度光科学研究センター・利用研究促進部門・主幹研究員

研究者番号：50344396

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：