

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26286079

研究課題名(和文) X線病理学確立のためのX線光学系開発

研究課題名(英文) Development of X-Ray Optics for establishment of X-ray Pathology

研究代表者

安藤 正海 (Ando, Masami)

東京理科大学・研究推進機構総合研究院・教授

研究者番号：30013501

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：X線暗視野法を用いて空間解像度向上の開発を行なった。第一結晶である非対称モノクロメーター・コリメーター(monochromator collimator MC)の非対称度 b はブラッグ角度を10.6度、非対称角度を1.2度に設定した結果、 $1/50$ が得られた。これによりMCからの出射ビームの角度発散は0.05秒となった。これを試料に照射し、試料からの信号を角度分析板で分析する。この板厚と空間解像度に関係があることを発見し、空間解像度を上昇させる研究を行なった。理論値としては厚さ限界は60ミクロンである。現在170ミクロン厚さが得られた結果空間解像度は8.5ミクロンが得られた。

研究成果の概要(英文)：Using X-ray Dark-Field Imaging optics we have developed improvement of the spatial resolution. The system comprises 2 crystals, one is called asymmetric-cut monochromator-collimator (MC) and the second one is called Laue angle analyzer (LAA). MC has asymmetric angle of 10.2 deg while the Bragg angle was 10.6 deg for 440 diffraction and 35 keV X-rays. As a result of this selection b has become 0.02 that has made the divergence of outgoing beam from MC was 0.05 arc sec. LAA has a relation between its thickness and the spatial resolution by calculation based on Takagi-Taupin theory. The theoretical limit of thickness of LAA is 60 micrometers while in practice there is some technical limit so that we have achieved the spatial resolution of 8.5 micrometers.

研究分野：X線光学

キーワード：X線光学 病理学検査 乳がん検診 X線暗視野法

1. 研究開始当初の背景

研究開始時点ではX線による病理診断の概念と技術は存在しなかった。もしX線病理学が確立されれば摘出標本薄片化時間と染色時間に要する多大な時間を節約できる。さらに通常の病理診断は2次元像によって行なわれて来たため得られた情報は平面に限られており、薄片と次に薄片の間の立体的情報の関連は明らかでない。もし立体像が得られれば病理部と健康部の関連が平面のみならず立体的に得られることにより、より確かな診断に寄与するところ大である。このために3次元像に対する強い要求に応えようとするものである。

2. 研究の目的

この背景にもとづき、コントラストと空間解像度において従来の染色型の病理診断に迫るX線光学系を開発することが目的である。これが達成されれば診断に威力を発揮するであろう高コントラスト・高空間解像度3次元像が得られる期待がある。X線像によるコントラストが十分であるか否かはより詳細な研究が必要であるため、まずデータを蓄積するところから始めることとした。高コントラストを得るためにはX線暗視野像を得るために用いられる前方回折プロファイルをよりシャープにすることである。本研究においてはむしろ高空間解像度を追求することとした。これは吸収像と屈折像を分離するLAA (Laue angle analyzer) の厚さを理論限界値60ミクロンまで薄くすることである。これにより従来型病理検査における空間解像度2-3ミクロンに迫ることができる。

3. 研究の方法

X線光学系に基づく診断法を確立するためにはX線によってガン化部分と健康部分の識別が重要である。そのためにX線像の空間解像度をあげることが必定である。研究当初の空間解像度は8.5ミクロンであった。これは

LAA厚さが170ミクロンによって得られる値である。工学技術的にはこの厚さは本研究開始時点で最も信頼性の高い厚さであって、作成、実験、保管の繰り返しの耐える厚さであることが本研究によって確認することである。理論上では次に薄いかつ理論限界値は60ミクロンである。この厚さは従来、直径150mm、厚さ3mmのシリコン板の中心部に直径80mmないし60mmの穴を砥石によって彫り込み、所定の厚さになった時点で強酸を用いて化学腐食を行ない、機械研磨によって生じた結晶歪みを除去することで完成した。仕上がり厚さを60ミクロンにするためには研磨しない面のエッチング量を30ミクロンとし、研磨面のエッチング量を当初は30ミクロンとしたが、この量をさらに増やすことによって結晶歪みをより深く除去することも研究対象とした。

4. 研究成果

研究成果としてこれまでの空間解像度の実験データと高木・トーバン理論に基づく計算結果(図1)を示す。2本の直線は破線が31keV、

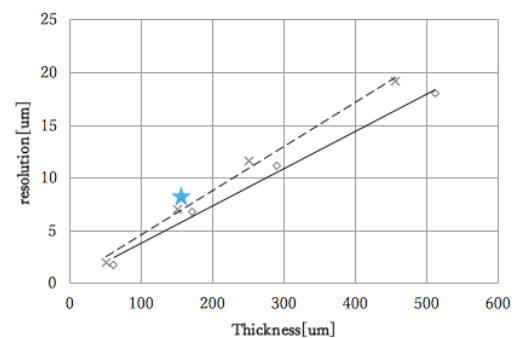


図1

実線が35keVのX線に対応する。★印は31keVに対する空間解像度を表わし、計算値とよく合っていると見える。これによると厚さに関する理論限界値60ミクロン厚さに対しては空間解像度がおよそ2-3ミクロンであることが判明した。本研究に先立つ先行研究においては薄くする板の直径を80mmとした。この直径で170ミクロン厚さまでは薄

くする技術が確立した。しかしながら最終目標値の 60 ミクロンは技術として非常に難しくいまだ到達できていない。そこで技術困難度を下げるために薄い部分の直径を小さくすることにした。研削技術の根幹をなす砥石作製技術の観点からは最小が 60mm であることが判明した。一方、病理検査にかける試料の大きさは 25mm x 36mm であり、3次元像を得るための試料の大きさを推し量ると円筒状の試料を想定し、その直径は 25mm、高さは 30mm が望ましいと設定した。本研究が開始してから 60 ミクロン厚を達成するための本格検討を行なった。従来は厚さ 90 - 120 ミクロン結晶厚さから出発しエッチングにより 60 ミクロン厚を得て来た。すなわち薄い部分が垂直に立ち上がる構造になっており、底のかどは直角のため応力集中が起き安いと考えられる。かどに R をつけることによって接続角度をゼロにすることが極めて

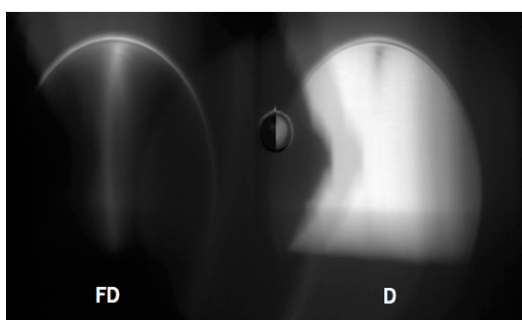


図 2

望ましいが、研削を担当する DISCO 社は研削ソフトを改変することに難色を示し、仮に引き受けるとしても費用が本研究費で賄うことができる能力を超えていることになったので、次善の策として、当初の傾斜角度 90 度をできるだけ小さくする方向を模索することとした。計算上では最小角度は 4 度となる。この方針は DISCO 社の同意を得ることができた。まず砥石の設計・製作が行われた結果、角度 60 度を行なうこととした。これによる研削とエッチングが首尾よく進み、通常の 2 結晶平行配置による X 線トポグラフ

ィによる結晶歪み観察を行なうことができた。その結果、歪みは残っているものの、写真に示すとおり、従来に比して著しい改善が見られた。現在は上記傾斜角度を 20 度とすることで DISCO 社との間で合意に達し研削の準備を進めているところである。完全度の高い 170 ミクロン厚 LAA による乳がんの一

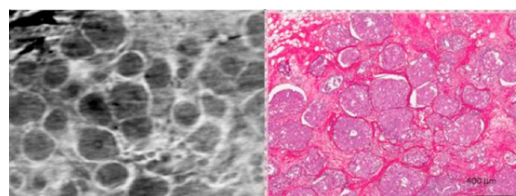


図 3

種が高いコントラストで 3次元 X 線暗視野画像 (図 3 左) が得られているが空間解像度の点でまだ病理像 (図 3 右) のレベルには達していない。近々高い空間解像度をもつ X 線暗視野像が得られ、病理像の空間解像度に迫ることが期待できる。

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 5 件)

- ① M. Ando, N. Sunaguchi, D. Shima, A. Pan, T. Yuasa, K. Mori, Y. Suzuki, G. Jin, J.-K. Kim, J.-H. Lim, S.-J. Seo, S. Ichihara, N. Ohura and R. Gupta, Dark-Field Imaging: Recent Developments and Potential Clinical Applications, Physica Medica, 査読あり, 32, (2016), pp 1801-1812.
- ② N. Sunaguchi, T. Yuasa, R. Gupta, and M. Ando, An Efficient Reconstruction Algorithm for Differential Phase-Contrast Tomographic Images from a Limited Number of Views, Applied Physics Letters, 査読あり, 107, (2015), pp 253701.

- ③ F. Sun, P. Babyn, T. Yuasa, M. Zhang, F. Qin, N. Sunaguchi, K. A. Wahid, M. Ando, An Iterative Image Reconstruction for Differential X-ray Phase-contrast Computed Tomography, J. Fiber. Bioeng. Inform., 査読あり, 8, No. 3, (2015), pp 521-528.
- ④ N. Sunaguchi, T. Yuasa, S. Hirano, R. Gupta, M. Ando, In vitro Validation of an Artefact Suppression Algorithm in X-ray Phase-Contrast Computed Tomography, PLoS ONE, 査読あり, 10, (2015), pp c0135654.
- ⑤ N. Sunaguchi, T. Yuasa, F. Sun, R. Gupta, and M. Ando, Limited View Reconstruction for Differential Phase-Contrast Computed Tomography, Optics Express, 査読あり, 23(8), (2015), pp 9717-9729.

[学会発表] (計 20 件)

- ① M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X-ray Dark-Field Imagingについて, 放射光利用科学研究会, 2017年2月8日, 「沖縄科学技術大学 (沖縄県・那覇市)」.
- ② M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X線暗視野法光学系開発と医用画像～小角回折利用への一考～, 材料科学研究会, 2016年12月18日, 「九州工業大学 (福岡県・北九州市)」.
- ③ M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X線暗視野法光学系開発～より高空間解像度へ向かって～, AMSI日韓研究会, 2016年12月18日, 「巖原公民館 (長崎県・対馬市)」.
- ④ M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, Recent Attempt at Achieving Higher Spatial Resolution in X-ray Dark-Field Imaging for Histo-Pathological Applications, AMSI2016 (第11回Asian Meeting on Synchrotron Radiation Bio-Medical Imaging), 2016年10月8日,

「浦項市 (韓国)」.

- ⑤ M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X-ray Dark-Field Imagingについて(2), 放射光利用科学研究会, 2016年3月2日, 「沖縄科学技術大学 (沖縄県・恩納村)」.
- ⑥ M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, What is synchrotron radiation and what medical applications can we expect?, AMSI2015 (第10回Asian Meeting on Synchrotron Radiation Bio-Medical Imaging), 2016年2月20日, 「山形大学医学部国際交流施設 (山形県・山形市)」.
- ⑦ M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, Operational Experience of X-Ray Dark-Field Imaging Optics for Medicine at BL14C of Photon Factory and at BL6C of Pohang Light Source, KOSUA (韓国放射光利用懇談会), 2015年11月20日, 「浦項市 (韓国)」.
- ⑧ M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X-Ray Dark-Field Imaging for Medical Application, Medical Application of Synchrotron Radiation, 2015年10月7日, 「Grenoble市 (France)」.
- ⑨ M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X-ray dark-field imaging for medical application, 上海光源研究会, 2015年8月20日, 「上海市 (中国)」.
- ⑩ M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, 軟組織を高いコントラストで描画するX線暗視野法光学系と各種アルゴリズム創出による臨床・病理画像への挑戦, 生体医工学会, 2015年5月9日, 「名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)」.
- ⑪ M. Ando, S. Ichihara, K. Mori, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X線暗視野法光学系を用いた屈折X線イメージングによる医用画像工学の創成と多元計算解剖学への展開, 医用画像研究会, 2015年3月3日, 「石垣市民会館 (沖縄県・石垣市)」.
- (12) M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, Attempt at improving the spatial resolution

- in x-ray dark-field imaging for medical application, 放射光イメージング会議, 2014年12月17日, 「新竹市 (台湾)」.
- (13) M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, Korea & Japan Collaboration on Medical Imaging Using X-ray Dark-Field Imaging, X線暗視野法に関する研究会, 2014年12月17日, 「浦項市 (韓国)」.
- (14) S. Ichihara, K. Mori, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, Y. Wu, and M. Ando, Three-dimensional Observation of Sclerosing Adenosis Involved by Lobular Carcinoma in situ Using Crystal Analyzer-based X-ray Phase Contrast CT, 26th Conference of European Pathology, pp 100-101, ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting), 第26回欧州病理学会, 2014年9月1日, 「ロンドン (連合英国)」.
- (15) M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, 暗視野法: 過去・現在・未来, あいちシンクロトロン放射光研究会, 2014年7月19日, 「愛知県産業労働センター (ウインクあいち) (愛知県・名古屋市)」.
- (16) M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X線暗視野法開発その後—高解像度へ向かって—, X線イメージング

研究会, 2014年4月16日, 「徳島大学工学部 (徳島県・徳島市)」.

- (17) M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X-ray Dark-Field Imaging System under Towards Application to Clinical Medicine, 放射光医用画像研究会, 2014年4月15日, 「デグ市 (韓国)」
- (18) M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X-ray Topography: Practical, PALX線トポグラフィ会議, 2014年4月11日, 「浦項市 (韓国)」
- (19) M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X-ray Topography: Technique, PALX線トポグラフィ会議, 2014年4月11日, 「浦項市 (韓国)」.
- (20) M. Ando, S. Ichihara, N. Sunaguchi, Y. Tetsuya, X-ray Topography: Overview, PALX線トポグラフィ会議, 2014年4月9日, 「浦項市 (韓国)」.

[図書] (計 2件)

- ① M. Ando and T. Yuasa, CRC Press, Chapter 56: Crystal analyser-based XPCI, Handbook of X-Ray Imaging: Physics and Technology, Series in Medical Physics and Biomedical Engineering, 2017, pp 2295 - 2337, in press for publication in December 2017.
- ② M. Ando, N. Sunaguchi, Y. Sung, D. Shima, J.-K. Kim, G. Li, Y. Suzuki, T. Yuasa, Kensaku Mori, S. Ichihara, and R. Gupta, Chapter 8: Crystal-based X-ray Medical Imaging Using Synchrotron Radiation and Its Future Prospect, Application of Synchrotron Radiation, ed. by Zhang Xinyi, to be published from World Scientific Publisher, 2017, pp 245 – 280, in press for publication in December 2017.

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称 :

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

2015年8月18日：共同通信を經由して「生体硬組織と軟組織の両方を鮮明に画像化するCT再構成アルゴリズムを開発」記事が全国配信された。2015年8月24日：「硬組織と軟組織の両方を鮮明に捉えるX線イメージング」と題してKEK物質構造科学研究所ホームページトップピックスに掲載および群馬大学工学部ホームページトップピックスに掲載された。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 正海 (Masami Ando), 東京理科大学・総合研究院・教授, 研究者番号:30013501

(2) 研究分担者

市原 周 (Shu Ichihara), 国立病院機構・名古屋医療センター・室長, 研究者番号:30426499

鈴木 芳文 (Yoshifumi Suzuki), 九州工業大学・大学院工学研究科・教授, 研究者番号:10206550,

曾我 公平 (Kohei Soga), 東京理科大学・基礎工学部・教授, 研究者番号:50272399,

相川 直幸 (Naoyuki Aikawa), 東京理科大学・基礎工学部・教授, 研究者番号:60192829

湯浅 哲也 (Tetsuya Yuasa), 山形大学・大学院理工学研究科・教授, 研究者番号:30240146

砂口 尚輝 (Naoki Sunaguchi), 群馬大学・理工学研究院・助教, 研究者番号:60536481

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()