

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：82118

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08136

研究課題名（和文）放射光微小血管造影システムの高度化に関する基礎的検討

研究課題名（英文）Fundamental study on improvement of micro-angiography system using synchrotron radiation

研究代表者

兵藤 一行（HYODO, KAZUYUKI）

大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所・シニアフェロー

研究者番号：60201729

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は放射光単色X線を用いる微小血管造影システムの高度化に関する知見を得ることが目的である。複数種類のX線検出器を用いた放射光利用実験によりシステム全体の物理的特性評価と小動物を用いた個別疾患に関する医学的評価を実施して知見を蓄積することができた。従来から十分な強度の単色X線を得るためにX線分光素子（シリコン結晶）表面を研磨して積分反射強度の大きな単色X線を利用してきたが、画像の空間分解能が劣化することが課題でもあった。本研究において放射光白色X線と表面をメカノケミカル研磨したシリコン結晶を用いる方法が空間分解能の観点からも有用であることを最新のX線検出器を用いて実証することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究推進の結果、従来よりもさらに実用的な放射光単色X線を用いる微小血管造影システム構築に関する実証的知見を得ることができた。今回の研究成果は、血管系そのものの機序解明や脳、心臓、肺臓、腎臓などの臓器に関する悪性腫瘍や感染症を含む各種疾患の機序解明に関する実用的な研究推進に直接的に繋がるとともに研究対象領域のさらなる広がりにつながると思われる。放射光単色X線を用いる微小血管造影システムによる研究推進で得られる医学的知見は広く臨床医学に貢献できると期待される。また、さらに将来的には物理的特性が制限される小型放射光加速器を用いた医学応用研究推進実現の可能性にも繋がると期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to gain knowledge on the advancement of microangiography systems using synchrotron radiation monochromatic X-rays. We were able to accumulate knowledge through experiments using synchrotron radiation with multiple types of X-ray detectors to evaluate the physical characteristics of the system and medical evaluation of individual diseases using small animals. In order to obtain monochromatic X-rays with sufficient intensity, monochromatic X-rays with high integral intensity of reflection obtained by polishing the surface of the silicon crystals have been used, but the degradation of spatial resolution in images has also been a problem. In this study, we were able to demonstrate the usefulness of the method using synchrotron white X-rays and mechanochemically polished silicon crystals in terms of spatial resolution, using a state-of-the-art X-ray detector.

研究分野：医学物理、放射光科学

キーワード：放射光 放射光イメージング 微小血管造影法 非対称反射X線光学素子 放射光単色X線 放射光白色X線 血管造影剤

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血管造影剤の主成分であるヨウ素のK吸収端上側のエネルギーの放射光単色X線を利用することで血管造影画像の濃度分解能を格段に向上させることができ、既存のX線発生装置を用いた血管造影検査では評価できない小動物の微小な血管系を評価することが可能となる。

放射光実験施設 (Photon Factory: PF) では、放射光単色X線を得るためのX線光学素子として、幅の狭い放射光ビームをシリコン結晶表面とX線回折面を傾ける非対称反射を利用してビーム幅を拡大し二次元単色X線照射面を形成して二次元動画像を得ることができる放射光単色X線を利用する微小血管造影システムを、冠動脈系診断の臨床応用システム開発で得られた知見をもとに、世界に先駆けて放射光ユーザーと共に共同開発をしてきた。

現在までの小動物を用いた血管系や各種疾患の評価に関する研究推進、知見の蓄積を経て、より微小な血管系評価に関するニーズが高まったこと、またX線検出器の物理的特性の向上によって得られる単色X線画像の空間分解能が格段に向上したことなどから、より微小な血管系の識別・評価が可能となる放射光単色X線を利用する微小血管造影システムの開発が必要となった。

2. 研究の目的

本研究は、微小血管造影システムを利用した更なる実用的な医学応用研究推進のために従来よりも高空間分解能の画像を従来と同程度以上の時間分解能で得ることができる微小血管造影検査システムの高度化に関する知見を得ることが目的である。システムの高度化により、血管系そのものの機序解明や各種疾患の機序解明に関する詳細な医学的知見を得ることが可能になるとともに研究対象分野の更なる広がりにも繋がると期待される。さらに将来的には大型放射光加速器に対して物理的特性が制限される小型放射光加速器を用いた医学利用の可能性に関する知見も得ることができると期待される。

3. 研究の方法

放射光単色X線を利用する微小血管造影システムの概念図を図1に示す。ビーム幅の狭い放射光白色X線に対して非対称反射X線光学素子(シリコン結晶)によってビームの縦幅を拡大して二次元照射面を形成するとともに目的とするエネルギーの単色X線を得て二次元動画像X線検出器で撮像を行うシステムである。図1は、横偏光放射光ビームを利用する例を示しているが、縦偏光放射光ビームを利用する場合はX線光学素子を90度回転させて垂直に立てる方向に設置する。縦偏光放射光ビームを利用する場合は、X線光学素子、試料、二次元動画像X線検出器をすべて同一平面上に設置できる利点もある。

前者については放射光実験施設 PF-AR(電子の加速エネルギー: 5.0 GeV または 6.5 GeV)の偏向電磁石からの放射光を利用する実験ステーション: NE7A で実験を遂行し、後者については放射光実験施設 PF(電子の加速エネルギー: 2.5 GeV)の世界唯一の縦型ウィグラーからの放射光を利用する実験ステーション: BL-14C で実験を遂行した。PF-AR に比較して PF の電子ビームエミッタンスは小さいので、高空間分解能画像を得るために本研究は基本的には BL-14C で実験を遂行した。

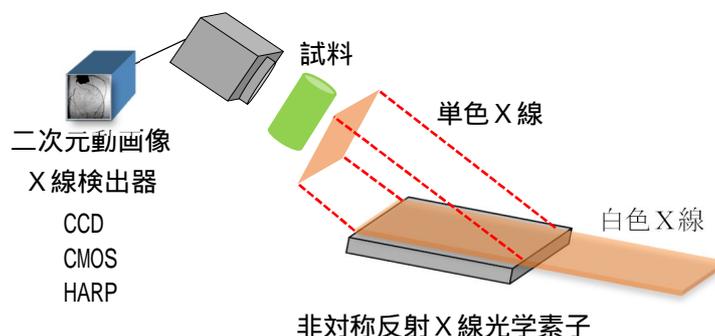


図1. 放射光単色X線を利用する微小血管造影システム.

4. 研究成果

従来から非対称反射X線光学素子(シリコン結晶)の表面をSiC砥粒で物理的に研磨することで単色X線強度を増強する方法を利用してきた。放射光利用実験で通常に利用されている結晶表面をメカノケミカル研磨したシリコン結晶に比較して単色X線のエネルギーバンド幅を広げることができて単色X線強度(積分反射強度)を3-8倍程度増強できる独自の方法を開発、実用化してきた。このことは、放射光加速器の電流値を3-8倍程度増強することに相当する。

表面を SiC 砥粒で研磨した非対称反射 X 線光学素子 (Si (311)) と CCD 検出器 (C9300: 浜松ホトニクス株式会社)、高感度 HARP 検出器 (NHK) を利用して NE7A において放射光微小血管造影システムの物理的特性 (空間分解能、濃度分解能、時間分解能、X 線画像上の強度の一様性など) を各種ファントムにより定量的に評価するとともに小動物や摘出生体試料を用いた医学的観点 (肺がんの機序解明、肺動脈性肺高血圧症の機序解明、腎機能評価、冠動脈系評価) からの X 線画像の画質評価実験を実施した。これらの実験的評価により、今後の研究推進に関して特に高時間分解能検出器を利用した血流の動的評価、血管系の機能評価に関する新しい有用な知見を得ることができた。X 線エネルギー特性に関する評価実験での X 線エネルギー範囲は血管造影剤の主成分であるヨウ素の K 吸収端上側のエネルギーである 33 keV から 36 keV と設定した。

その後、放射光単色 X 線を利用する実験ステーションを NE7A から BL-14C に移して、高感度 HARP 検出器 (NHK) 高空間分解能検出器 (C14120-20P、浜松ホトニクス株式会社) を用いた放射光微小血管造影システムの物理的特性評価と小動物や摘出生体試料を用いた医学的観点からの X 線画像の画質評価実験を実施した。単色 X 線を利用する放射光ビームラインの特性 (電子ビームのエミッタンス、電子ビーム形状、放射光スペクトル、放射光の発光点と試料間の距離、単色 X 線を得るための X 線光学素子の物理的特性) を考慮しながら詳細な定量的評価を実施した。

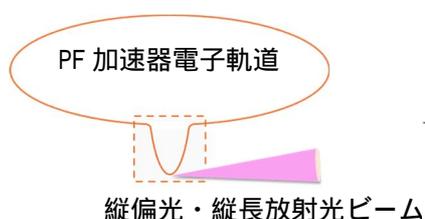


図 2. 縦型ウィグラーから発生する放射光の概念図.

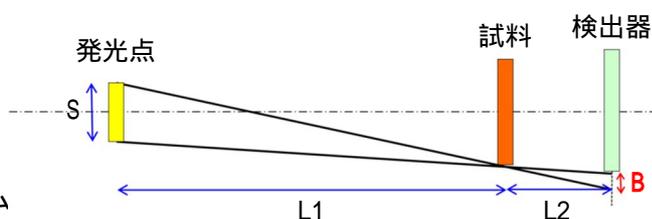


図 3. 電子ビームサイズと画像上の空間的ボケの関係.

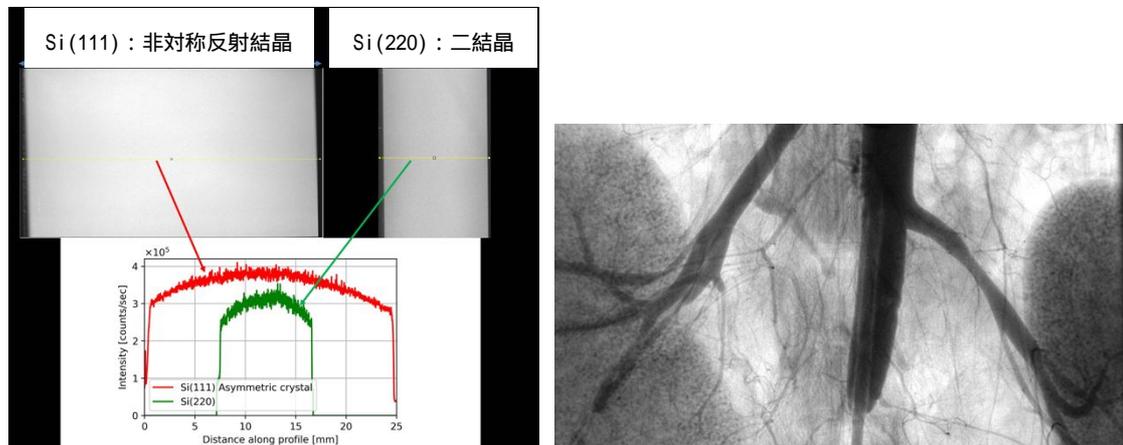
図 2 には、BL-14C で得られる放射光の特性を示す。加速器内の電子ビーム軌道は縦型ウィグラーの箇所縦方向に 5-6 mm 程度曲げられる。発生する放射光は縦偏光であるとともに縦長のビームとなる。このことで既述のように実験配置上の利点があるとともに、電子ビームの縦幅は横幅よりも狭く、X 線イメージングの観点からは非対称反射 X 線光学素子が機能しない縦方向の画像上のボケが小さくなる大きな利点もある。画像上のボケと発光点の大きさの模式図を図 3 に示す。ボケ B は、発光点の大きさを S、発光点と試料間の距離を L1、試料と検出器間の距離を L2 で表すと $B = S \times L2 / L1$ の式で表記される。BL-14C の場合は、 $L1 = 36 \text{ m}$ 、 $L2 = 0.4 \text{ m}$ 、 $S = 0.05 \text{ mm}$ 程度なので、 $B = 0.56 \mu\text{m}$ 程度となり縦方向の画像上の空間的ボケの大きさは検出器の画素サイズ ($5 \mu\text{m} - 10 \mu\text{m}$ 程度) よりも小さくなる。いわゆる半陰影による空間分解能の劣化が生じないことを定量的に評価した。

BL-14C では、放射光ビームの特性を利用して本研究当初はビームラインに常設された二結晶光学系 (Si (220)) を用いた研究を推進した。シリコン結晶の方位は BL-14C に設置されている世界最大の大型結晶干渉計の結晶方位に合わせて 220 面に設定されている。また、シリコン結晶は放射光利用実験で通常利用されているメカノケミカル研磨をした表面となっている。

BL-14C での研究推進の結果、NE7A での撮像に比較して高空間分解能画像を得ることができたことを実証できた。しかしながら、二結晶光学系から得られる放射光の大きさは縦 50 mm × 横 6 mm 程度であるとともに横方向の X 線強度は放射光の特性によりガウス分布をしている。試料の大きさに合わせて広い二次元面を持つ単色 X 線を利用するために、非対称反射光学素子を導入したが、単位面積あたりのフォトン数が不足して目的とする時間分解能 (30-100 msec) での撮像が困難であることも判明した。

このため、ビームラインに常設された二結晶光学系を利用しないで BL-14C 実験ステーションまで白色 X 線を導入し、Si (220) 面よりも X 線回折強度の大きな Si (111) 面を利用する非対称反射 X 線光学系を開発した。X 線光学素子周辺からの散乱 X 線を防ぐために精密ゴニオメータ上の X 線光学素子は鉛 1mm で囲ったシールドボックス内に設置した。

ビームラインに常設された二結晶光学系 (Si (220)) を利用して得られる単色 X 線強度分布と上記白色 X 線と非対称 Si (111) 面を利用して得られる単色 X 線強度分布を図 4 (a) に示す。新しい方法で得られる単色 X 線の強度が 20% 程度向上するとともに研究目的に適応する大きな照射面を得ることができた。画面横方向の X 線強度は放射光ビーム自身が持つガウス分布をしている X 線強度を反映している。図 4 (b) には新しい方法で撮像した腎血管系造影像の一例を示す。また、得られる単色 X 線画像の物理的特性を各種ファントムにより定量的に評価した。



(a) 単色X線強度分布

(b) ラットの腎血管系造影画像の一例
(横幅:約 25 mm、検出器画素サイズ:5.5 μm)

図4. 得られる単色X線強度分布(a)と腎血管系造影像(b).

BL-14C において本研究で開発したイメージングシステムにより高空間分解能で二次元動画像を得ることができることを実証できた⁽¹⁾。さらに、表面を SiC 砥粒で物理的に研磨した結晶とメカノケミカル研磨した結晶から得られる単色X線の物理的特性を BL-14C において定量的に再評価した。個別研究目的に応じて使用するX線光学素子を選定できると考えている。

本研究推進では、循環器外科の臨床医、国内外の放射線科の臨床医との情報交換、意見交換を実施してきた。得られた研究成果は学術誌や国内外の学術集会等で報告を行ってきた。

今後、本研究で開発した微小血管造影システムを用いて血管系の更なる機序解明や各種疾患に関する個別目的の知見を蓄積する予定である。また、引き続き、より最適なX線光学系の開発も実施する予定である。

参考文献

- (1) C. Kamezawa, K. Hyodo, C. Tokunaga, T. Tsukada and S. Matsushita: Large-view x-ray imaging for medical applications using the world's only vertically polarized synchrotron radiation beam and a single asymmetric Si crystal. *Physics in Medicine and Biology*, 68(2023)195010.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kamezawa Chika, Hyodo Kazuyuki, Tokunaga Chiho, Tsukada Toru, Matushita Shonosuke	4. 巻 68
2. 論文標題 Large-view x-ray imaging for medical applications using the world's only vertically polarized synchrotron radiation beam and a single asymmetric Si crystal	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 195010
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6560/acf640	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kamezawa Chika, Hyodo Kazuyuki	4. 巻 94
2. 論文標題 Evaluation of high intensity synchrotron radiation x-ray imaging using Si crystals with lapped surface at 33.3 keV	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Review of Scientific Instruments	6. 最初と最後の頁 93702
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/5.0161239	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kamezawa Chika, Cramer Avilash, Krull Wolfgang, Yashiro Wataru, Hyodo Kazuyuki, Gupta Rajiv	4. 巻 11
2. 論文標題 Dynamic X-ray elastography using a pulsed photocathode source	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 24128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-03221-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Kamezawa Chika, Hyodo Kazuyuki	4. 巻 38(4)
2. 論文標題 Evaluation of Spatial Resolution for X-Ray Imaging Using Vertically Polarized Synchrotron Radiation at the Photon Factory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Imaging Technology	6. 最初と最後の頁 185-193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 亀沢知夏、兵藤一行
2. 発表標題 BL-14Cにおける高強度および大視野を得るための X線イメージングシステムの高度化
3. 学会等名 2023年度量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 亀沢知夏、兵藤一行、松下昌之助
2. 発表標題 白色放射光と非対称結晶 1 枚による大視野 X線イメージング
3. 学会等名 2022年度量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松下昌之助、兵藤一行、亀沢知夏、塚田 亨、徳永千穂、坂本裕昭、平松祐司
2. 発表標題 放射光血管造影による腫瘍内微小血管の可視化
3. 学会等名 2022年度量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 亀沢知夏、兵藤一行
2. 発表標題 Vertical wigglerから放出される X線の特性評価
3. 学会等名 2022年度量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chika Kamezawa, Kazuyuki Hyodo
2. 発表標題 Comparison between vertical and horizontal spatial resolution for x-ray imaging using the world's only vertically polarized synchrotron radiation at BL-14C, Photon Factory
3. 学会等名 The 14th International Conference on Synchrotron Radiation Instrumentation (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松下昌之助、兵藤一行、塚田 亨、徳永千穂、坂本裕昭、平松祐司
2. 発表標題 放射光と高解像度受像体を用いた腎微小循環の描出
3. 学会等名 2021年度量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 兵藤一行、亀沢知夏、松下昌之助
2. 発表標題 微小血管系診断システムに関する物理的特性評価
3. 学会等名 2020年度量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松下昌之助、兵藤一行、塚田 亨、徳永千穂、坂本裕昭、平松祐司
2. 発表標題 放射光血管造影による血流機能評価
3. 学会等名 2020年度量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 兵藤一行
2. 発表標題 放射光加速器を用いた医学イメージング応用
3. 学会等名 群馬大学・KEK-day ~ 加速器のすゝめ
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	徳永 千穂 (TOKUNAGA CHIHO) (30451701)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	亀沢 知夏 (KEMEZAWA CHIKA)		
研究協力者	松下 昌之助 (MATSUSHITA SHONOSUKE)		
研究協力者	塚田 亨 (TSUKADA TORU)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------