

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25286094

研究課題名(和文) レーザーコンプトン散乱X線による可視不能生体材料のリアルタイム可視化装置の開発

研究課題名(英文) Radiography of thin stent in blood vessels using laser Compton X-rays

研究代表者

豊川 弘之 (Toyokawa, Hiroyuki)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・分析計測標準研究部門・研究グループ長

研究者番号：80357582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：35 MeVの電子ビームを用いたレーザーコンプトン散乱によって28 keVのX線を発生した。X線発生点から1.8 m先にステント及び塞栓材であるコイルを挿入した人工血管を置き、4 m離れた位置にX線イメージングプレートを設置し、2倍の拡大光学系によるX線イメージングを行い、コイルの可視化に成功した。また、レーザー加速を用いたレーザーコンプトンX線発生に取り組み、60 keVのX線発生を確認した。これらの研究成果によって、将来80 keVのレーザーコンプトンX線を用いたステント撮影手法に目途がついた。

研究成果の概要(英文)：We have succeeded to generate 28 keV laser Compton x-rays using 35 MeV electron beam and 800 nm Ti:Sa laser. An artificial blood vessel, which contained a thin stent and coil was placed 4 meters away from the x-ray source point. X-ray radiograph of the stent and coil was successfully measured with an imaging plate. We also confirmed that the 60 keV laser Compton x-rays was generated via the Compton scattering of the laser-plasma-accelerated electron beam and Ti:Sa laser pulse. Real-time radiography of the thin stent during surgery using the laser Compton x-ray will be possible if we boost the x-ray energy to 80 keV.

研究分野：電子加速器、放射線計測

キーワード：レーザーコンプトン散乱 ステント 狭窄 X線

1. 研究開始当初の背景

近年の外科医療では通常の切開手術の代替として、より患者への身体的負担の少ないカテーテル手術が一般的に行われてきている。カテーテル手術とはカテーテルやガイドワイヤーを管状器官内から所要の患部にアプローチして治療する方法である。

特に脳神経外科領域では、どんな動脈瘤でも治してしまう強力な治療法として、狭くなった血管を内側から拡張する「ステント」や、瘤を閉塞させる「塞栓物質(コイル)」を患部に留置する血管内手術が行われている。しかし、これら生体留置物が一旦不適切な位置に留置された場合は、その回収や位置の修正はほぼ不可能である。そのため医師はX線撮影によりリアルタイムで生体留置物を視認しながら、血管内手術を行う必要がある。

しかし生体留置物は年々微細化が進んでおり、医療用X線管を用いた市販装置では最早その視認が困難になってきている。市販装置の空間分解能は約200 μm 程度であり、最新の脳血管手術に使用する太さ約40 μm のステントを鮮明に写し出すことはできない。そのため、ステント端部を太くマーカーとして観察することにより位置を推定しているが、患部付近のステントの状態は見えないため、手術は医師の感覚に頼らざるを得ない。瘤を塞栓するためのコイルは、微細なワイヤーを患部において直接巻きながらコイル化しているが、ステント同様に鮮明な観察ができず、治療において重要な適切なコイル充填率(瘤の体積に対するコイルの量)は、医師の感覚で行っているのが現状である。更に、手術中絶えずX線撮影を行うため、患者の被曝線量もすさまじいものである(吸収線量として約2 Gy程度)。

2. 研究の目的

レーザーコンプトン散乱(Laser Compton Scattering; LCS)X線源を用いて、これまで可視不能であった生体内の微細構造材料を可視化する技術を開発する。LCS-X線は、高エネルギー電子ビームに高強度レーザーを集光照射することで、準単色・エネルギー可変のX線を狭い領域に発生させることができる。本手法は、実験室規模の光源で且つ光源サイズを数10 μm まで微小化できるため、十分なX線収量が得られれば、大型放射光施設のような大規模な装置を用いることなく、高精細・低被曝イメージングが行なえる光源として極めて有用である。

LCS-X線発生技術・装置開発は国外では米研究機関やベンチャー企業で行なわれている他、国内でも研究が進められており、その技術の確立と応用が広く期待されている。

産業技術総合研究所(産総研)では、実験室規模のSバンド小型リニアックを用いて、10~40 keVのエネルギー範囲での準単色LCS-X線を発生させ、位相コントラストイメージングや吸収端を利用した微小血管造影

など、医用イメージングのため研究を行っておりLCS-X線を用いてステントやコイルの微細構造を観察することに成功している。しかし、撮影時間が約30分と長時間の露光が必要であった。これは現状のLCS-X線のエネルギー(最大40 keV)が、材料であるタンタル(Ta; ステント材料)や白金(Pt; コイル材料)のK殻吸収端(67keV、78keV)以下であることや、X線収量が低いことが主な問題となっている。そこで本提案のLCS-X線パルス列化と高エネルギー化により、ステント・コイル材料の吸収端を利用することによって、高い空間分解能での動画撮影と人体吸収を最小限に抑えた高精細イメージングの実現に必要な技術に関する研究を行う。

3. 研究の方法

本研究では、ステント・コイル材料のK殻吸収端にチューニング可能な高エネルギーLCS-X線を発生するため、フェムト秒レーザーと光パラメトリック増幅(OPA)法を用いたパルス列紫外光レーザー(400nm)を開発し、発生したX線を超微細構造材料のイメージングに応用する。LCS-X線源開発としては、最大X線エネルギー80keV、収量 10^6 photons/sを最終的な目標値とする。ステント材料であるタンタルおよび白金のK殻吸収端(それぞれ67keV、78keV)にチューニングしたX線と高感度・高分解能イメージングデバイスを組み合わせることで、人体内(本提案では人体等価ファントムと模擬血管)に注入したステント等を高精細かつリアルタイムに可視化する技術について研究する。

4. 研究成果

小型電子リニアックと高出力レーザーとを用いたLCS-X線をより高効率に発生させるため、衝突用チタンサファイアレーザーの発振器の出力安定性を向上した。同レーザーを用いてフェムト秒レーザーパルスの発生に成功し、大口径の波長変換結晶により2倍高調波光の確認に成功した。

レーザーと電子ビームを衝突させるための真空チェンバーには、蛍光板を用いたビーム位置モニターの導入機構とともに、レーザー光学素子を真空容器内に配置する必要があるが、既存チェンバーでは開口部が小さく、大径の光学素子を挿入することが困難であったため、上部に開閉機構を有し、内部に光学素子設置用のタップ機構のある真空チェンバーを新たに設計・製作した。上記チェンバー設置後、レーザーコンプトン散乱X線生成に成功した。

35 MeVの電子ビームを用いて28 keVのX線生成を確認した。光源から約1.8 m地点にステント及び塞栓材であるコイルを、約4.0 mの地点に検出器(イメージングプレート)を設置し、拡大系(2倍程度)によるイメージングを行った。その結果、コイルの可視化に

成功した(図1~図3)。

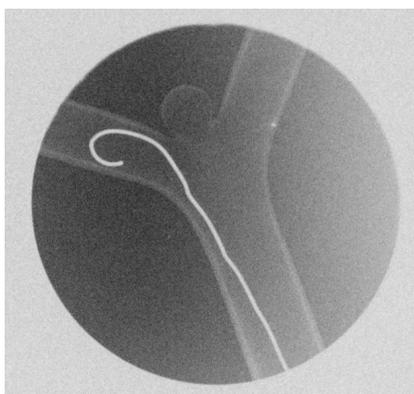


図1 模擬血管内部へ挿入したコイルのLCS-X線画像(コイルは下から左上方向に挿入)。

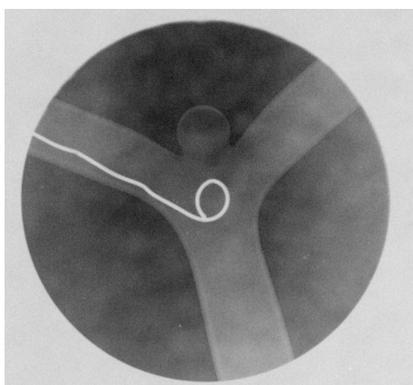


図2 模擬血管内部へ挿入したコイルのLCS-X線画像(コイルは下から左上方向に挿入)。

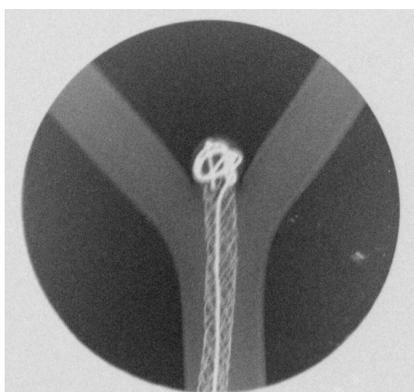


図3 模擬血管内部へ挿入したコイルおよびステントのLCS-X線画像(コイルが動脈瘤部に充填されている状態)。

実験中に衝突用チタンサファイアレーザーのプリアンプの結晶が焼損した。再研磨加工による修復作業を行った結果、レーザー出力はほぼ損傷前の出力まで回復した。

衝突用レーザーの波長を短波長化することを試み、2倍波の発生に成功した。衝突用レーザーシステムの小型化を目指してErファイバーレーザーシステムの試作を行った。同レーザーの繰り返し周波数調整が可能であることが確認できたことから、Erファイバーレーザーを電子加速周波数に同期させることが可能であることが分かった。これによって80 keVのX線生成の目途が立った。

X線発生に関しては、レーザー加速で得られる電子線を用いたLCS-X線発生の研究も並行して進めた。その実験配置図を図4に示す。波長800 nm、エネルギー700 mJ、パルス幅40 fsのレーザーパルス(図4中のメインパルス)をヘリウムガスジェットに集光照射し、高エネルギー電子線を発生する。波長800 nm、エネルギー140 mJ、パルス幅100 fsのコライディングパルスをメインパルスの光軸に対して20°の方向から集光照射し、焦点線と同期衝突させLCS-X線を発生する。電子線を磁場で曲げ、X線から空間的に分離すると共に、エネルギー分解し、アルミニウムフィルターを通して蛍光板に入射し、CCDカメラを用いてX線像とエネルギー分解された電子像を同時にシングルショットで観測した。

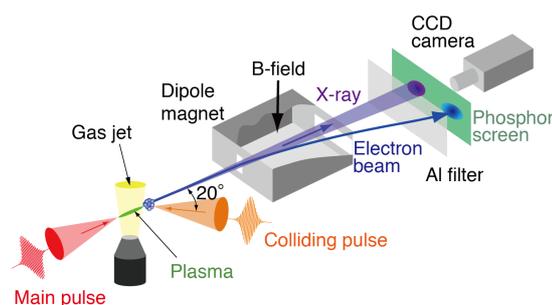
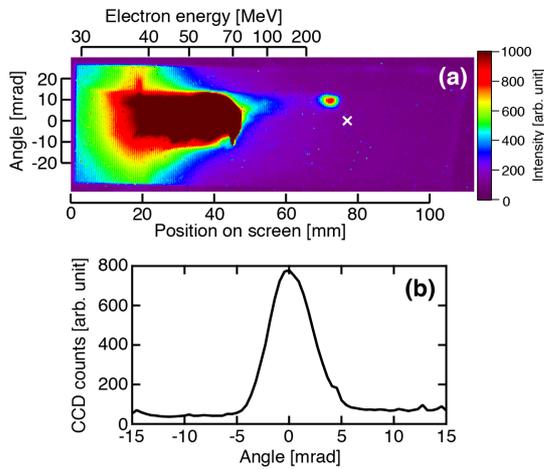


図4 レーザー加速電子線を用いたLCS-X線発生の実験配置

図5(a)はLCS-X線が発生した際に観測された蛍光像である。図中のクロスは、真空中でのメインパルスの光軸位置である。左側に観測されているのが、電子線のエネルギー分解された電子像、メインパルスの光軸付近に観測されているスポット状の像がLCS-X線像である。図5(b)はX線像の強度分布である。発生X線は5 mrad程度の指向性を持ち、X線収量は 2×10^7 photons/pulse程度と見積もられた。

この時、ピークエネルギーが60 MeV程度、電荷量は70 pC程度のエネルギーの揃った準単色電子線が発生していると見込まれる。電子線と高強度レーザー場の相互作用を解析



するシミュレーションコードCAINを用いて、X線スペクトルを評価した。60 keV 近傍のX線が発生していると見込まれた。電子線エネルギーを70 MeVにまで増強できれば、80 keVのX線発生が可能である。100 MeVに迫る電子線発生も観測されており、ステント、コイルのイメージングに必要な80 keVのX線発生の目途も得られている。

図5 (a) LCS-X線が発生した際に観測された蛍光像。(b) X線像の強度分布。

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23件)

- 1) 三浦 永祐, 黒田 隆之助, 豊川 弘之, “レーザーと加速器を組み合わせた高エネルギーX線源開発と応用”, レーザー研究, 査読あり, vol. 42, 2014年, pp. 23-31.
- 2) 三浦 永祐, 黒田 隆之助, 豊川 弘之, “X-ray generation via laser Compton scattering using electron beam driven by laser-plasma acceleration”, Proceedings of the Frontiers in Optics 2013 FTh2A.1, 査読なし, 2013年, pp. 1-2.
- 3) 三浦 永祐, 石井 聡, 田中 健治, 黒田 隆之助, 豊川 弘之, “X-ray pulse generation by laser Compton scattering using a high-charge, laser-accelerated, quasi-monoenergetic electron beam”, Applied Physics Express, 査読あり, vol.7, 2014年, pp.046701/1-4. DOI : 10.7567/APEX.7.46701
- 4) Tsuda K, Tsurushima H (CA), Takano S, Tsuboi K, Matsumura A, “Brain metastasis from papillary thyroid

carcinomas”, Mol Clin Onc, 査読あり, vol. 1, 2013年, pp. 817-819.

- 5) Ito Y, Tsurushima H (CA), Sato M, Ito A, Oyane A, Sogo Y, Matsumura A, “Angiogenesis therapy for brain infarction using a slow-releasing drug delivery system for fibroblast growth factor 2”, Biochem. Biophys. Res. Commun., 査読あり, vol. 432(1), pp. 182-187, 2013.
 - 6) Sato M, Nakai Y, Tsurushima H (CA), Shiigai M, Masumoto T, Matsumura A, “Risk factors of ischemic lesions related to cerebral angiography and neuro-interventional procedures”, Neurol. Med. Chir., 査読あり, vol. 53(6), pp. 381-387, 2013.
 - 7) 平 義隆, 黒田 隆之助, “産総研Sバンド小型リニアックとその応用”, 放射線化学, vol. 99, pp.23-32, 2015, 査読あり.
 - 8) 豊川 弘之, “電子加速器を利用した研究の産業技術への橋渡し”, Synthesiology, vol. 8-2, pp.89-96, 2015, 査読あり.
- [学会発表](計9件)
- 1) 三浦 永祐, 黒田 隆之助, 豊川 弘之, “X-ray generation via laser Compton scattering using electron beam driven by laser-plasma acceleration”, Frontiers in Optics 2013 / Laser Science XXIX (招待講演), 2013年10月, Orlando(アメリカ).
 - 2) 三浦 永祐, 黒田 隆之助, 豊川 弘之, “Characteristics of X-rays produced via laser Compton scattering using quasi-monoenergetic electron beam driven by laser-plasma acceleration”, The 8th International Conference on Inertial Fusion Sciences and Applications (IFSA2013 Nara), 2013年9月, 奈良県新公会堂(奈良県奈良市).
 - 3) 豊川 弘之, 黒田 隆之助, 平 義隆, 田中 真人, 他, “産総研電子加速器施設の現状”, 第27回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 2014年1月, 広島国際会議場(広島県広島市).
 - 4) 三浦 永祐, 丸山 昂貴, 黒田 隆之助, 豊川 弘之, “レーザー加速電子線を用いたレーザーコンプトン散乱硬X線発生”, レーザー研シンポジウム2014(招

待講演), 2014年04月, 大阪大学銀杏会館(大阪府吹田市).

- 5) 三浦 永祐, 丸山 昂貴, 黒田 隆之助, 豊川 弘之, “レーザープラズマ加速電子線を用いたX線発生”, Plasma Conference 2014, 2014年11月, 朱鷺メッセ(新潟県新潟市).
- 6) 三浦 永祐, 黒田 隆之助, 豊川 弘之, “高出力フェムト秒レーザー生成プラズマX線源の開発と応用”, 第11回レーザー学会「マイクロ固体フォトンクス」専門委員会および第2回日本燃焼学会レーザー点火研究委員会(招待講演), 2014年12月, 産業技術総合研究所東事業所(茨城県つくば市).
- 7) 三浦 永祐, 丸山 昂貴, 黒田 隆之助, 豊川 弘之, “レーザー駆動電子線を用いたX線発生”, レーザー学会学術講演会第35回年次大会, 2015年1月, 東海大学高輪校舎(東京都品川区).
- 8) 黒田 隆之助, “加速器の実用フォトカソードに関する研究”, ナノプロセス研究会, 淡路島ウェスティン(兵庫県淡路市), 2015年12月.
- 9) 豊川 弘之, 池浦 広美, 大島 永康, 大平 俊行, 小川 博嗣, ORourke Eugene Brian, 柏谷 裕美, 加藤 英俊, 黒田 隆之助, 小林 慶規, 鈴木 良一, 清 紀弘, 平 義隆, 田中 真人, 藤原 健, 三浦 永祐, 安本 正人, “産総研電子加速器施設の現状”, 第29回日本放射光学学会年回, 東京大学柏の葉キャンパス(千葉県柏市), 2016年1月.

〔図書〕(計 件)

〔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 1件)

名称: 生体内留置可視化装置
発明者: 鶴嶋英夫、松村明、中居康展、榊原謙、松下昌之助、兵藤一行、黒田隆之助、山田家和勝
権利者: 国立大学法人筑波大学、大学共同利用機構法人高エネルギー加速器研究機構、国

立研究開発法人産業技術総合研究所

種類: 特許

番号: 5850309

取得年月日: 平成27年12月11日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

豊川 弘之 (TOYOKAWA, HIROYUKI)

産業技術総合研究所・分析計測標準研究部門・研究グループ長

研究者番号: 80357582

(2) 研究分担者

三浦 永祐 (MIURA, EISUKE)

産業技術総合研究所・分析計測標準研究部門・上級主任研究員

研究者番号: 10358070

(3) 研究分担者

田中 真人 (TANAKA, MASAHITO)

産業技術総合研究所・分析計測標準研究部門・主任研究員

研究者番号: 30386643

(4) 研究分担者

鶴嶋 英夫 (TSURUSHIMA, HIDEO)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号: 50315470

(5) 研究分担者

平 義隆 (TAIRA, YOSHITAKA)

産業技術総合研究所・分析計測標準研究部門・研究員

研究者番号: 60635803

(6) 研究分担者

黒田 隆之助 (KURODA, RYUNOSUKE)

産業技術総合研究所・分析計測標準研究部門・主任研究員

研究者番号: 70350428