

X線位相情報による画像形成とその医療応用に関する研究

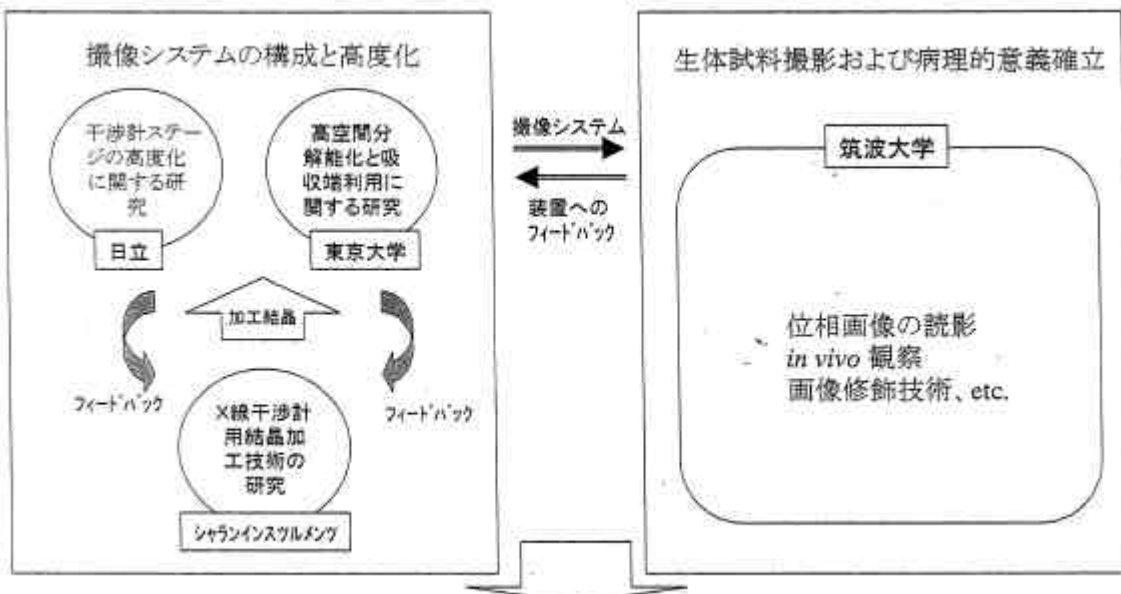
研究代表者：百生 教 (東京大学)

研究体制：東京大学 他3機関

研究の概要・目標	諸外国の現状等	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1. 何を目標しているのか ガンなどの病変の早期発見を可能とする画期的な画像診断技術の開発を目指して、被写体を透過したX線の位相を計測することによる無造影高感度X線撮像法を研究する。</p> <p>第Ⅱ期の目標 大型X線干渉系の改良を進め、3cm角の視野の干渉を実現するとともに位相コントラスト画像の病理学的意義を明らかにする</p> <p>2. 何を研究しているのか X線位相情報を得るためのX線干渉計の試作、および生体の観察を可能とする技術開発。</p> <p>3. 何が新しいのか 従来のX線透視画は吸収の大小によっており、軟部組織に対する感度は全く不足であったが、X線位相検出技術はこの限界を超え、X線画像利用技術において新たな分野を開きつつある。</p>	<p>1. 現状 X線位相情報の画像形成利用は高性能のX線源（シンクロトロン放射光等）の出現にも関連して、いくつかの方式で研究されるようになってきている。世界の各放射光施設において位相コントラストX線イメージングの研究が見うけられるようになった。各方式の中で、我々が研究しているX線干渉計を用いる方式は最も高感度であり、唯一ガン等の軟部組織内の構造が描出できる技術である。</p> <p>2. わが国の水準 大型のX線干渉計を動作させるには高い技術レベルが必要であり、現実的に我々は他の追従を許していない。</p>	<p>1. 波及効果 本研究の延長線上には乳ガン診断技術への応用が予想される。そのためには5cm角以上の視野で干渉を実現することが条件となる。 本研究はわが国が先行して進めており、医学分野では数少ない日本発の技術と言え、本研究の成功は国際社会への貢献という意味合いも含まれると考える。 また、基礎医学や生物学、および材料科学分野への発展も可能である。</p>

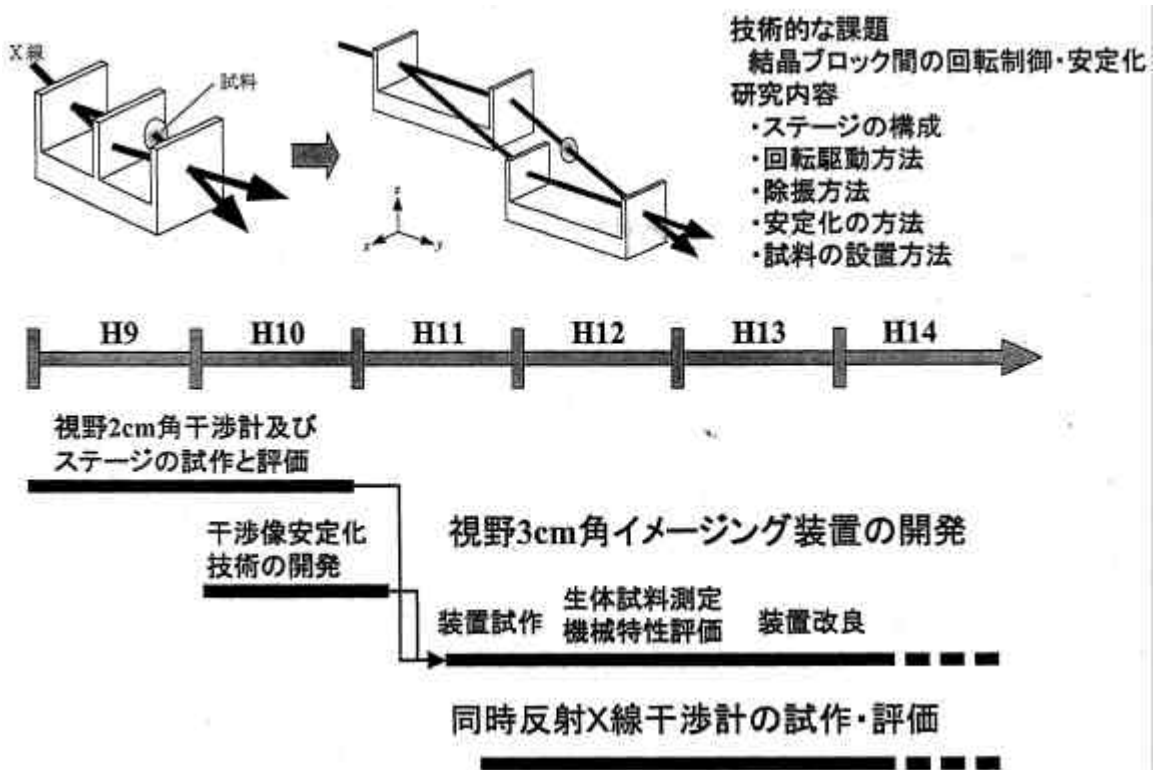
1班 X線位相操作による高度画像形成技術の研究

2班 X線位相画像を医療応用するための基礎研究



X線位相画像の医用画像診断基盤技術

X線位相情報による画像形成とその医療応用に関する研究



所要経費（第 期）

（単位：千円）

研究項目	担当機関等	研究担当者	H9 年度	H10 年度	H11 年度	所用 経費
1. 大視野位相X線撮像システムの開発						
(1) X線干渉光学系と調節機構の開発	(株)日立製作所・中央研究所	百生 敦 米山 明男	35,788	65,304	61,911	163,003
(2) 高分解能X線干渉計の作製法と評価に関する研究	高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所	平野 馨一	9,333	6,701	3,900	19,934
(3) X線干渉信号の安定化技術に関する研究	通産省工業技術院計量研究所	中山 貫 藤本 弘之	14,924	15,036	10,011	39,971
2. X線位相像を医療応用するための基礎研究	筑波大学・臨床医学系	(故)板井 悠二 武田 徹	20,315	20,929	14,013	55,257
3. 研究振興	科学技術庁・研究開発局		140	140	179	459
合計			80,500	108,110	90,014	278,624

所要経費（第 期）

（単位：千円）

研究項目	担当機関等	研究担当者	H12 年度	H13 年度	H14 年度	所用 経費
1. X線位相操作による高度画像形成技術の研究						
(1) 高空間分解能化と吸収端利用に関する研究	東京大学大学院・工学系研究科	百生 敦	28,435	23,002	15,652	67,089
(2) 分離型X線干渉計ステージの高度化に関する研究	(株)日立製作所・中央研究所	米山 明男	24,344	34,175	16,915	75,434
(3) X線干渉計用結晶加工技術の研究	シャラン・インストルメンツ(株)	小泉 有生	26,138	16,647	19,320	62,105
2. X線位相像を医療応用するための基礎研究	筑波大学・臨床医学系	(故)板井 悠二 武田 徹	14,867	16,361	17,305	48,533
3. 研究振興	科学技術庁・研究開発局		281	281	286	848
合計			94,065	90,466	69,478	254,009

研究成果の概要

総括

X線が生体組織を透過するとき、吸収以外に位相シフトと呼ばれる作用を受ける。これは組織内をX線が通過する速さの違いに起因する。この作用は吸収のそれより約千倍大きく、この差をコントラスト形成に利用すれば、極めて高感度なX線撮像が可能となり従来法の軟部組織病変検出の問題点が解決されと考えられる。しかし単純に透過X線強度を計測するだけでは位相シフトは抽出できない。それを巧みに画像化に利用する方法が「位相コントラスト法」と呼ばれるものである。本課題はこの手法の医療応用に向けた基礎技術開発を狙ったものである。高エネルギー加速器研究機構の放射光施設（フォトンファクトリー）などにおいて、シンクロトロン放射光と呼ばれるX線源を用いて研究が推進された。

本研究の第一期においては、第1班の(1)「大視野位相X線撮像システムの開発」、及び第2班の(2)「X線位相像を医療応用するための基礎研究」が行われ、工学と医学の効果的な連携のもとで研究が進められた。その成果は第一期の成果報告書（平成12年8月）にまとめられているが、簡単に振り返ると第1班は、X線干渉計を分離型にすることによる大視野化の方法を検討し、その実現性を実証したこと、第2班は、位相情報を利用することによって観察できる組織構造を、数々の動物や人間の組織片を用いて調べ、その実例を世界に発信したことであろう。癌病巣や血管の無造影描出を実証したことは意義深い。

第二期では、第一期の原理検証の段階から、より応用を意識した部分が増え、第1班では(1)「X線位相操作による高度画像形成技術の研究」として多少研究実施組織を変更した上で研究が実施され、第2班では引き続き(2)「X線位相像を医療応用するための基礎研究」が行われた。

以下に特筆すべき成果を挙げる。

- 分離型X線干渉計の大型化によって、第一期の25mm×15mmから60mm×30mmへと面積にして5倍近くの観察視野拡大が実現した。
- 第二期では使用するX線のエネルギーを18keVにほぼ固定していたが、厚い試料や石灰化を含む試料などでは画像再構成上の問題を残していた。第二期では35keV以上のX線を使用することにより、この問題が軽減されることを見出した。すなわち、本手法による観察対象が大幅に拡張されることになる。
- 生きたラットによる撮像を可能とし、血管への生理食塩水注入による肝臓内血管の血流動態の可視化に成功した。
- 位相情報検出によってもたらされる高濃度分解能化に加え高空間分解能化を両立するX線干渉計が製作され、本手法の顕微的応用の可能性が示された。

サブテーマ毎、個別課題毎の概要

1. X線位相操作による高度画像形成技術の研究

1.1. 分離型X線干渉計ステージの高度化に関する研究

第一期の研究成果に基づいて、生体試料の観察が実際に可能な大視野の位相コントラストX線撮像装置を開発した。大視野確保のため、分離型X線干渉計の大型化を行うとともに、確立したステージ設計コンセプトに従い専用の大型ステージを設計・製作した。また、より安定した撮像を可能とするステージドリフト抑制システムの高度化、種々の生体観察を可能とする生体マニピュレーション機構の開発、及び高エネルギーX線への対応を行った。これまでに観察視野60mm×30mm@18keV及び22mm×30mm@35keVを実現し、生体試料の位相マップ及びCT像の取得や、*in vivo*での血流動態観察に成功した。

1.2. 高空間分解能化と吸収端利用に関する研究

X線位相情報による画像形成技術に関し、その高度化を狙う項目として、高空間分解能化のためのX線干渉計の改善と吸収端において発生するコントラスト利用に関するフィージビリティを検討した。高空間分解能化

については、厚さ40 μm の結晶板を有する薄型X線干渉計の製作に成功し、第三世代シンクロトロン放射光施設 SPring-8 に設置されているX線位相CT装置にそのX線干渉計を組み込んだ。実効的空間分解能 10~20 μm の位相CT画像が得られるようになり、動物組織試料の観察に供している。吸収端の利用については、我々が使用したX線のエネルギー域に吸収端を有するストロンチウムについて実験した。吸収端における屈折率の変化や、組成の違いによるケミカルシフトが確認された。しかし、S/N比の不足により、元素分布や化学状態分布の画像化には至っていない。

1.3. X線干渉計用結晶加工技術の研究

X線干渉計は一見簡単な形状にもかかわらずX線波長レベルでの干渉性を有さなければならないため、高度な加工精度を要求する。また、その加工精度を非接触で計測することはその形状ゆえ困難であった。そこで、干渉計形状を正確に計測するための計測装置を試作し、これにより各結晶面の三次元座標データを得ることができるようになった。このデータを元に干渉性の良し悪しの予測を試みた。また形状修正装置を試作して、フレーム型干渉計や研磨干渉計を製作した。フレーム型干渉計では結晶の使用部分のみを薄くし、空間分解能の向上と光強度の向上を可能とした。研磨干渉計は従来化学エッチングで仕上げていた結晶面をCMP加工で仕上げたもので、従来法に比較して残留歪が少ないことがわかった。さらにこれらの技術をもとに60 \times 30mmの視野を持つ大型干渉計を作成することができた。

2. X線位相像を医療応用するための基礎研究

生体を構成する低原子番号物質に対して感度が従来の吸収X線画像の約1000倍高い位相X線画像化技術を用い、30 \times 25mm²の大視野で癌組織等の3次元撮影を行い無造影で生体内構造を弁別観察する事が可能となった。癌組織では、正常肝組織に比べ密度が低く、癌内の壊死、皮膜、癌周囲の血管構築を空間分解能0.03mmで描出できた。また、位相コントラスト造影法として、アレルギー等の副作用のない生理食塩水を用いたラット肝臓内血管の血流動態の画像化が可能となった。高速データ収集ができる撮像系が使用できれば、本装置は、これまで世界に存在しなかった高感度かつ高空間分解能な生体試料撮影装置として利用可能と考えられる。

波及効果、発展方向、改善点等

分離型X線干渉計では、生きた小動物の観察を可能とし、本研究における目標を大きく上回る成果であると考えられる。この技術は現時点で日本にしかなく、世界を凌駕するものである。また、より一層の大視野化も今後期待され、位相コントラストによる乳癌診断が議論できるであろう10cm \times 10cmがひとつの目標になり得る。そのためには、さらに安定なステージの開発とフィードバックによる安定化機構、および、X線干渉計を成す結晶ブロックの高品質化が要求される。実際にそれを可能とするための基礎技術が本研究において得られていると考える。この過程で培われる精密技術は、他の工学分野へ波及することはいうまでもない。また、撮像の高効率化が重要課題として浮上ってきており、最適な画像検出器の開発による動画観察の実現が期待される。空間分解能の向上にも効果的な指針が得られた。これをもとに、マイクロ位相トモグラフィーによる高感度三次元観察技術が立ち上がった。組織片の観察のみであるが、基礎医学における魅力的なツールになり得るであろう。また、分離型X線干渉計と高分解能化の技術の融合は極めて魅力的である。大きな視野を望みながら、興味ある部分の顕微画像を調べることは、画像診断上のひとつの理想であり、この方面への進展も今後期待したい。

ハードウェアの整備が進む一方で、それを利用する立場からの研究も加速させる必要がある。本手法によって得られる画像は、すべての研究者・医師にとって経験のないものであり、多くの組織についての観察を蓄積し、それを我々の組織学的知識と対応させることが本研究におけるひとつの目的であった。今後も精度を向上させつつ継続する必要があるが、癌組織の観察による早期癌の検出、良性悪性の識別、軟組織構造と石灰化によるコントラストの同時検出、血管の低侵襲観察など、多くの観察実施例が蓄積されており、その成果をどう利用するかという視点も今後必要となってくる。我々が開発した画像診断技術は、クリニカルな方向に限らず、新規な薬剤や治療法の研究の効果を評価するなど、基礎医学的な応用も可能であろう。多くの医学関係者の参加を募り、精力的な医学的研究を推進段階へ発展させる必要がある。

研究成果公表等の状況

(1) 研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	第 期 4 件	第 期 11 件	第 期 21 件	第 期 36 件
	第 期 2 件	第 期 22 件	第 期 30 件	第 期 54 件
国際	第 期 11 件	第 期 1 件	第 期 11 件	第 期 23 件
	第 期 15 件	第 期 2 件	第 期 10 件	第 期 27 件
合計	第 期 15 件	第 期 12 件	第 期 32 件	第 期 59 件
	第 期 17 件	第 期 24 件	第 期 40 件	第 期 81 件

(2) 特許等出願件数

第 期 3 件 (うち国内 3 件、国外 0 件)

第 期 3 件 (うち国内 3 件、国外 0 件)

合計 6 件 (うち国内 6 件、国外 0 件)

(3) 受賞等

第 期 0 件 (うち国内 0 件、国外 0 件)

第 期 2 件 (うち国内 1 件、国外 1 件)

1. 百生敦: 「コニカ画像科学奨励賞 (X線干渉計を用いた位相コントラスト法における高精度位相回復に関する研究)」, 2002.2.1

2. Takeda T, Yoneyama A, Wu J, Zeniya T, Tsuchiya Y, Thet-Thet-Lwin, D. V. Rao, Matsushita S, Yuasa T, Yashiro T, Aiyoshi Y, Hyodo K, Hirano K, Momose A, Akatsuka T, Itai Y: 「SCI 2002 Best Paper Award」, 2002. 8

(4) 主な原著論文による発表の内訳

* 発表者氏名: 「発表題目」, 文献名, 巻(号), 頁, (掲載年)の順

国内誌 (国内英文誌を含む)

(1). Koyama, H. Yoshikawa, and A. Momose: 「Phase-Contrast X-Ray Imaging with a Triple Bragg-Case Interferometer」, Jpn. J. Appl. Phys., 42, L80-L82, (2003)

(2). A. Yoneyama, A. Momose and I. Koyama: 「Feasibility Test of a Nonplanar Three-Beam Case X-Ray Interferometer for High-Resolution Phase-Contrast X-Ray Imaging」, Jpn. J. Appl. Phys., 41, L161-L163, (2002)

国外誌

1. A. Momose, I. Koyama, Y. Hamaishi, H. Yoshikawa, T. Takeda, J. Wu, Y. Itai, K. Takai, K. Uesugi, and Y. Suzuki: 「Phase-Contrast Microtomography Using an X-Ray Interferometer Having a 40- μ m Analyzer」, J. Phys. IV, 104, 599-602, (2003)

2. I. Koyama, H. Yoshiakwa, and A. Momose: 「Simulation study of phase-contrast X-ray imaging with a triple Laue-case and a triple Bragg-case interferometers」, J. Phys. IV, 104, 563-566, (2003)

- 3.I. Koyama and A. Momose: Simulation Study of Spatial Resolution in Phase-Contrast X-ray Imaging with Takagi-Taupin Equation, Nucl. Instrum. Methods B, 199, 446-450, (2003)
- 4.A. Yoneyama, A. Momose, I. Koyama, Eiichi Seya, Tohoru Takeda, Yuji Itai, Keiichi Hirano and Kazuyuki Hyodo : Large-area phase-contrast X-ray imaging using a two-crystal X-ray interferometer, J. Synchrotron Rad., 9, 277-281, (2002)
- 5.T. Takeda, A. Momose, J. Wu, Q. Yu, T. Zeniya, Thet-Thet-Lwin, A. Yoneyama, and Y. Itai: Vessel imaging by interferometric phase-contrast x-ray technique, Circulation, 105, 1708-1712, (2002)
- 6.A. Momose, T. Takeda, A. Yoneyama, I. Koyama, and Y. Itai: Wide-area phase-contrast x-ray imaging using large x-ray interferometers, Nucl. Instrum. Methods A, 467-468, 917-920, (2001)
- 7.T. Takeda, A. Momose, J. Wu, T. Zeniya, Q. Yu, Thet-Thet-Lwin, and Y. Itai: Phase-contrast x-ray computed tomography of non-formalin fixed biological objects, Nucl. Instrum. Method A, 467-468, 1322-1325, (2001)
- 8.A. Momose, T. Takeda and Y. Itai: Blood vessels: Depiction at phase-contrast x-ray imaging without contrast agents in the mouse and rat --- Feasibility study, Radiology, 217, 593-596, (2000)
- 9.T. Takeda, A. Momose, K. Hirano, S. Haraoka, T. Watanabe, and Y. Itai: Human carcinoma: early experience with phase-contrast x-ray CT with synchrotron radiation? comparative specimen study with optical microscopy, Radiology, 214, 298-301, (2000)
- 10.T. Takeda, A. Momose, Q. Yu, T. Yuasa, F. A. Dilmanian, T. Akatsuka, and Y. Itai: New types of x-ray computed tomography with synchrotron radiation : fluorescent x-ray CT and phase-contrast x-ray CT with interferometer, Cellular & Molecular Biology, 46, 1077-1088, (2000)
- 11.T. Takeda, A. Momose, Q. Yu, J. Wu, K. Hirano, and Y. Itai: Phase-contrast x-ray imaging with a large monolithic x-ray interferometer, J. Synchrotron Radiation, 7, 280-282, (2000)

6) 主要雑誌への研究成果発表

Journal	Impact Factor	サブテーマ 1	サブテーマ 2	サブテーマ 3	サブテーマ 4	サブテーマ 5	合計
Circulation	10.255	0	0	0	0	1	1
Radiology	4.844	0	0	0	0	2	2
Rev. Sci. Instrum.	1.437	1	0	0	0	0	1
Nucl. Instrum. & Methods A	1.167	0	0	0	1	1	2
Nucl. Instrum. & Methods B	1.158	0	0	0	1	0	1
Jap. J. Appl. Phys.	1.280	0	2	0	1	0	3
J. Synchrotron Rad.	0.885	2	0	1	0	1	4

第 期

サブテーマ1:X線干渉光学系と調整機構の研究

サブテーマ2:高分解能 X線干渉計の作製法と評価に関する研究

第 期

サブテーマ3:分離型干渉計ステージの高度化に関する研究

サブテーマ4:高空間分解能化と吸収端利用に関する研究

第 期~第 期

サブテーマ5:X線位相像を医療応用するための基礎研究