

氏 名 米山 明男

学位（専攻分野） 博士（学術）

学位記番号 総研大乙第 160 号

学位授与の日付 平成 18 年 3 月 24 日

学位授与の要件 学位規則第 6 条第 2 項該当

学位論文題目 分離型 X 線干渉計を用いた位相コントラスト型
バイオメディカルイメージングシステムの開発

論文審査委員	主 査 教授	飯田 厚夫
	教授	野村 昌治
	教授	大隅 一政
	助教授	小林 克己
	教授	松下 正
	教授	雨宮 慶幸（東京大学）

論文内容の要旨

基礎医学や創薬の分野において、生きた小動物及び生体サンプルの低侵襲で経時的な三次元観察を実現するために、X線の位相情報を利用した位相コントラスト型バイオメディカルイメージングシステムの開発を行った。本システムでは、無造影でガンと正常組織の識別が可能な密度分解能と、小動物の臓器全体を一度に観察できる観察視野と、麻酔持続時間と同程度の測定時間と、組織レベルの観察が可能な空間分解能の実現を目指し、下記項目に関する研究、及び開発を行った。

1. 位相検出方法に関する検討

サンプルによって生じたX線の位相シフトを検出する方法である「X線干渉法」、「Diffraction Enhanced Imaging」、「フレネル回折を利用した方法」、「タルボ干渉計を用いた方法」、及び「シェアリング干渉計を用いた方法」について、感度とダイナミックレンジに関する検討を行い、X線干渉計を用いた「X線干渉法」が本システムに最適なことを見出した。次に、数値シミュレーションを用いて干渉計に入射するX線強度と密度分解能の関係を評価し、上記観察に必要な性能(密度分解能 5 mg/cm^3 、空間分解能 $20 \mu\text{m}$ 、測定時間 60 分以内)を得るためには、 $1 \times 10^7 \text{ cps/mm}^2$ 以上の入射X線強度が必要なことを見出した。

2. X線干渉計に関する検討

一体 LLL 型、薄歯型、Skew-Symmetric 結晶分離型(STXI)、BBB 型、同時反射型の各 X線干渉計について、観察視野等イメージングの性能に関する比較・検討を行った。その結果、STXI が最も広い観察視野を確保可能で、且つ、サンプルの熱による影響を十分に低減でき *in vivo* 観察に対応可能であり、本システムに最適なことを見出した。次に、高木-トーパン方程式を用いた数値シミュレーションにより、イメージングに必要な STXI の結晶ブロックの位置決めに関する検討を行い、ブロック間にはサブ nrad 以下の位置決め精度が必要なことを見出した。

3. STXI 用位置決めステージの開発

位置決め精度サブ nrad 以下の STXI 用大型位置決めステージを実現するために、駆動系・除振系・摺動系・フィードバック系について検討し、下記のステージ設計指針を得た。

- A) 駆動機構には「圧電素子による駆動」が適している。
- B) 除振機構には空気バネを用いた除振台が適している。
- C) スムースな駆動と高い機械的な剛性が必要とされる摺動機構には「固体滑り機構」が最適である。
- D) 長時間のドリフトを抑制するためには干渉X線強度をフィードバック信号とする「フィードバック機構」が適している。

次に、上記設計指針に基づいて小型のステージを試作し、加振テストによる機械振動特性とX線回折を利用した駆動機構の評価、干渉像の形成、及びフィードバックシステムによる位相の安定化テストを行った。その結果、機械的な剛性は十分に高く外部からの振動を十分に抑えることができる耐振動特性が得られたこと、設計通りにステージを回転駆動できること、Visibility 38%の干渉像を形成できること、フィードバックシステムにより位相の揺らぎを $\pi/15$ まで安定化できることがわかり、上記の設計指針が十分に有効であることを確認した。

更に、上記設計指針に基づいて中型のステージを試作して、小型ステージと同様の評価を行い、十分な機械的な剛性が得られたこと、設計通りにステージを回転駆動できること、Visibility 45%の干渉像を形成できることなどがわかり、上記の設計指針が中・大型ステージにおいても有効であることを確認した。

4. システムの開発

本システムの仕様を下記のように設定し、ビームラインの選択、X線エネルギーの検討、結晶ブロックの間隔に関する検討を行い、ビームラインには KEK PF BL-14C1 が最適であること、X線エネルギーとして大視野用には 17.8 keV が、厚いサンプルには 35 keV が適していること、結晶ブロックの間隔は 300 mm 以上必要であることを見出した。

- A) 密度分解能：5 mg/cm³
- B) 観察視野：30 mm 角以上
- C) 測定時間：30 分(高速モード)、2～3 時間(高精細モード)
- D) 空間分解能：50 μm
- E) その他： *in vivo* 観察対応

次に、上記仕様に基づいて、STXI 大型結晶ブロックの製作、3.の設計指針に基づいた STXI 用位置決め大型ステージの開発、サンプルユニットと位相板ユニットの開発、干渉縞の動きをフィードバック信号とする画像フィードバックシステムの開発、画像処理系の開発を行い、本システムを構築した。

以上により構築した本システムについて、機械振動特性の評価、オートコリメータ及びX線回折を利用した駆動機構の評価、干渉像の形成の試み、及びフィードバックシステムによる位相安定化の試みを行った。その結果、以下の性能であることを確認した。

- A) 水平面内の機械共振点は 300 Hz 以上で機械的な剛性は十分に高く、外部からの振動を十分に抑えることができる耐振動特性を有する。
- B) 各位置決めステージを設計通りの性能で駆動することができる。
- C) X線のエネルギー18 keV において Visibility 50%、大きさ 60×30 mm の干渉像を、X線のエネルギー35 keV において Visibility 50%、大きさ 24 ×30 mm の干渉像を形成することができる。
- D) 画像フィードバックシステムにより位相の揺らぎを $\pi/15$ rad 以下に安定化できる。

また、ファントムを用いて二及び三次元イメージングの密度分解能、空間分解能、測定時間に関する定量的な性能評価を行い、表 1 に示すイメージング性能であることを確認した。

表 1:本イメージングシステムの性能

エネルギー	観察視野	密度分解能	測定時間(三次元像)	空間分解能(断面)
17.8 keV	60×30 mm	0.7 mg/cm ³	3 時間(高精細モード)	～50 μm
35 keV	24×30 mm	0.7 mg/cm ³	3 時間(高精細モード)	～50 μm
		4 mg/cm ³	40 分(高速モード)	～200 μm

次に、生体サンプルを対象とした試用実験を行い、以下の結果を得た。

- A) ホルマリン固定したサンプルの二次元及び三次元観察では、無造影で血管等の各生体組織の可視化や、癌と正常組織の識別を行うことができた。
- B) ラット肝臓の *in vivo* 血流動態観察では、門脈から注入した生理食塩水が動脈に流れていく様子を動的に観察することに成功した。
- C) ノードマウス臀部に移植した表在癌の *in vivo* 三次元観察では、内部の状態を可視化することに成功した。

以上により、本研究で目的とした、生きた小動物及び生体サンプルの低侵襲で経時的な三次元観察が可能なイメージングシステムを構築することができた。今後は、密度ダイナミックレンジの拡大や測定時間の短縮等を行った後、薬剤開発における前臨床試験(薬剤候補物質の選別)や、特定のタンパク質の分布等を可視化する分子イメージングなどへの適用を計る。

論文の審査結果の要旨

本論文は、基礎医学や創薬の分野において要請の高い、生きた小動物や生体サンプルを低侵襲で三次元観察するためのシステムとして、X線位相コントラスト型バイオメディカルイメージングシステムの開発を行い、生体試料への応用研究を行ったものである。

臨床医学における診断や治療法・診断技術の開発、基礎医学における生理・病理の研究、更には創薬における薬剤開発などにおいて、生体の機能・形態の観察を目的とした「バイオメディカルイメージング」は不可欠の技術と考えられ、様々な技術を駆使した高度な手法が開発されている。中でも、X線CTや、MRI、PETによる3次元形態・機能観察が医療現場で進んでいるが、これらは感度・空間分解能・観察視野・測定時間などの点で一長一短である。本研究では、造影剤無しでガンと正常組織の識別が可能な高い密度分解能と、小動物の臓器全体を一度に観察できる観察視野、麻酔持続時間と同程度の測定時間、組織レベルの観察が可能な空間分解能の実現を目指し、新たに分離型干渉計を用いたX線位相コントラスト型イメージング法を開発した。

従来のX線吸収によるコントラストに対して、近年X線位相シフトを利用した様々なイメージング技術が開発されている。本研究では、密度に対する感度および定量性に優れているX線干渉計を用い、中でも観察視野、*in vivo*観察に有利などの利点を持つSkew-Symmetric結晶分離型(STXI)を採用することとした。X線動力学理論に基づく数値シミュレーションにより、STXIの結晶ブロック間にはサブnrad以下の極めて高い位置決め精度が必要なことを見出した。

この精度を持つ大型位置決めステージを実現するためのシステム要素を検討し、圧電素子による駆動機構、空気バネを用いた除振台、固体滑りを用いた摺動機構、干渉X線強度を用いた長時間のドリフトの抑制を採用することとした。まず小型のステージを試作してこの設計指針の有効性を検証し、続いて中型のステージを試作して、上記の設計指針が中・大型ステージにおいても有効であることを確認した。以上の試作を踏まえ、バイオメディカルイメージングに必要な密度分解能、観察視野、測定時間、空間分解能の実現を目指し、システムの具体的なシステム仕様を設定し、それに基づき製作を行った。その結果、X線エネルギー18 keVに対してVisibility 50%、大きさ60×30 mmの干渉像を、X線のエネルギー35 keVにおいてVisibility 50%、大きさ24×30 mmの干渉像を形成することに成功した。更に本システムの密度分解能は約5 mg/cm³、空間分解能は約50 μmであることが実験的に確かめられ、また測定時間も高精細モードで2~3時間、高速モードで約30分であり、目的とした性能が達成されていることが確認された。

次に、生体サンプルを対象とした本システムの試用実験を行った。ホルマリン固定したサンプルの二次元及び三次元観察、ラット肝臓の*in vivo*血流動態観察、ヌードマウス腎部に移植した表在癌の*in vivo*三次元観察では、無造影剤で血管等の各生体組織の可視化や、癌の識別、動的観察に成功し、本装置が実用に十分供せられる水準を達成したことを示した。

以上により、本研究で目的とした、生きた小動物及び生体サンプルの低侵襲で経時的な三次元観察が可能な極めて高精度なバイオメディカルイメージングシステムを初めて構築することができた。本論文により開発された分離型X線干渉計とその生体試料への応用は

専門的にも総合的にも極めて優秀な研究であると認められる。従って審査委員会は全員一致で本研究は博士学位論文として適切なものであると判断した。