

高分解能動画像検出器を使った微小血管造影

梅谷 啓二

高輝度光科学研究センター*

Microangiographic Imaging Using High-Resolution and Real-Time Image Detectors

Keiji UMETANI

Japan Synchrotron Radiation Research Institute

Digital microangiography with spatial resolutions of 8 and 11 μm has been carried out at SPring-8 for the depiction of newly formed blood vessels in an animal model of cancer using two types of detectors. An X-ray indirect conversion type detector is a fluorescent-screen optical-lens coupling system using a high-sensitivity pickup-tube camera. An X-ray direct conversion type detector incorporates an X-ray direct-sensing pickup tube with a beryllium faceplate for X-ray incidence to the photoconductive layer. Small tumor blood vessels with diameters of around 20 μm in an immature vascular network produced by angiogenesis (the development of new blood vessels) were visualized after contrast material injection to the artery. The microangiography system will be a useful tool for evaluating the microangiarchitecture of malignant tumors.

1. はじめに

放射光を使った医学利用の研究は1970年代後半から始まり^{1,2)}, その目的は欧米で病気による死亡原因の1位を占める心臓疾患の診断であった。心臓病の診断にはカテーテルと呼ばれる細いチューブを、心臓自身に血液を供給する冠状動脈に挿入し、造影剤を注入する侵襲性が高い方法しかなかった。このため、比較的侵襲性が低い末梢の静脈から造影剤を注入して冠状動脈を診断する装置の開発が研究の目的であった³⁻⁶⁾。また、末梢の静脈から造影剤を注入する方式に比べれば侵襲性は増すが、高画質な画像が得られる大動脈起始部に造影剤を注入する方式なども研究の対象となった⁷⁾。

日本では病気による死亡原因の1位が癌であり、2位が心臓病、3位が脳血管疾患となっている。このため放射光利用研究において日本で発達した分野として、微小血管造影^{8,9)}による癌の診断法や治療法の開発を目的とした研究がある¹⁰⁾。癌が増殖のために栄養を供給する血管網を回りに作り上げること(血管新生¹¹⁻¹³⁾)と、腫瘍の発育との関連を観察することは、早期診断や新しい癌治療法の戦

略を立てる上で重要である。このためには、造影剤を血管に注入し、直径20~30 μm 程度の血管を画像化する必要がある。しかし、従来のX線管球を使った血管造影装置では200 μm 以上の血管しか画像化できていない。

従来の医用X線撮影装置ではX線管球から発生する連続X線を用いるが、撮影画像の濃度分解能や空間分解能の向上に関して限界があった。濃度分解能に関して、連続X線は画像コントラストにあまり寄与しないエネルギー成分を含み、濃度分解能の向上を制限していた。放射光利用では、分光器で単色化した単色X線を用いるため、画像コントラストに直接に寄与するエネルギーのX線を使える。空間分解能について従来は、X線管球の焦点サイズが300~600 μm であり、この大きさがX線像の半影となり空間分解能を制限していた。放射光の特長である平行性の高さを利用すると、このような制限がなく非常に高分解能な画像撮影が可能になる。

SPring-8では、限界空間分解能が8および11 μm であるX線に対する間接変換型と直接変換型の2種類の高分解能動画像検出器を開発した^{14,15)}。マウス背部皮膚やウサ

* 財高輝度光科学研究センター放射光研究所利用研究促進部門Ⅱ 〒679-5198 兵庫県佐用郡三日月町光都 1-1-1
TEL: 0791-58-0833 FAX: 0791-58-2512 E-mail: umetani@spring8.or.jp

ギ耳介に腫瘍細胞を移植し、腫瘍が移植部位で成長した段階で、SPRING-8のビームラインBL20B2医学・イメージングIで高分解能の血管造影を行った。腫瘍の成長に伴い腫瘍を取り囲むように新たに形成された血管網(新生血管)が観察でき、最も細い血管としては $20\mu\text{m}$ 程度まで画像化できた。この結果、腫瘍増殖とこれに伴う新生血管の構築を、血管中の造影剤の流れにより動的に捉えることが可能となった。

2. 高分解能動画検出器

X線に対する間接変換型と直接変換型の2種類の動画検出器に共通するのは、撮像デバイスとして撮像管を使っていることである。一般的な撮像管は全て、性能および小型化に関して優れるCCDに1990年代前半に置き換わった。しかし、CCDよりも高感度なハーピコン撮像管や、X線を直接電荷信号に変換するX線サチコン撮像管など、特殊管と呼ばれる撮像管は現在でも高度な画像計測に使われている。特に、高感度・高解像度で高速撮影を行う用途に用いられている。

撮像管は直径 26mm で長さ 160mm の円筒形の真空管であり、円筒の片端のガラス窓内側に形成された光電変換膜(厚さ $4\mu\text{m}$)と、電子銃および電子ビーム走査部分から構成される。光電変換膜に可視光像が結像すると、可視光像は膜内で電荷分布像に変換され、この電荷分布を走査型電子顕微鏡と同じ原理で、電子ビームにより二次元的に走査し電気信号として読み出す。なお、X線直接変換型撮像管の場合は、透明ガラス窓の代わりにX線吸収が小さいベリリウム窓を使い、X線を電荷信号に直接変換する光電変換膜の厚さは $25\mu\text{m}$ である。

2.1 間接変換型画像検出器

蛍光板でX線像を可視光像に変換し、この可視光像を光学レンズでビデオカメラに結像して検出する方式を用いるのがFig. 1に示す間接変換型画像検出器である。X線はベリリウム窓を透過し、その背面にある蛍光板で吸収され可視光像となる。蛍光板の背部にはミラーがあり光軸は 90° 曲げられ、可視光像はレンズ系を介して高感度撮像管カメラに結像する。

蛍光板は $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{:Tb}^{3+}$ 蛍光体から成り、蛍光体層の厚さは $10\mu\text{m}$ である。光学レンズ系は対物レンズとカメラレンズから成るタンデムレンズ系である。対物レンズの焦点距離が 50mm で、カメラレンズが 65mm であり、1.3倍の拡大光学系となっている。撮像管の撮像範囲が $9.5\text{mm}\times 9.5\text{mm}$ であるため、蛍光板上でのX線視野は $7.3\text{mm}\times 7.3\text{mm}$ である。 1024×1024 画素のデジタル画像として撮影した場合は、1画素の大きさが $7.3\mu\text{m}$ となる。

厚さ $23\mu\text{m}$ の金薄膜でパターンを形成した分解能測定チャートの撮影画像をFig. 2に示す。ここでは、 9.0keV のエネルギーの単色X線を撮影に使った。分解能を上げ

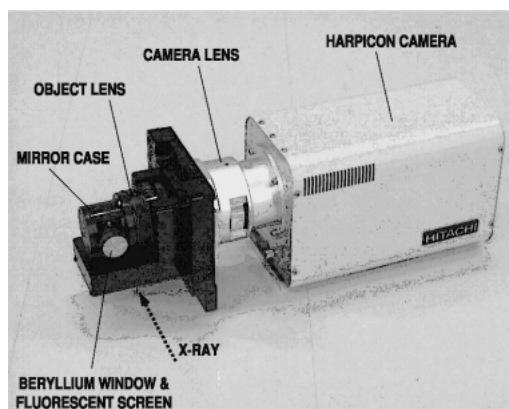


Figure 1. A view of an X-ray indirect conversion type detector. The detector consists of a beryllium window, a fluorescent screen, an optical mirror, a high numerical aperture lens system and an avalanche multiplication type HARPICON camera. X-rays are converted into a visible image by the screen, and the mirror deflects the luminescent light 90° to the lens system that focuses it on the video camera.

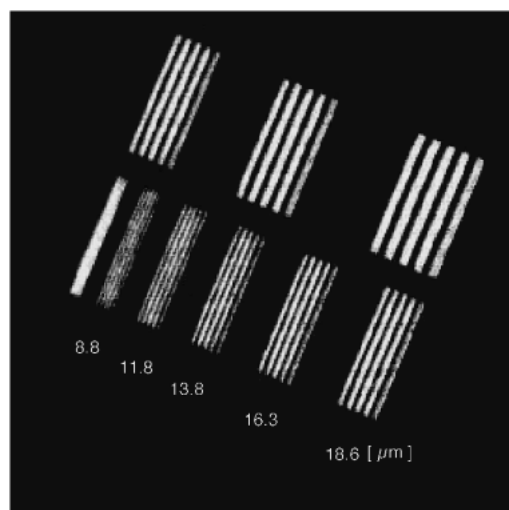


Figure 2. A photograph of a spatial resolution chart taken by the indirect-conversion detector. The photograph is a digital zoomed image of the central portion of the resolution chart. An equivalent pixel size projected onto the fluorescent screen area was $7.3\mu\text{m}$. The numerical values in the image show the widths of the stripes. The stripes of $8.8\mu\text{m}$ in width appear in the image.

るため蛍光体層の厚さは $10\mu\text{m}$ であり、高エネルギーX線に対する検出効率が低いため、間接変換型では低エネルギーX線での利用に有効である。チャートの写真でパターン下の数値は、細長い縞の幅(隙間の幅も同じ)を表している。Figure 2では $8.8\mu\text{m}$ 幅のパターンが画像化された。 $8.8\mu\text{m}$ 幅のパターンでもまだ十分に白黒パターンが識別可能であるため、識別限界である検出器としての限界分解能は $8.0\mu\text{m}$ 辺りであろう。

光学レンズを使った間接変換型では蛍光板で発生した可視光の内、数%程度しか撮像デバイスに達しない¹⁶⁾。

このため、撮像デバイスには微弱光画像の検出を要求され、ここでは高感度撮像管ハーピコン^{17,18)}を組み込んだ撮像管カメラを使った。ハーピコンは、可視光を電荷信号に変換するアモルファス・セレンを主成分とする光電変換膜内で、安定したアバランシェ増倍作用により電荷信号を増倍する。撮影に用いたハーピコンは、64倍の増倍率を有する撮像管である。電荷信号はカメラ内のアナログ・デジタル変換器で10ビットデジタル信号に変換され、専用の画像メモリに記録される。1024×1024画素×10ビット画像として記録する場合は、最大で30 images/s の速度での撮影が可能である。

2.2 直接変換型画像検出器

可視光用のハーピコンでは、可視光を電荷信号に変換する光電変換膜の厚さが4 μm であるが、この厚さを25 μm にしてアモルファス・セレンを主成分とする光電変換膜で直接にX線を電荷信号に変換して検出するのが、Fig. 3 に示すX線サチコン撮像管を組み込んだ直接変換型画像検出器である。ただし、このサチコンの場合はハーピコンのように信号電荷の増倍作用はない。しかし、間接変換型のように可視光に変換する過程がなく、X線が電荷信号へ直接に変換されるため、直接変換型ではX線に対する変換効率が高い。このため、直接変換型は間接変換型よりも高感度である。X線直接変換型撮像管カメラは、当初は材料科学分野で実時間トポグラフィのために開発され、1960年代から使われていた¹⁹⁾。その後は、ハイビジョン技術の導入などでの高分解能化が進み現在に至っている。

X線直接変換型撮像管カメラの場合は、撮像管の撮像範囲である9.5 mm×9.5 mmが、そのままX線撮影での視野となる。そして、1024×1024画素のデジタル画像として撮影した場合は、1画素の大きさが9.5 μm となる。Figure 2と同じ分解能測定チャートを、直接変換型カメラで撮影した結果をFig. 4に示す。ここでは、33.2 keVのエネルギーの単色X線を撮影に使った。この場合は、1画素の大きさ9.5 μm よりも広い11.8 μm 幅のパターンから画像化されている。11.8 μm 幅のパターンでもまだコントラストが十分高いため、識別限界である検出器としての限界分解能は11.0 μm 辺りであろう。

間接変換型検出器は、感度は低いレンズ系の倍率の調整で撮影視野サイズが、自由に変更可能であるという特長を持つ。直接変換型検出器は、逆にX線撮影での視野が固定されているが高感度な撮像デバイスである。直接変換型の場合も間接変換型と同じく、電荷信号はカメラ内で10ビットデジタル信号に変換され、専用の画像メモリに記録される。1024×1024画素×10ビット画像は、30 images/s の速度で撮影可能である。これら2種類の検出器の特長を生かし、被写体に依りて使い分けながら撮影実験を行った。

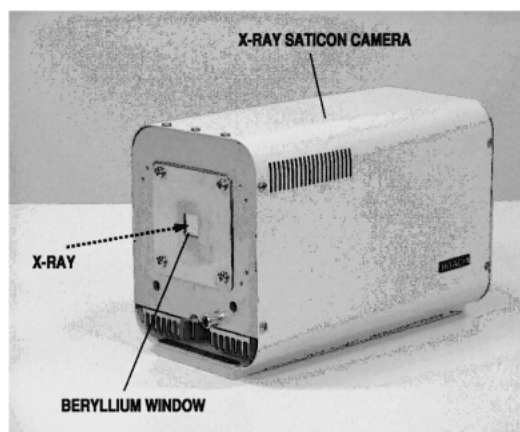


Figure 3. A view of an X-ray direct conversion type detector. The camera head incorporates an X-ray direct-sensing pickup tube SATICON. Absorbed X-rays in the photoconductive layer of the tube are directly converted into electron-hole pairs, and signal charges are read out by electron beam scanning.

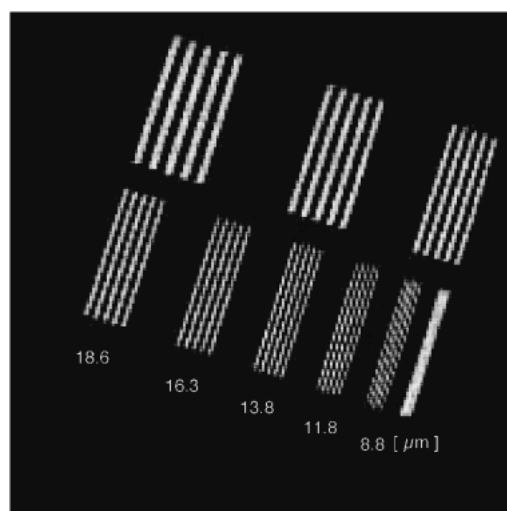


Figure 4. A photograph of a spatial resolution chart taken by the direct-conversion detector. The image was obtained at an input field size of 9.5 mm×9.5 mm. A pixel size was 9.5 μm . The stripes of 11.8 μm in width appear in the image.

3. 動物実験用撮影装置

医学利用実験や新たなイメージング技術の開発を主な目的として建設されたSPring-8のビームラインBL20B2医学・イメージングIでの装置構成をFig. 5に示す。BL20B2は偏向電磁石ビームラインであり、二結晶分光器で単色化したX線を利用する。BL20B2は全長が215 mありSPring-8では中尺ビームラインと呼ばれており、蓄積リング棟から別棟の医学利用実験施設まで延びている。二結晶分光器には〈311〉面のシリコン結晶が用いられており、9~70 keVの範囲の単色X線が利用可能である。

医学利用実験が可能な実験ハッチは2個あり、蓄積リング棟内で光源から42 mの位置の一つと、医学利用実験

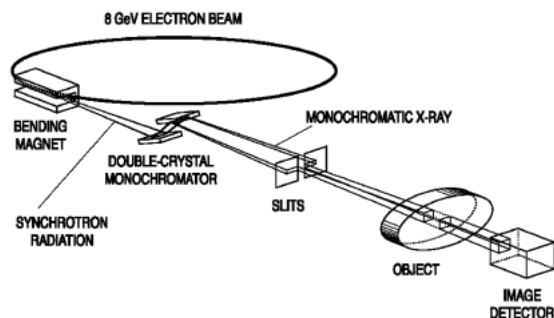


Figure 5. A schematic illustration of the experimental arrangement for microangiographic imaging. The monochromator produces a fixed-exit monochromatic beam, tunable in the range 9 keV to 70 keV. X-ray images of animals transplanted with carcinomas were detected by the indirect- and direct-conversion detectors after iodine contrast material injection to the artery.

施設内で光源から206 mの位置の一つある。蓄積リング棟のハッチでは、高さ約5 mmで幅が約75 mmのビームが利用できる。単色X線は25 keV 辺りに強度の最大値があり、蓄積リングのビーム電流が最大の100 mAのとき強度は 1×10^9 photons/s/mm²である。医学利用実験施設のハッチでは光源からの距離に比例して拡大したビームが利用できるが、逆に強度はビーム断面積の拡大に反比例して減少し、光源から206 mの位置で 4×10^7 photons/s/mm²となる。

撮影装置の構成は単純であり、上下左右に動く移動機構に被写体を乗せ撮影部位を調整し、インジェクターで造影剤を血管に注入しながら動態画像を撮影する。X線での撮影視野は蓄積リング棟内のハッチでは、高さ方向がX線ビームのサイズである5 mmに制約されている。X線ビームの横方向幅は75 mmで十分広く、撮影視野の横幅は検出器の視野サイズで決まる。医学利用実験施設内では、X線ビームのサイズが縦20 mm×横300 mmまで広がっており、X線での撮影視野は検出器の視野サイズで決まる。

4. マウス腫瘍での撮影実験

マウスには各種のマウス固有の腫瘍があり、無菌に近い状態で飼育したマウスに腫瘍を移植し、腫瘍増殖過程の観察や治療による腫瘍萎縮過程の観察が行われている。マウスに移植した腫瘍を生きた状態で観察する方法としては、専用の固定具をマウスの背中に付け、背中の皮膚を摘み上げた状態にする。摘み上げられた皮膚は、二枚の皮膚が重なった状態となっている。ここで片方の皮膚を円形状に切り取り、この切り取った跡を塞ぐようにガラス窓を固定すれば、透明窓を通して残りの皮膚の裏側を観察できる。この透明観察窓から見た向こう側の皮膚の裏側を、光学顕微鏡で撮影した画像をFig. 6に示す。

観察窓の存在は生体の生存に全く影響しないため、窓の中に腫瘍細胞を移植すれば、マウスが常に生きた状態を維持しながら腫瘍増殖過程を観察できる。なお、写真の中で

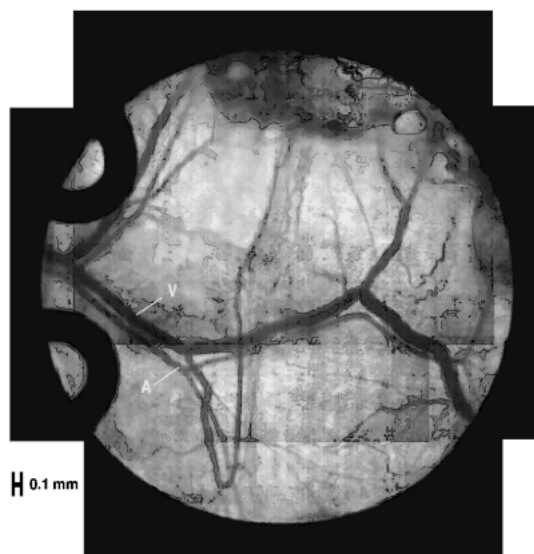


Figure 6. An image of blood vessels in the transparent chamber in the skin flap taken by a conventional light microscope. Through the transparent window, we can observe the backside of living skin, into which a rodent tumor was transplanted. In the image, 'A' shows arteries and 'V' shows veins.

観察窓周りの黒い枠が、背中の皮膚を摘み上げた状態にする固定具の一部である。写真の中で、Aは動脈系を示し、Vは静脈系を示している。血管系は一般に動脈と静脈が平行して並んでいる。写真のように静脈径は動脈径の数倍の大きさがあり、比較的大きな血管について両者の識別は容易である。

ただし、透明観察窓の欠点は、腫瘍の増殖が進むと腫瘍組織が大きくなり、この結果として不透明化し内部の観察ができなくなることである。このため、透明観察窓を使う方法では、腫瘍増殖の初期過程での観察が中心となる。京都大学大学院医学研究科腫瘍放射線科学の平岡真寛教授のグループは、大きくなり不透明化した腫瘍組織を観察するためにX線による微小血管造影を適用した。Figure 1に示す間接変換型画像検出器を使い9.0 keVのエネルギーの単色X線でFig. 6と同じ体重が約25 gのマウスを撮影した結果をFig. 7に示す。撮影では非常に細いカテーテル(プラスチックチューブ)を頸動脈に挿入し、造影剤を逆行性に大動脈まで注入し背部皮膚血管を造影した。

撮影部分は、厚さ約0.5 mmの皮膚、厚さ約0.5 mmの腫瘍組織、厚さ約0.2 mmのガラス窓から成り、X線撮影の被写体としては非常に薄いため、造影剤に対して高コントラストな画像が得られる9.0 keVという低エネルギーの単色X線を使った。透明観察窓の直径は約6 mmであり小さく、撮影実験は高さ約5 mmで幅が約75 mmのビームが利用できる蓄積リング棟の光源から42 mの位置ある実験ハッチで行った。撮影でのX線に対する視野は縦5 mm×横7.3 mmであった。写真は1024×1024画素×10ビットのデジタル画像で、1画素の大きさが7.3 μmである。

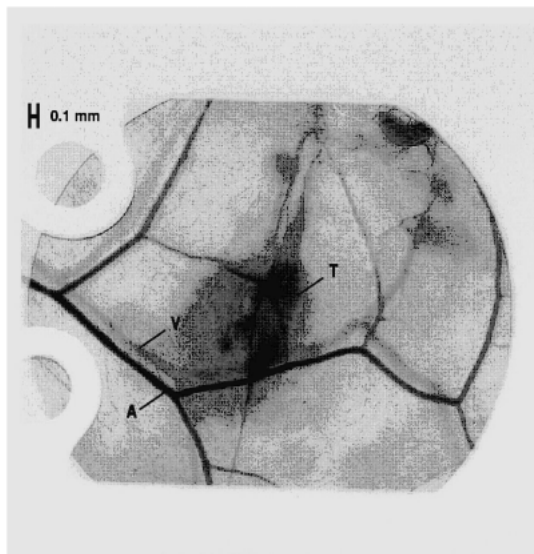


Figure 7. A microangiographic image of the mouse dorsal skin. Real-time images were obtained by the X-ray indirect-conversion detector after iodine contrast material injection to the artery. In the image, 'A' shows arteries, 'V' shows veins and 'T' shows an immature vascular network derived by the solid rodent tumor.

写真は撮影した動画像の中の一枚であり、Aで示す動脈相が濃いがVで示す静脈相が薄く、造影剤が主に動脈相に存在するタイミングでの画像である。Tは腫瘍組織を示している。腫瘍増殖に伴う新生血管は血管壁が未熟であるため、血管壁から造影剤が血管外へ染み出し腫瘍組織が染まっている。なお、写真の画像は、時間サブトラクション法と呼ばれる画像処理を行っている。これは造影剤を注入した後の画像から、注入前に撮影した画像を引算する処理である。この結果、処理後の画像では造影剤（血管）のみの画像が得られ、これ以外の生体組織による画像成分やX線の強度分布などの画像ノイズ成分は消去され、血管像だけが高感度で画像化できる。

解像度チャート画像のパターン幅と比較すると、動脈については最小で直径15~20 μm の血管まで画像化されていた。光学顕微鏡像である Fig. 6 と、造影像である Fig. 7 を比較すると、動脈系については同等に画像化されている。分解能自体は光学顕微鏡が優るが、腫瘍組織の厚さは約0.5 mmあり、この厚さでは顕微鏡の焦点面近くの血管は鮮明であるが、焦点面外では造影像よりも不鮮明となっている。これに対して、X線透過像である血管造影像は、当然ながら鮮明さは一様である。また、光学顕微鏡像では血管以外の組織や汚れが現れ血管と重なっているが、血管造影像では時間サブトラクション法により血管だけが選択的に画像化されている。

間接変換型検出器の特徴は、光学レンズの組み合わせで倍率を任意に設定できることである。このため、光学顕微鏡と同じ光学系を使えば、原理的には光学顕微鏡と同じ分解能での造影像が撮影可能となる。SPring-8では、CCD

カメラを使った間接変換型検出器がたくさん開発されており²⁰⁾、Fig. 1の検出器の光学系は、元々はCCDカメラ用に開発された光学系を流用したものである。今後は、倍率が高いレンズを使い、さらにX線強度が高いビームラインで、血管造影での高分解能化を進める予定である。

5. ウサギ腫瘍での撮影実験

ウサギにはVX2と呼ばれるウサギ固有の腫瘍がある。体重が約25 gのマウスに比べて、ウサギの体重は成長すると3 kg程度になり体が大きく、腫瘍増殖過程などがよりヒトに近い条件で観察できる²¹⁾。しかし、ウサギを使った従来の研究では、ヒトの胃健診に使うバリウム造影剤を血管に注入した後に、ホルマリン固定した標本を作製する。この標本を分解能30 μm 程度であるヒトの乳癌診断用のX線フィルムで撮影し²²⁾、静止画像として観察する方法が用いられていた²¹⁾。

ウサギの耳介にVX2を移植し、移植後7日目に固定標本を作製して撮影した従来法での撮影画像をFig. 8に示す。写真において中心部で血管が密集している部分が、腫瘍の増殖に伴い腫瘍の周りに形成された新生血管である。ここで、ヒトの診断に使われる血管造影装置は空間分解能が200 μm 程度であり、分解能30 μm を必要とするFig. 8のような画像は撮影できない。このため、ウサギを使った研究では固定標本を使い、生体での血管造影による観察は従来不可能であった。

川崎医科大学放射線診断学教室の梶原康正教授および今井茂樹助教授のグループは、生体での血管造影による観察を目的として、高分解能な動態画像撮影が可能な放射光での微小血管造影を実施した。Figure 3に示す直接変換型検出器を使い33.2 keVのエネルギーの単色X線で、体重が約3 kgのウサギの耳介において、腫瘍移植後3日目に撮影した結果をFig. 9に示す。撮影では細いカテーテルを耳介動脈(Fig. 8で中心部を上下方向に向かう腫瘍の横の血管)に挿入して造影剤を注入した。

造影剤にはX線吸収物質としてヨウ素が含まれており、ヨウ素のK吸収端エネルギーである33.17 keVよりわずかに高いエネルギーである33.2 keVの単色X線は、高コントラストな血管造影像を作り出す。マウスに比べウサギは大きくよりヒトに近く、将来的なヒトによる臨床研究も考慮して33.2 keVのエネルギーを選んだ。移植後7日目のFig. 8の腫瘍の大きさは1 cm程度である。このため、撮影は大きなビームサイズが得られる医学利用実験施設の実験ハッチ(光源から206 mの位置)を使った。しかし、この位置ではX線強度が低いため、高感度な直接変換型検出器を使った。撮影でのX線に対する視野は検出器の視野と同じで、縦9.5 mm×横9.5 mmであった。写真は1024×1024画素×10ビットのデジタル画像で、1画素の大きさが9.5 μm である。

Figure 9は撮影した動画像の中の一枚であり、動脈相

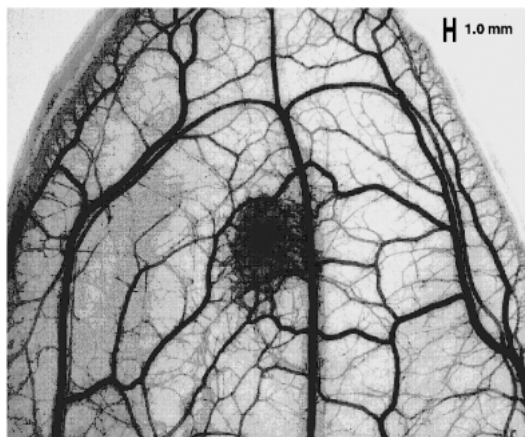


Figure 8. A radiographic image of a rabbit auricle specimen transplanted with the VX2 carcinoma was taken by a conventional X-ray tube and film/screen system. At seven days after transplantation, the auricle specimen was fixed in formalin after barium contrast material injection to the artery. An immature vascular network is shown in the central portion of the photograph.

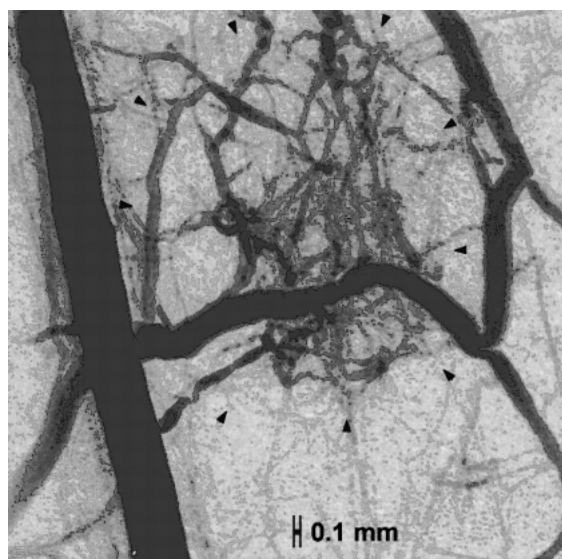


Figure 9. A microangiographic image of the rabbit auricle obtained after iodine contrast material injection to the auricular artery. Using the X-ray direct-conversion detector, real-time images were taken at three days after transplantation of the VX2 carcinoma. Black arrowheads show a vascular network derived by the solid tumor.

および静脈相の両方が十分造影されたタイミングでの画像で、画像の中心部に丸い塊のように矢じりで示す新生血管が現れている。この腫瘍は移植後3日目、大きさは5~6 mmである。画像左側の上下方向に向かう血管が耳介動脈であり、Fig. 8では中心部を上下方向に向かう血管に対応している。この比較からも、静止画像で空間分解能30 μm のFig. 8に対し、動画像で分解能11 μm の画像の画質の高さは明らかである。マウス腫瘍に比べれば少ないが、この場合も血管壁から造影剤が血管外へ染み出し腫瘍

組織が染まっている。なお、Fig. 9もFig. 7と同様に、画像処理として時間サブトラクション法を適用しており血管像だけが高感度で描出されている。解像度チャート画像のパターン幅と比較すると、動脈については最小で直径20~30 μm の血管まで画像化されていた。

正常組織の血管は、Fig. 8の腫瘍部分以外のように、滑らかな曲線を描くように形成され、太い血管から細い血管に向かうにつれて順番に枝分かれして行く。しかし、Fig. 9に画像化された腫瘍血管はいびつな形状であり、太い部分から細い部分に向かうにつれて順番に枝分かれして行くという規則も破られている。分解能30 μm のFig. 8の画像では、このような血管形状のいびつさは明瞭でないが、分解能11 μm のFig. 9の画像ならば正常血管との違いが明確である。

ウサギ腫瘍での研究では、腫瘍移植後1日目、3日目、7日目のウサギを撮影し、腫瘍の増殖過程の観察を行っており、将来的には正確な癌診断法の開発に役立つであろう。また、抗癌剤注入後の腫瘍血管の時間的な変化を観察することで、各種の抗癌剤による治療効果を評価することができる。また、抗癌剤とは別に、腫瘍増殖に伴う血管新生自体を抑制する血管新生阻害剤の研究が、近年盛んに行われている。血管新生を抑制し腫瘍への栄養分や酸素の供給を抑え、これにより腫瘍自身の増殖を抑制するという方法である。本研究での微小血管造影は、このような新たな治療薬の薬効評価にも役立つであろう。

6. おわりに

平成10年度における国民医療費総額は29.8兆円であり、一般会計予算における歳出額である約80兆円と比較すると医療費の過大さは明らかである。さらに高齢人口比率の増加に伴い、この医療費は毎年増加傾向にある。癌、心疾患、脳血管疾患などの三大疾患による死亡率の低減と、国家財政を圧迫する国民医療費の低減は国家的な重要課題であり、三大疾患の早期における発見と早期における治療が、現代における医学研究の主な目的となっている。

微小血管造影を手段とした悪性腫瘍に伴う新生血管の観察について述べてきたが、三大疾患の残りの心疾患や脳血管疾患はいずれも血管性疾患であり、微小血管造影による研究対象となっている。医学研究における新たなモダリティの一つとして、従来の血管造影よりも空間分解能が一桁以上高い放射光微小血管造影を、三大疾患の早期における発見と早期における治療のための研究に役立てて行きたい。

謝辞

本研究において、マウス腫瘍の実験を実施された京都大学大学院医学研究科腫瘍放射線科学の平岡真寛教授、板坂聡氏、小倉昌和氏、兵庫県立尼崎病院の木村弘之医長に感謝致します。また、ウサギ腫瘍の実験を実施された川崎医科大学放射線診断学教室の梶原康正教授、今井茂樹助教

授, 山下武則氏, 前原信直氏に感謝の意を表します。撮影装置については, 撮像管 X 線サチコンおよびハーピコンの開発に関して, 浜松ホトニクス株式会社の平井忠明氏, 河合敏昭氏, 鈴木克彦氏に感謝の意を表します。また, 高精細カメラの開発において, 日立電子テクノシステム株式会社の高橋定男氏に感謝致します。

参考文献

- 1) E. Rubenstein, E. B. Hughes, L. E. Campbell, R. Hofstadter, R. L. Kirk, T. J. Krolicki, J. P. Stone, S. Wilson, H. D. Zeman, W. R. Brody, A. Macovski and A. C. Thompson: Proc. SPIE **314**, 42 (1981).
- 2) G. N. Kulipanov, N. A. Mezentsev, V. F. Pindurin, A. N. Skrinisky, M. A. Sheromov, A. P. Ogirenko and V. M. Omigov: Nucl. Instr. and Meth. **208**, 677 (1983).
- 3) E. Rubenstein, G. S. Brown, D. Chapman, R. F. Garrett, J. C. Giacomini, N. Gmur, H. J. Gordon, W. M. Lavender, J. Morrison, W. Thomlinson, A. C. Thompson and H. Zeman: Synchrotron Radiation in the Biosciences, ed. B. Chance et al. (Oxford University Press, New York, 1994) p. 639.
- 4) T. Dill, W.-R. Dix, C. W. Hamm, M. Jung, W. Kupper, M. Lohmann, B. Reime and R. Ventura: Synchrotron Radiation News **11**(2), 12 (1998).
- 5) H. Elleaume, S. Fiedler, F. Estève, B. Bertrand, A. M. Charvet, A. Bravin, P. Berkvens, G. Berruyer, T. Brochard, Y. Dabin, A. Draperi, G. Goujon, G. Le Duc, C. Nemoz, M. Perez, M. Renier, P. Suortti, W. Thomlinson and J. F. Le Bas: ESRF Highlights 2000, 11 (2001).
- 6) S. Ohtsuka, Y. Sugishita, T. Takeda, Y. Itai, J. Tada, K. Hyodo and M. Ando: Br. J. Radiol. **72**, 24 (1999).
- 7) T. Takeda, K. Umetani, T. Doi, J. Echigo, H. Ueki, K. Ueda and Y. Itai: Acad. Radiol. **4**, 438 (1997).
- 8) H. Mori, K. Hyodo, E. Tanaka, M. Uddin-Mohammed, A. Yamakawa, Y. Shinozaki, H. Nakazawa, Y. Tanaka, T. Sekka, Y. Iwata, S. Handa, K. Umetani, H. Ueki, T. Yokoyama, K. Tanioka, M. Kubota, H. Hosaka, N. Ishikawa and M. Ando: Radiology **201**, 173 (1996).
- 9) S. Takeshita, T. Isshiki, H. Mori, E. Tanaka, K. Eto, Y. Miyazawa, A. Tanaka, Y. Shinozaki, K. Hyodo, M. Ando, M. Kubota, K. Tanioka, K. Umetani, M. Ochiai, T. Sato and H. Miyashita: Circulation **95**, 805 (1997).
- 10) T. Sekka, S. A. Volchikhina, A. Tanaka, M. Hasegawa, Y. Tanaka, Y. Ohtani, T. Tajima, H. Makuuchi, E. Tanaka, Y. Iwata, S. Sato, K. Hyodo, M. Ando, K. Umetani, M. Kubota, K. Tanioka and H. Mori: J. Synchrotron Rad. **7**, 361 (2000).
- 11) J. Folkman: Adv. Cancer Res. **43**, 175 (1985).
- 12) J. Folkman: J. Natl. Cancer Inst. **82**, 4 (1990).
- 13) J. Folkman: Nat. Med. **1**, 27 (1995).
- 14) K. Umetani, N. Yagi, Y. Suzuki, Y. Ogasawara, F. Kajiya, T. Matsumoto, H. Tachibana, M. Goto, T. Yamashita, S. Imai and Y. Kajihara: Proc. SPIE **3977**, 522 (2000).
- 15) K. Umetani, T. Hirai and S. Takahashi: SPring-8 Annual Report 1999, 144 (2000).
- 16) H. Liu, A. Karellas, L. J. Harris and C. J. D'Orsi: Med. Phys. **21**, 1193 (1994).
- 17) K. Umetani, H. Ueki, K. Ueda, T. Hirai, T. Takeda, T. Doi, J. Wu, Y. Itai and M. Akisada: J. Synchrotron Rad. **3**, 136 (1996).
- 18) K. Tsuji, T. Ohshima, T. Hirai, N. Gotoh, K. Tanioka and K. Shidara: Mat. Res. Soc. Symp. Proc. **219**, 507 (1991).
- 19) J. Chikawa, F. Sato, T. Kawamura, T. Kuriyama, T. Yamashita and N. Goto: X-ray Instrumentation for the Photon Factory: Dynamic Analysis of Micro Structures in Matter, ed. S. Hosoya et al. (KTK Scientific Publishers, Tokyo, 1986) p. 145.
- 20) N. Yagi, T. Endo, Y. Suzuki and Y. Kohmura: SPring-8 Annual Report 1998, 177 (1999).
- 21) S. Imai, Y. Kajihara, S. Nishishita and T. Hayashi: Acta Radiol. **30** (1989) 535.
- 22) M. M. Goodsitt, H.-P. Chan and B. Liu: Med. Phys. **24**, 11 (1997).