



吸収画像



散乱画像



微分位相画像

●親指(献体)の撮影結果 開発した装置で初めて人体の部位を撮影した結果である、親指第一関節の画像。特に微分位相画像の軟骨の描出性が注目される。リュウマチを罹患(りかん)すると最初に変型する軟骨部位が写るため、早期リュウマチ診断への応用が期待される。(埼玉医科大学で撮影)

### X線の波の山・谷のずれに注目

外側からは見えない体の内部を映し出すX線撮影装置は、医療現場では欠かせない機器だ。しかし、透視できるのは骨などの硬い組織だけで、内臓や軟骨などの柔らかい組織を見ることは難しいというのが、これまでの常識だった。

しかし、上に掲げた3枚の指のX線画像を

見れば、そんな常識は音を立てて崩れるだろう。左端の「吸収画像」は従来の装置で得られるのと同じもので、骨は確かに写っているが、それ以外の部分はぼんやりとしか確認できない。しかし、中央の「散乱画像」なら、骨以外の組織の様子も確認できる。そして、右端の「微分位相画像」なら、骨の内部も骨以外の組織の様子も、じつに細かく鮮明にとらえられている。

この3枚の画像を撮影した革新的なX線撮影装置は、東京大学大学院新領域創成科学研究科准教授の百生敦さんが20年以上前から練り上げ、実現したものだ。

「当時、私は日立製作所に勤めていて、企業の立場から、従来のX線装置の限界を超えた、医療現場で役立つ装置を開発したいと考えていました。着目したのは、位相(\*)のずれです」

### \*位相

周期的に変動する波の山・谷の位置のこと。X線などの光の波が物体を透過すると、位相にずれが生じる。

従来のX線撮影装置はX線の吸収を利用したものだ。X線は物質を透過するとき一部が吸収されるが、その吸収量が物質の種類や厚みによって違うため、透過したX線に濃淡が生じる。この濃淡を画像化することで、外側からは見えない骨を画像として描き出せるのだ。しかし、内臓のような柔らかい組織はX線をあまり吸収しないため、画像としてとらえにくい。

その課題をクリアする方法として、百生さんは位相のずれに着目した。これなら、吸収量の違いを利用した現在のX線画像よりも理論的に約1000倍の感度での撮影が可能だ。百

限界を超えて、医療に役立つ装置を開発したい!



チームリーダー

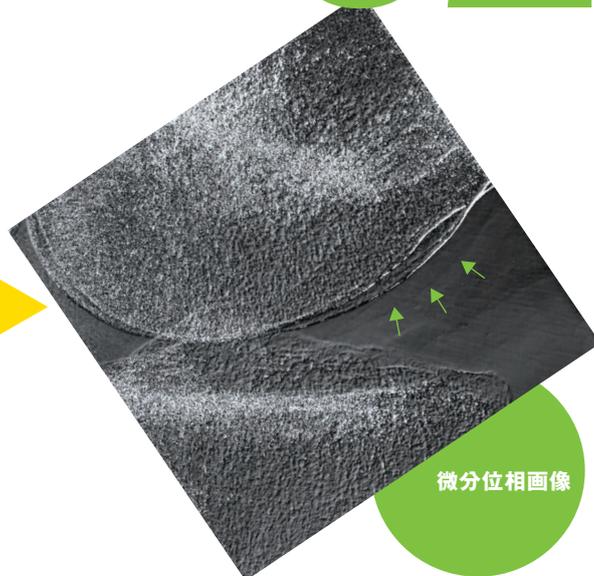
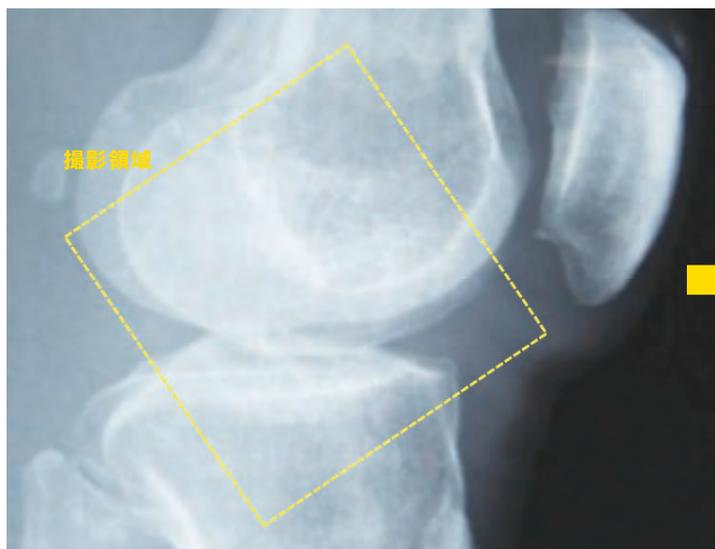
百生 敦

ももせ・あつし

1987年東京大学大学院工学系研究科物理工学専攻修士課程を修了し、(株)日立製作所入社。工学博士。欧州シンクロトン放射光研究機構客員研究員を経て99年東京大学大学院工学系研究科物理工学専攻助教授。2003年より同大学院新領域創成科学研究科助教授(現・准教授)。04年よりJST先端計測分析技術・機器開発事業(現・研究成果展開事業【先端計測分析技術・機器開発プログラム】)チームリーダー。

がん化した組織や軟骨を写す!

# 革新的X線撮影装置を



●ひざ(献体)の撮影結果

矢印で示すように微分位相画像(右)において、骨の輪郭に沿ってもう1本の輪郭が描出されている。これは、関節軟骨の輪郭に合致する。従来のX線写真(左)では描出が困難であった構造。(埼玉医科大学で撮影)

生さんは早速、位相のずれを計測して画像化する手法の開発に取り組んだ。休日も泊り込みで実験する努力が実り、96年にはウサギのがん化した肝臓の画像撮影に成功。一躍、世界から注目を浴びた。

精度が高く面積の大きいX線格子を開発

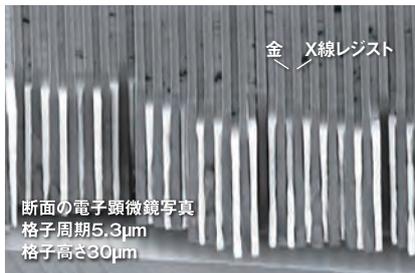
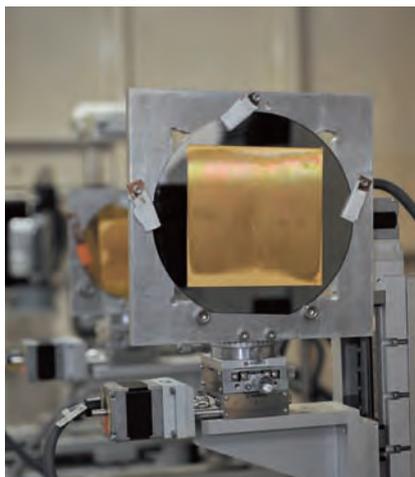
ただし、開発した技術では、シンクロトロン放射光施設という巨大で特殊なX線源が必要だ。病院で使えるようにするには、さらに壁を乗り越えなければならない。さまざまな可能性を探るなかで、生さんがたどり着いたのがタルボ効果(\*\*)を利用したX線タルボ干渉計だ。

\*\*タルボ効果

光が格子面を通ると、その先に映し出される像が、格子面からの距離によって、格子と同じコントラストになったり、逆のコントラストになったり、コントラストが消えたりする現象。1836年にイギリスの科学者トールボットによって発見された。

輪読に使った教科書を通じて偶然、このクラシカルな理論に触れた生さんは、これをX

●X線格子



金と、高分子でできたX線レジストとよばれる部分が交互に並んで形成されている。X線は、X線レジストは通り抜けるが、金では遮られる。

線に応用しようと考えた。それにはX線格子の製作が必要だが、それさえできれば病院内で装置化できそうな方法だ。早速、試作してみたところ、手応えを得て原理検証のための実験を行った。そして2003年、柔らかい物質の撮影も可能にした、世界初のX線タルボ干渉計の成果を発表し、再び注目を集めた。

これだけでも十分に評価される成果だが、生さんはそこで立ち止まらなかった。04年からはJST先端計測分析技術・機器開発事業(当時)の開発課題「X線位相情報による高感度医用撮像技術の開発」のチームリーダーとなり、1日も早い実用化に向けて走り始める。テーマとしたのは、精度が高く面積の大きいX線格子の製作だ。

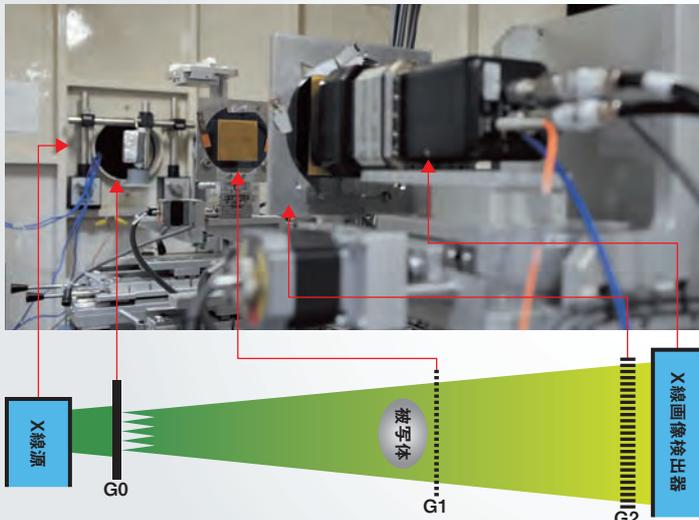
「X線が通らないようにするためには、格子に厚みが必要です。しかし、タルボ効果が生じるためには、格子の隙間は数μm(マイクロメートル、1μmは100万分の1m)にまで細くしなければなりません。しかも、実際に患部を撮影するには、ある程度の面積も必要です」

こうしたものづくりは生さんの専門ではない。兵庫県立大学高度産業科学研究所の協力を得て開発に臨む。一辺2cmからスタートして一歩ずつ前進し、目標として掲げた一辺10cmの格子を実現した。

# 開発せよ

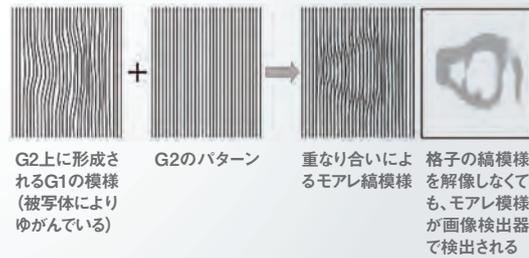
骨だけでなく内臓や軟骨なども透視する革新的なX線撮影装置を開発したい—ある研究者がそんな思いから開発した技術が、同じ夢を持つ医師や、医療機器メーカーの担当者の協力を得て、いくつものハードルを乗り越え、実用化の花を咲かせようとしている。

## ● X線タルボ・ロー干渉計の構成



2枚のX線格子(G1とG2)を用いたX線タルボ干渉計の光源近くに、もう1枚のX線格子(G0)を設置。病院のX線撮影装置で 사용되는X線でも、格子を通すことで位相のそろった成分を取り出すことができる。こうして得られたX線が被写体を通る際に位相がずれると、X線屈折が起こる。すると、G1の模様ゆがみが生じ、G2と重ね合わさったときに「モアレ縞」とよばれる模様が生じる。このモアレ縞を数値処理することによって、吸収、散乱、微分位相の各画像が得られる。効率的にX線を使用するため、短時間露光での撮影で、患者への負担軽減も可能に。

### ● コントラスト生成の仕組み



# 病院で使われているX線源を用いて撮影する!

### 露光はもっと短時間に

X線格子の開発に臨む一方、実用化に向けてもう1つ、乗り越えなければならない大きな課題として残されていたのが、短時間の露光でも画像を得る手法の確立だ。

「位相のずれを見るには、まずX線の位相をそろえなければいけません。細いスリットを通してX線を取り出せば位相はそろいますが、X線の強度が足りなくなってしまう」

当初、解決のための具体的なアイデアはなかったが、やがて有効な方法として浮上してきたのが、タルボ・ロー干渉計の理論(上囲み記事参照)だった。そもそも光について効果が知られていた理論だが、これをX線に応用すれば、一般の病院で使用するX線でも精密な画像が得られるのではないかと考えたのだ。

この新たなテーマに取り組むべく、百生さんはX線格子の開発と並行して準備を始め、07年からJST研究成果展開事業【先端計測分析技術・機器開発プログラム】の新たな開発課題「高アスペクト比X線格子を用いた位相型高感度X線医用診断機器の開発」のチームリーダーとなった。04年からの開発課題はより基礎的な技術開発を目指す

「要素技術プログラム」だったが、今度の課題は、実用化へのステップを一段進んだ「機器開発タイプ」だ。ここでは、製品化を推進する企業がサブリーダーとしてサポートを行う。そのパートナーとして選ばれたのが、医療機器メーカーのコニカミノルタエムジー株式会社だった。

### 企業を仲立ちに医師の協力を得て実用化に向けて大きく前進

新しくスタートした開発課題では、百生さんがX線タルボ・ロー干渉計による装置開発に取り組む一方、コニカミノルタエムジーでは、それを実際の医療現場で使える製品とするための準備を進めた。なかでも重要なステップが、医師の意見を取り入れることだった。内臓や軟骨などのX線撮影機器へのニーズが高いことは間違いないが、百生さんは医療の専門家ではない。実際の医療に役立てるには、医療の専門家の意見を取り入れることが欠かせないのだ。現場の医師に見てもらうためのサンプル画像を撮影するため、開発は急ピッチで進んだ。

そして、ついにX線タルボ・ロー干渉計が完成。散乱画像(\*\*\*\*)と微分位相画像

(\*\*\*\*)という、従来のX線撮影装置では不可能だった柔らかい組織を撮影した2種類のサンプル画像が得られた。

### \*\*\*散乱画像

細かい構造体が密集しているところでX線が強く散乱され、コントラストとして現れる画像。組織内部の構造の違いをとらえやすい。

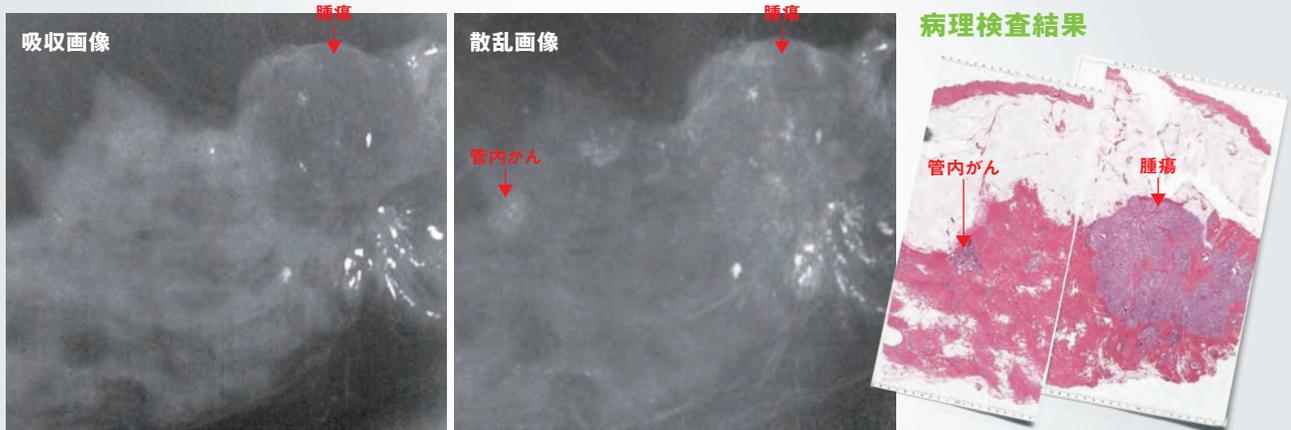
### \*\*\*\*微分位相画像

X線が比較的強く曲げられる時にコントラストとして現れる画像。組織の構造の輪郭をとらえやすい。

サブリーダーを務めるコニカミノルタエムジーの長束澄也さんが、協力をお願いした埼玉医科大学の田中淳司教授と名古屋医療センターの遠藤登喜子放射線科部長にサンプル画像を見てもらったところ、「これはすごい!」と飛びついたという。医療現場の大きな期待も背負いながら、いよいよ製品化に向けた開発が本格化した。

埼玉医科大学では軟骨による早期リウマチの診断、名古屋医療センターでは乳がんの早期発見とテーマを定め、百生さんの

## ● 乳がんの切除組織の撮影結果と病理検査結果との比較(名古屋医療センターで撮影)



病理検査画像(右)との比較の結果、X線タルボ・ロー干渉計で撮影した散乱画像(中央)は、従来の吸収画像(左)では判別が難しいごく初期の管内がんをとらえていると確かめられた。今回開発した装置で新しく得られた散乱画像と微分位相画像については、実際の病巣と画像に写るコントラストの対応を明らかにする方法が確立されていないため、「撮影した部位と病理検査の部位を一致させるだけでも簡単ではありません。現場の先生方が、診察などで忙しいなか、時間を割いてくださる姿を見ると、頭が下がります」(長束さん)

開発した装置をもとに、各機関にそれぞれ個別の装置を製作して設置した。これで病院内で実際に撮影することが可能になったとはいえ、実験段階だから実際の患者の診断に使うわけにはいかない。軟骨は亡くなった患者の献体の指やひざを、乳がんは手術で切り取られた患部を用いての撮影を始める方針を決めた。その後、病院内の倫理委員会において数カ月にもおよぶ厳しい審査を通り、ようやく切除した乳がん組織標本の撮影にこぎつけた。苦勞して得られた画像を初めて見たとき、長束さんは失望を感じたという。

「私には、どこにがん細胞があるのかよくわからなかったんですよ。もっとはっきり違いがわかると思っていたから、がっかりしました」

画像を見てもらうために遠藤先生の元に向かうときも、足取りは重かった。今度はサンプル画像のときのように喜んでほらえないうらう——そう思っていたが、返ってきた答えは意外にも「あっ、見えるね!」という好感触のものだった。その後の病理検査画像との比較の結果も、ごく初期のがん細胞が見えることを物語っていた(上部囲み記事参照)。

「当たり前のことですが、私のような技術者が見てもわからないことが、医師の目には見えるのだと実感しました。専門の違う2人の先生に協力していただくことで、軟骨を見るには微分位相画像が、小さな乳がん細胞を

見るには散乱画像が適していることがわかってきています」(長束さん)

こうして得られた成果は今年2月に発表されて大きな反響をよび、医療の現場で製品として利用するための開発に向けた準備も始まった。今度は企業であるコニカミノルタエムジーがリードする番だ。

「現在の装置は横型ですが、病院で使うには、患者の負荷を軽くするため縦型にしなければならないなど、いくつかの課題があります。百生先生の力が必要な部分も少なくありません。協力いただいている医師の皆さんの意見も、現在はポジティブなものが多いとはいえ、製品化に向けてはいつもハードルがあるので、厳しい要求もされるでしょうが、それだけにやりがいがあるし、より良いものができる



コニカミノルタエムジー株式会社  
開発本部  
画像応用開発  
チームリーダー  
**長束 澄也**

と思います。議論を深めながら、1日も早い製品化を目指したいですね」(長束さん)

初期のがん細胞は、通常健康診断では見落としてしまい、1年後に見つかったときにはもう全身に転移しているということも少なくない。この装置が実用化されれば、多くの患者の命を救うと期待される。

### 夢のバトンを渡して 新たなテーマへと挑む

大学発のシーズが企業とタッグを組むことによって補強され、進化し、いよいよ実用化が近づいたいま、百生さんは、一歩引いた立場に立ちながら、これまでの日々をこう振り返る。

「十分な研究費や研究体制がなければ、どんなアイデアも前に進めることはできません。私の場合は、必要なステップを踏みながら、いいタイミングでいいサポートを得て、実用化へ向けての階段を上ることができました。研究者としてハッピーな経験をさせてもらったと思います。一方で、実用化という方向だけではなく、より高精度のX線を使って、基礎的な方向での研究を極めたいという思いもあります。これからはそちらのほうにも力を入れたいです」

20年以上前に抱いた夢が形になろうとしている今、百生さんは、その夢を企業や現場の医師たちへとバトンタッチしながら、研究者として新たなテーマに挑もうとしている。■