総説

中性子ラジオグラフィによる生体組織イメージング

土屋 佳則1,2)・松林 政仁3)・呉 勁1)・ティティルイン1)・米山 明男4) 松村 明1)・堀 富栄2)・武田 御1) 1)筑波大学臨床医学系, 2)芝浦工業大学 3)日本原子力研究所東海研究所, 4)日立製作所基礎研究所

Imaging of biomedical objects by neutron radiography

Y. Tsuchiya^{1,2)}, M. Matsubayashi³⁾, J. Wu¹⁾, Thet-Thet-Lwin¹⁾, A. Yoneyama⁴⁾

A. Matsumura¹⁾, T. Hori²⁾ and T. Takeda¹⁾

1) University of Tsukuba Graduate School of Comprehensive Human Science 2) Shibaura Institute of Technology 3) Japan Atomic Energy Research Institute, Tokai Establishment 4) Hitachi, Ltd., Advanced Research Laboratory

抄録

中性子の吸収特性を生かした中性子ラジオグラフィは様々な分野で試みられている。本研究では中性子ラジオグラフィの生 体組織観察への応用としてウサギ肝臓切片、ウサギ大腿骨の中性子吸収像およびCT像撮影を日本原子力研究所の熱、冷 中性子ラジオグラフィ装置により実施した。検出器として中性子イメージングプレート、冷却CCDカメラを使用した。肝臓切片 の中性子吸収像では造影剤を用いることなく血管が描出された。また大腿骨の中性子CT像では軟部組織が観察できた。

Abstract

Neutron radiography has been applied to various research fields using absorption property of neutron. In this study, neutron absorption imaging and computed tomography (CT) were performed to rabbit's hepatic tissue and thighbone by thermal or cold neutron radiography facility of Japan Atomic Energy Research Institute as an application of neutron radiography to observation of biomedical tissues. A neutron imaging plate and cooled CCD camera were used to data acquisition. Blood vessel was observed in the neutron absorption image of hepatic tissue of rabbit without contrast agents, and soft tissue was distinguished in the CT of the thighbone. Key words: 中性子ラジオグラフィ, JRR-3M, 生体組織, CT

1. はじめに

中性子ラジオグラフィ¹⁾は、1932年に中性子が発見さ れた3年後に実験が始まり、以来X線ラジオグラフィと 同様に放射線を用いた非破壊イメージングのひとつと して発展してきた。中性子ラジオグラフィはX線ラジオ グラフィと異なる情報が得られるためその重要性は高 い。特に中性子は金属に対してX線よりもよく透過する 性質を持っていることからX線では困難な金属容器の 内部を観察できるため、中性子ラジオグラフィは工業 製品の健全性検査や、金属管内の流体挙動観察など工 業分野で多く利用されている23)。また、水による散乱 が大きいという性質を利用して植物の水分分布観察が 実施され4、医療分野では歯の観察や5.6、中性子吸収の 大きい物質であるボロンを用いた中性子捕獲療法のた めの薬剤分布観察も試みられている7.8)。さらに中性子 CT撮影や、得られた画像の定量化も進められている。 現在国内では数ヶ所に中性子ラジオグラフィ装置が あり、高い中性子線束が得られる原子炉が利用できる

ことや、撮像系の高性能化等によってより広い分野で 応用されるようになってきている。ここでは中性子ラ ジオグラフィの概略を示すとともに、これを生体組織 イメージングに適用する試みとして、ウサギ肝臓切片 および大腿骨の撮像を日本原子力研究所の研究用原 子炉を用いて実施したので紹介する9.10)。

2. 中性子ラジオグラフィ

中性子は陽子とほぼ同じ質量の電荷を持たない粒 子である。電磁波であるX線が物質内電子と電磁的に 相互作用を起こし、吸収端を除き質量吸収係数は原子 番号に依存して重い元素ほど吸収が大きいのに対し て、中性子は主に原子核と相互作用し、断面積は核種 により様々な値をとり、たとえ同位元素間であっても異 なる値をもつことが知られている。強度 Ioの中性子 線が厚さxの試料に入射したとき種々の散乱、吸収の 過程を経て透過する中性子の強度がIとなったとき、

別刷請求先:〒305-8575 つくば市天王台1-1-1 筑波大学大学院人間総合科学研究科 土屋佳則 TEL: 029-853-3887 FAX: 029-853-3658

74-(20)

特集:断層映像診断学一最新の話題-

I₀とIの関係は次式で表される。

 $I=I_0 exp[-N\sigma x]$

ここで N は単位体積当たりの原子数、 σ は全断面積 である。全断面積 σ は全散乱断面積 σ_s と吸収断面積 σ_a との和で表される。

 $\sigma = \sigma_{\rm s} + \sigma_{\rm s} \tag{2}$

中性子吸収断面積はボロン、カドミウム、ガドリニウムな どで極端に大きな値であり、また水素の散乱断面積も 大きく、これらの元素が試料に存在すればラジオグラ フィ像では影として識別できる。一方、鉄、アルミニウム、 鉛などの金属では比較的吸収が小さく、中性子をより 透過させる性質を持つ。また、中性子のエネルギーに よっても断面積は変化する。表1に中性子全散乱および 吸収断面積の例を示す¹¹⁾。詳しい値はBNL325等にま とめられている。すなわち中性子ラジオグラフィでは核

元素記号	全散乱断面積	吸収断面積
	$\sigma_s(10^{-94} \text{cm}^2)$	$\sigma_{*}(10^{-24} \text{cm}^2)$
¹ H	81.7	0.332
² H(D)	7.63	5.3×10-4
³ H(T)	2.3	<6×10-6
В	4.3	759
¹⁰ B	2.70	3837
¹¹ B	4.6	-
С	5.57	0.0034
¹² C	-	-
¹⁹ C	5.5	-
N	12.2	1.85
14N	12.2	-
¹⁶ N		-
27A1	1.60	0.230
Fe	11.8	2.55
⁶⁴ Fe	2.5	2.25
^{se} Fe	12.8	2.63
⁵⁷ Fe	2	2.48
Gd	-	49000
166Gd	61	61000
¹⁶⁶ Gd		1.5
¹⁶⁷ Gd	1024	254000
¹⁶⁸ Gd	-	2.5
¹⁶⁰ Gd	-	0.77
Pb	11.5	0.170
²⁰⁴ Pb	-	0.661
²⁰⁶ Pb		0.00305
³⁰⁷ Pb		0.709

表1. 中性子全散乱、吸収断面 積の例。吸収断面積は波長1.8 Åの中性子に対するもの。 (実験物理学講座22中性子回折 より抜粋) 種による吸 収、散乱の違 いを利用し たイメージン グが可能で あり、X線ラ ジオグラフィ では得られ ない情報を 得ることが できる。中性 子はエネル ギーによっ て冷中性子、 熱中性子、熱 外中性子、速 中性子などと 呼ばれるが、 ラジオグラ

(1)

フィには熱中性子(25-100meV)がよく用いられ、そ れ以外のエネルギーの中性子でもそれぞれの特徴を 生かしたラジオグラフィ実験が行われている。中性子 は原子炉、加速器、RI線源などで得られる。このうち 原子炉では²³⁵Uの核分裂反応によりエネルギーが 10MeVに及ぶ速中性子が発生する。発生した中性子は 重水などの減速材によってエネルギーを失い熱平衡 状態となり、これを原子炉に設置した実験孔より導い て利用する。減速材は冷却材としても機能する。

中性子ラジオグラフィ装置は中性子源、コリメ-タ、 シャッタ、試料台、検出器から構成される(図1)。原子 炉などの中性子源から発生した中性子はコリメ-タ を通して試料に導かれる。像のぼけに関係する開口部 径とコリメ-タ長さの比(コリメ-タ比, L/D)は100 以上が望ましいとされる¹⁾。検出方法として、X線フィ ルム、トラックエッチ法、CCDカメラ、中性子イメ-ジ ングプレート¹²⁾などが用いられる。CCDカメラはCT 用の投影画像撮影にも容易に対応可能である。一方、 中性子イメ-ジングプレ-トはダイナミックレンジ が広いなどの利点があり、細かいコントラストの変化 を捉えることができる。遮蔽が強固であること、試料 および試料空間の放射化などのため撮影後の待ち時 間が必要であることを除けば、X線ラジオグラフィと ほぼ同じような環境で実験することが可能である。

3. 中性子による生体組織イメージング

生体組織は大部分が水であるため、中性子によるイ メージングでは強い吸収像となることが予想される。 実際にTNRF-2での熱中性子ラジオグラフィによるマ ウスの全身像では肺の部分を除いて骨の弁別は困難で あったとの報告がある¹³⁾。現状で生体組織の中性子イ メージングによる観察は薄片試料などが適当と考えら れる。そのため本研究では生体試料として厚さ10mm 程度までのウサギ肝臓切片、骨の撮影から実験を始め ることとした。動物実験は筑波大学動物実験委員会の 承認を得て実施した。



特集:断層映像診断学一最新の話題



図2. 熱中性子ラジオグラフィ装置(TNRF-2)



図3. 冷中性子ラジオグラフィ装置(CNRF)

3-1 装置

ここで紹介する実験は大きな中性子線束が得られ る日本原子力研究所の実験用原子炉JRR-3Mの炉室、 ガイドホールに設置されている熱、および冷中性子ラ ジオグラフィ装置(TNRF-2, CNRF)にて実施した^{14,15)}。 JRR-3Mは熱出力20MWで、最高3×10¹⁴n/cm²secの 熱中性子束を発生する。また、TNRF-2、CNRFの外 観を図2、3に示す。

TNRF-2はJRR-3Mの原子炉水平方向に設置され ている水平実験孔に設置されており、特性波長2Åの熱 中性子を使用する。TNRF-2は原子炉プール、遮蔽体 直後に設置されているためラジオグラフィ撮影にはイ ンターロック操作が必要である。また外部に対する速 中性子、y線のための十分な生体遮蔽が施されている。 TNRF-2では角形のダイバージェントコリメータが設 置されており、コリメータ比は横176、縦153である。照射 領域は255mm×305mmであり大型の試料も撮影可能 である。

CNRFではJRR-3M原子炉内に設置されている冷中 性子源(CNS)により熱中性子を液体水素でさらに減速 することで得られる特性波長4Åの冷中性子を使用す る。中性子は中性子導管で原子炉建屋に隣接したガイ ドホールに導かれる。CNRFでの照射領域は20mm× 50mmである。これより大きい試料に対しては試料を水 平方向に走査することで撮影する。TNRF-2、CNRFで の中性子束、照射視野を**表2**に示す。TNRF-2、CNRF にはシャッタ、回転試料台が備えられており、CT撮影に

	中性子線束 (n/cm³sec)	照射視野 (mm*)
TNRF-2	1. 5×10*	2 5 5 × 3 0 5
CNRF	2. 3×10*	2 0 × 5 0

表2. TNRF-2およびCNRFでの中性子線束、照射視野

対応している。また、いずれの装置も白色光を使用する。

今回の実験では検出器として冷却CCDカメラ¹⁶⁾ (C4880、浜松ホトニクス)および中性子イメ-ジングプ レート(ND2025、富士フィルム)を使用した。冷却CCD カメラは⁶LiF-ZnS(Ag)の蛍光コンバ-タにより蛍光 体を発光させ蛍光を撮影することで画像を得ている。 CCDは-50℃に冷却して使用される。冷却CCDカメラ はCT撮影にも利用される。中性子イメ-ジングプレ-トはカセットに入れて使用し、読み取りにはBAS1800、 2000を用いた。ここでのイメ-ジングプレ-トの読み取 りは50または100 µmである。

3-2 ウサギ肝臓切片の撮影9)

生体組織の例としてウサギ肝臓切片を撮影した。組 織は生理食塩水で潅流した後ホルマリン固定したもの を様々な厚さにスライスし、これらについて中性子ラ ジオグラフィ撮影を実施した。ここでは中性子イメ-ジ ングプレートを用い、露光時間を熱中性子ラジオグラ フィ2秒、冷中性子2.4秒とした。試料は、表面の水分を 特集: 断層映像診断学一最新の話題 -



図4. CNRFにおけるイメージングプレートを用いた ウサギ肝臓切片の中性子ラジオグラフィ撮影状況

試料が乾燥しない程度に除去し、ポリビニル袋または アルミ箔で包んだうえ、イメージングプレートカセット 表面に粘着テープで固定し、ビームライン上にカセッ トごと立てて設置した。図4にCNRFでの切片撮影状 況を示す。図5に血管を多く含むうさぎ肝臓正常組織の 中性子ラジオグラフィおよびX線ラジオグラフィ像を 示す。試料厚さは約3mmである。また、X線ラジオグラ フィはX線フイルム(MIN-R, Kodak)を用い、撮影条件 は23kV.6.3mAsとした。中性子ラジオグラフィ像では 造影剤を使用していないにもかかわらず、血管が描出 された。切片は生理食塩水で潅流後ホルマリン固定さ れており、生理食塩水、ホルマリンが浸透した血管と 肝臓組織とのわずかな水分量の違いがコントラスト を発生させたと考えられる。X線ラジオグラフィでも 血管は若干識別できるが、特に冷中性子ラジオグラフ ィではより細かい血管が観測され、今回の撮影ではお よそ100 u m径の細さまで描出できている。イメ-ジン グプレート読み取り分解能にも依存するが、これは中 性子イメージングプレートの空間分解能(およそ60μm) 17)にほぼ匹敵する。中性子イメージングプレートを用い たウサギ肝臓切片の中性子ラジオグラフィではX線ラ ジオグラフィに比較してより良好なコントラスト、画質 が得られることを確認している。また、がん組織を含 む切片ではがん組織周辺部で中性子の透過が少なく なる傾向が見られる。



a

C

a:熱中性子ラジオグラフィ 像,b:冷中性子ラジオグラ フィ像,c:X線ラジオグラフ ィ像. (scale bar:2mm)



図6. ウサギ大腿骨の中性子ラジオグラフィ投影像. (scale bar:5mm)



図7. ウサギ大腿骨の中性子CT像.

3-3 中性子CT撮影

中性子CTの例としてウサギ大腿骨の撮影を実施し た。試料はホルマリン固定し、骨以外での中性子の吸 収、散乱を避けるため筋肉などをできるだけ除去した。 およそ1時間にわたる撮影中の乾燥を防ぐため、試料 をアルミ箔に包んで回転試料台に立てて固定した。撮 影はTNRF-2にて冷却CCDカメラを用い、1ピクセル が約50μmとなるように設定した。像のぼけをできる だけ避けるため試料は蛍光コンバータに近づけて撮影 した。ここでは1投影あたりの露光時間を3秒とし、1° 刻みに180投影の撮影によりCT像を得た。画像再構成 はフィルタ逆投影法(FBP)による。図6に投影像、図7 には図6に示した a-f 断面のCT像を示す。図6に示 す骨の長さは約5cmである。投影像では骨で中性子の 透過量が大きいことが伺える。CT画像ではカルシウム を多く含み水分が比較的少ないため中性子吸収の少 ない骨表面と、水分を多く含み中性子をより多く吸収 する骨内部が明瞭に区別できている。この撮影により、 中性子CTで骨内部の軟部組織の描出が可能であるこ とが判明した。骨内部の骨梁はこの実験では観察でき なかった。骨内部の観察のためにはより高い空間分解 能が求められる。また、カルシウム量、水分量の定量化 が課題となる。

4. おわりに

ここでは中性子ラジオグラフィの概要と生体組織 撮影例を紹介した。ウサギ肝臓切片では血管を造影剤 なしで観察することができ、ウサギ大腿骨のCT撮影 では軟部組織が弁別できた。すなわち生体組織観察に 対する中性子イメ-ジング利用の可能性を示すことが できた。今後造影剤を用いた組織撮影や、カルシウム 量、水分量の定量化を進めること等でより広い応用を 目指したい。また、新しい中性子源として大強度陽子 加速器の建設が進められており、中性子イメ-ジング の更なる発展が期待できる。

謝辞

実験を遂行するうえで日本原子力研究所安藤均氏、 石川靖志氏、筑波大学附属病院万本涼子氏、筑波大学 小林浩三氏よりご協力をいただき、ここに感謝いたし ます。本研究は日本原子力研究所協力研究および黎明 研究により行われた。 特集:断層映像診断学一最新の話題

参考文献

- 藤根成勲,中性子による計測と利用,X.中性子ラジオグラフィ 1.中性子ラジオグラフィの概要, Radioisotopes, 46, 480-487 (1997).
- 三島嘉一郎,中性子による計測と利用,X.中性子 ラジオグラフィ 2.熱流動の可視化と計測, Radioisotopes, 46, 488-494 (1997).
- 松永浩史, 戸田陽二郎, 山添 智, 中性子による計 測と利用, X.中性子ラジオグラフィ 5.小型サイク ロトロンによる中性子ラジオグラフィ — 国産ロケ ットの火工品—, Radioisotopes, 46, 573-578 (1997).
- T.M. Nakanishi, J. Furukawa and M. Matsubayashi, A preliminary study of CT imaging of water in carnation flower, Nucl. Instrum. Meth. A 424 136-141 (1996).
- H. Wakao, S. Suzuki, H. Kaneko, T. Higashi and T. Nishina, Application of neutron radiography for teeth and dental materials, Neutron Radiography (3) 723-730 (1990).
- J.M Vulcain, H.P.Carcreff, M. Bonnaure-Mallet and G. Bayon, Dentinoid tissue penetration by a bonding agent after GK 101 E treatment valuation by neutron radiography, Neutron Radiography (3) 707-714 (1990).
- H. Yanagie, K. Ogura, T. Matsumoto, M. Eriguchi and H. Kobayashi, Neutron capture autoradiographic determination of ¹⁰B distributions and concentrations In biological samples for boron neutron capture therapy, Nucl. Instrum. Meth. A 424 122-128 (1999).
- J.P. Pignol, J.C. Abbe, M. Thellier and A. Stampfler, Neutron capture dradiography applied to the investigation of boron-10 biodistribution in animals: improvements in techniques of imaging and quantitative analysis, Nucl. Instrum. Meth. B 94 516-522 (1994).

- Y. Tsuchiya, M. Matsubayashi, T. Takeda, Thet Thet Lwin, J. Wu, A. Yoneyama, A. Matsumura, T. Hori and Y. Itai, Imaging of Rabbit VX-2 Hepatic Cancer by Cold and Thermal Neutron Radiography, Jpn. J. Appl. Phys. 42 7151-7153 (2003).
- 土屋佳則, 武田 徹, 呉 勁, ティティルイン, 銭谷 勉, 板井悠二, 米山明男, 松林政仁, 中性子ラジオ グラフィによる生体試料撮像の試み, 日本医用画 像工学会, PP2-19 (2002).
- 11. 星埜禎男責任編集,実験物理学講座22 中性子回 折,共立出版株式会社.
- N. Niimura, Y. Karasawa, I. Tanaka, J. Miyahara, K. Takahashi, H. Saito, S. Koizumi and M. Hirada, An imaging plate neutron detector, Nucl. Instrum. Meth. A 349 521-525 (1994).
- K. Kato, G. Matsumoto, Y. Karasawa, N. Niimura, M. Matsubayashi and A. Tsuruno, Neutron radiography of thick hydrogenous materials with use of an imaging plate neutron detector, Nucl. Instrum. Meth. A 377 123-125 (1996).
- M. Matsubayashi, H. Kobayashi, T. Hibiki and K. Mishima, Design and characteristics of the JRR-3M thermal neutron radiography facility and its imaging systems, Nuclear Technology, 132, 309-324 (2000).
- 15. 原子炉利用ハンドブック,日本原子力研究所(2000).
- M. Matsubayashi, A. Tsuruno, T. Kodaira and H. Kobayashi, High resolution static imaging system using a cooled CCD camera, Nucl. Instrum. Meth. A 377 107-110 (1996).
- H. Kobayashi and M. Satoh, basic performance of a neutron sensitive photostimulated luminescence device for neutron radiography, Nucl. Instrum. Meth. A 424 1-8 (1999).

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧下さい。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託してお ります。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但 し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センタ ー((社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾 契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許 諾が必要です)。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX:03-3475-5619 E-mail:info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

http://www.jaacc.org/

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations) .

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619