

生体試料イメージングの今後 10 年の展望

Prospects of Biomedical X-ray Imaging in the Next Decade

マイクロ・ナノイメージングと生体機能研究会
Biomedical Micro/Nano-Imaging Research Group

伊藤 敦, 東海大学

百生 敦, 東京大学

Atsushi Ito, School of Engineering, Tokai University

Atsushi Momose, The University of Tokyo

生体試料を対象とした X 線イメージングの特徴は、電子線に比べて極めて高い透過性を生かして比較的厚く、場合によっては含水状態の構造を三次元で高分解能観察する点、および、吸収端や蛍光 X 線などを利用して元素や化学結合状態の分布を明らかにする点にある。生体機能の解明に貢献するためには、構造や元素・組成分布を可視化する機能が必要であり、さらにその時間変化をサブ ms 程度で追跡できれば極めて有力である。同時に、得られた画像情報が機能発現モデルの構築とそれによる生体機能の理解に役立つものでなければならない。今後十年において、「視野と空間分解能」、「高速化と時分割観察」、「コントラスト形成法と感度」、「放射線損傷対策」などの課題に対して、更なる向上あるいはブレークスルーが強く求められる。これらの技術開発を縦糸とし、それによって展開されるサイエンスを横糸として有機的な将来展望を描くことが極めて重要であろう。

X 線イメージング技術に求められるスペックは研究テーマによって様々であるが、サブ μm さらには 10nm に迫る空間分解能の実現は今後共通して求められてくるだろう。ただし、同時に広い視野を確保することが生体機能の理解に必要な場面も多く予想される。三次元観察では CT を用いた吸収あるいは位相コントラストイメージングが大いに期待される。加えて、最近注目されている回折顕微鏡やホログラフィの可能性も視野に入れるべきである。また、生体を X 線で観察する際、放射線損傷について常に留意すべきであり、明るい光学系での短時間撮影やクライオイメージングなど、対策技術の発展が必要である。

ここではチャレンジングな研究テーマとして以下の二つを例にとり、近い将来に乗り越えるべき課題の一端を述べる。

1. 生体組織における細胞間ネットワークの三次元観察

人間の脳では一千億個以上の神経細胞が存在し、それらが互いにネットワークを形成して情報をやりとりすることで、記憶などの高次機能が保たれている。神経細胞は四方八方に神経突起を伸ばしており、シナプスで神経同士の接続を行っている。これらの解剖学的結合様式を明らかにするためには、神経細胞の広がりに対応した視野と、シナプス同定に必要な高空間分解能が同時に必要となる。これが明らかになれば、脳における情報処理の数理モデル構築に役立ち、脳科学の発展はもとより、情報

科学への波及も期待される。

現状では、およそ 1mm の視野および 1 μm の分解能で撮像が行われている。分解能が 1 μm あれば神経細胞は同定可能であるが、神経細胞の結合配線図の可視化までを狙うと 10nm 程度の分解能が必要となる。これは、シナプスにおける情報伝達の方向を明らかにするために、情報の送り手の神経細胞に存在して受け手には存在しない直径 40nm 程度のシナプス小胞を観察する必要があるからである。視野については、哺乳類の脳皮質が 1mm 程度のカラム構造と呼ばれる機能単位から構成されていると考えられているので、まずはこの単位での可視化がターゲットとなろう。そのうえで、より高次のユニットさらに究極的には脳全体をカバーすべく、空間分解能を保ったまま視野を拡大することが理想である。

骨細胞のネットワーク観察も最近注目される対象である。骨粗鬆症などの骨疾患の予防・治療には、破骨細胞や骨芽細胞に加えて、骨に埋め込まれている無数の骨細胞をネットワーク状に結ぶ骨細管の理解が不可欠であることが、この数年の研究ではっきりしてきた。骨細胞は 100 から 400 μm^3 程度の骨小腔の中に存在し、神経細胞のように直径 200nm 程度の何本もの樹状突起を骨細管の中に伸ばして相互に連絡を保っている。加えて、骨内の毛細血管網や神経網も関連して重要な役割を担っていると考えられている。この観察の場合も脳神経ネットワークに述べたことと同様の解決すべき課題が当てはまる。

これらの観察を実現するには、最高性能の X 線光学素子を配備し、且つ、観察対象に応じて視野・空間分解能を変更できることが望ましい。画像検出器の高度化は重要である。特に、多画素化が広い視野と空間分解能を両立するために必要となってくる。また、種々の条件下で得られる観察結果を統計学的に解析しないと医学・生物学的意義が深まらないので、撮像の高速化に取り組むと同時に、まとまった試料群の観察を可能とする十分なビームタイムの配分が必須である。試料交換の自動化も有意義である。これによって得られる莫大な三次元データを処理する大規模データ処理技術も必要となる。且つ、これが実験中にある程度実行できる環境が望ましい。

さらに、以上の X 線イメージングシステム自体に加えて、他の観察手法をビームラインに持ち込むことが実質的な研究推進には重要であると考えられる。具体的には、可視光（蛍光）顕微鏡、MRI、電子顕微鏡、THz イメージングなどが挙げられる。たとえば、共焦点レーザー顕微鏡や二光子励起顕微鏡などにより蛍光標識したタンパク質をみる「生きたままの機能イメージング」は現在急速に発達している。これらの画像と高分解能 X 線画像とを重ね合わせれば、情報量が著しく増加する。試料まわりを工夫して X 線画像取得と同時計測が可能であることが望ましいが、ビームラインに併設した光学顕微鏡でライブイメージングを行った後、その組織を固定して X 線顕微鏡で観察するといった方法であっても大きな進歩が期待できる。

2. 生体組織における重金属動態観察

生体組織への重金属蓄積の原因として、環境からの重金属の取り込み、あるいは先天的な重金属代謝異常による蓄積が考えられ、生体内における重金属分布の観察は、機能と関連して極めて重要である。たとえば、先天性銅代謝異常症として知られるウ

イルソン病組織での銅の蓄積過程の解析は、その診断法を確立するためにも必須である。一般に、蛍光 X 線マッピングによって画像化を行うが、ここでも「視野と分解能の最適化」が重要である。組織構築の判読が可能な範囲 (2-5mm² 程度) を 1 時間以内の短時間でスキャンして組織分布の概略を知り、さらに重要な小領域 (200μm²) をサブ μm から nm オーダーのビームで走査することで、細胞内での分布を知る。単一の培養細胞では、銅排出に関わる複数の経路を再現するのが難しく、やはり組織における細胞及び細胞内の分布を観察することが必要だからである。これによって、銅の吸収、利用、分泌、排泄の経路を明らかにすることができる。そのためには蛍光 X 線マッピングのステーションにおいて、少なくとも 50nm 程度の分解能の実現が望まれる。

撮像の高速化は生理的状态に維持された組織の観察では重要である。ナノオーダービームによる走査型の蛍光 X 線マッピングは感度・空間分解能に優れるが、撮像時間の課題が残る。非走査型のアプローチ開発も有意義であろう。また、前節同様、蛍光顕微鏡などの他の観察手法との融合は集積部位の同定や銅代謝機能との関連を知る上で不可欠の手段となろう。

これらを実現するためには、専用イメージングステーションの整備、十分なビームタイム、および、効率的なサポートが是非とも必要であろう。生命科学の最先端を担う研究者にとって、放射光のハードウェアおよびイメージング技術の詳細は馴染みの少ないものであるが、そこは放射光計測学・放射光画像科学の専門家との密接な連携が必要であり、推進すべきところである。ここに利用者懇談会の重要な役割の一つがあると考えられる。多様な生命科学関連のテーマを SPring-8 で展開するために、特に強調したい。

上では現在進められている特定のテーマを題材に記述したが、言うまでもなく X 線イメージングが有効な生命科学における研究テーマは多岐にわたる。しかしながら、ここで取り上げた少数例の考察からも、多くの課題が共通していることが言える。それゆえに、専用イメージングステーションの整備は重要であり、それにより上記の課題がクリアされてくれば、SPring-8 を利用した生体組織イメージングへの期待と要請が急速に増加し、X 線イメージングが生命科学における構造と機能の解析の重要な手法の一つとして確立されるに違いない。