

2009A採択長期利用課題の紹介

財団法人高輝度光科学研究センター
利用業務部

今期は2件の長期利用課題が採択されました。採択された課題の評価および実験責任者による研究概要を以下に紹介します。

1. 脳組織の位相差CTによる可視化～神経可塑性の可視化、脳疾患病態解明および神経脳細胞移植への応用

実験責任者名	小野寺 宏 (国立病院西多賀病院)
採択時の課題番号/BL	2009A0021 (BL20B2)
	2009A0023 (BL20XU)
評価結果	採択する

〔評価コメント〕

本課題は、X線干渉計を用いた位相差CTの、脳組織イメージングへの応用を目的とするものである。神経科学研究に不可欠な3次元脳地図作製、疾患モデル動物における病変の解析と神経細胞移植にかかわる神経可塑性の画像化、そして脳卒中や神経難病の病巣の解析を具体的な研究目標としている。

申請者らはこれまで重点研究課題などにより脳内組織の位相差CTイメージングを試みてきており、本課題はその結果に基づいた提案になっている。目的とされる研究テーマは医学的に重要かつ先端性に富んでいる。高分解能イメージングはSPring-8利用研究にふさわしいものであり、積極的な展開を期待したい。また本研究の移植神経細胞に関するイメージング部分は、本申請者を研究代表者とするCREST採択課題（平成20年～26年）の中核を成しており、計画目標・研究計画も明確である。

本課題は位相差CTの高度な応用研究と位置付けられ、また先端的な神経細胞移植法の確立を目指した開発研究として社会的な意義も認められる。長期利用分科会における審議の結果、本申請を選定とした。

〔実験責任者による研究概要〕

「本研究の概要と目的」

本長期利用課題では、放射光以外の方法では困難な、脳脊髄疾患の非破壊3次元病態解析を行う。すなわち放射光位相差CTを用いて以下の研究を行う。

(a) これからの神経科学研究に不可欠な低歪みかつ高解像度の3次元脳地図の作成（ラットおよびマウス）

(b) 疾患モデル動物における病変や移植神経細胞、移植神経の脳内移動をガイドする磁性ワイヤの3次元局在解析および神経可塑性の画像化（申請者が研究代表者をつとめるCRESTプロジェクトにおいて必須の研究項目である）ならびに脳卒中や神経難病における病巣の3次元局在把握と神経可塑性の解析。

「期待される成果」

脳研究において非破壊的な3次元撮像技術には大きな意義がある。本研究では放射光によるマウスとラット脳の歪みのない3次元脳地図が得られるが、組織密度というあたらしい視点からの高精度3次元脳地図として世界中から利用されるスタンダードデータになると期待される。脳を破壊せずに内部の病変部位を正確に知ることが可能となるので、後に必要な部位だけを切り出して特殊染色法や生化学的解析に有効に活用する技術が開発される。本研究により現行よりも高解像度の放射光CT撮像法が開発されるので、パーキンソン病等の疾患やモデル動物における3次元神経可塑性研究、神経疾患治療薬の迅速なスクリーニング、ならびに発達期脳における神経可塑性の研究において有用な解析技術が確立される。

実験責任者名	Rob Lewis (Monash University)
採択時の課題番号	2009A0022
ビームライン	BL20B2
評価結果	採択する

2. Phase contrast X-ray imaging of the lung

〔評価コメント〕

本課題は、肺のX線位相コントラスト・イメージングにより、早産時のエアレーションの最適化および成人の肺線維症や肺気腫などの病態生理学的解析を行うことを目的としている。また同時に、当該分野に必要な位相コントラスト・イメージの定量的解析法の開発を行うとしている。

本課題は同一申請者らによる前長期課題(“Phase-contrast imaging of the lungs”, 2005B-2008A)の一層の展開を目的とした提案であり、前課題での優れた実績から見て本課題での成果も大いに期待できる。設定された問題の生医学的意義は高く、特に早産時のエアレーションへの取り組みはユニークである。必要とされる空間的干渉性の観点から、SPring-8の必要性は高いと判断される。長期の研究目標の設定はこれまでの実績に基づいた明快なものであるが、難易度の高い生医学的研究テーマも含まれており、その成果に期待すると同時に、研究の進展を適切に評価していく必要がある。

以上のように本課題は位相コントラスト・イメージングのもっとも興味深い応用研究の一つである。新たな生医学的知見の発見につながる可能性を持った提案であり、研究の意義は高い。長期利用分科会における審議の結果、本申請を選定とした。なお、本課題の評価は前長期課題の事後評価および事前の質問書とその回答を参考に、提出された申請書により行われた。

〔実験責任者による研究概要〕

Research Purpose and Summary:

Lung disease and respiratory failure is a major cause of death in adults and children and is the greatest cause of death and disease in newborn infants. To reduce the burden of these diseases it is necessary to greatly improve our ability to image the lung, particularly the small airways, which harbour much of the pathology caused by lung disease.

Phase contrast (PC) X-ray imaging exploits the variations in refractive index between biological tissues to increase the visibility of tissue boundaries. The lung is ideally suited to PC X-ray imaging because it is mainly comprised of air (~80% at end-expiration), divided by thin tissue structures (mainly water). The air-tissue

interfaces provide large variations in refractive index, which make the normally invisible air-tissue boundaries highly visible. PC X-ray imaging is the only imaging modality that can provide video speed images and also reveal the airways at the micron scale in live animals. In our previous studies at SPring-8 we have used PC X-ray imaging to study the dynamics of lung aeration in spontaneously breathing rabbit pups as well as mechanically ventilated pups that were born premature. Our results have provided a new understanding of how the lung normally aerates at birth and how to improve the ventilation of infants born very preterm.

Our proposed research program has two major objectives. The first is to exploit the major advances we have made in phase contrast X-ray imaging and experimental procedures to:

- a. Identify better ways to ventilate very preterm infants and,
- b. Study the onset and progression of adult lung diseases (fibrosis and emphysema).

Our second objective is to continue the development of imaging and analytical procedures that allow us to answer major biomedical questions in neonatal and adult lung biology.

Expected Outcomes:

Our research program can be separated into two closely inter-related and inter-dependent components. These include; (i) experiments focussing on important biomedical issues in lung biology and (ii) continued development of complex imaging and analytical techniques, which are required to address many of the questions we have raised.

The biomedical questions, upon which we will primarily focus, extend the research we began during our previous long term project and include experiments in adult lung disease models. Although our discoveries have advanced our understanding of lung aeration at birth, many questions remain unresolved and phase contrast X-ray imaging has the capacity to answer them. In particular, we need to know:

- (i) How lung aeration initiates the physiological changes, particularly the increase in pulmonary blood flow, that are essential for the transition to air-breathing at birth,
- (ii) More about the treatments and ventilation procedures that enhance lung aeration in mechanically ventilated very preterm infants and
- (iii) Which ventilation procedures injure under-developed (preterm) lungs and should be avoided.

Continued development and refining of our imaging and analytical techniques will greatly enhance our ability to answer these increasingly complex biomedical questions.

In particular, we will;

- (i) Further develop methods to measure regional lung motion using a technique called Particle Imaging Velocimetry (PIV) to detect movement abnormalities and regional shear stress during breathing,
- (ii) Develop imaging and analytical techniques that allow digital subtraction of the ribcage from lung tissue images to more accurately measure air volumes and track lung movement.
- (iii) Combine the conventional method of imaging blood circulation (angiography) with phase contrast X-ray imaging to investigate the relationship between lung aeration and pulmonary blood flow.