

大型干渉計によるヒト胚子の3次元撮像

山田 重人

所属 京都大学大学院医学研究科附属先天異常標本解析センター

ヒトのサンプルを用いて行う研究は、データの取り扱いや解析に対する倫理的な制約が大きく、特に胎児期やさらに早期の胚子期については、通常はサンプルの入手すら難しく、連続した発生時期の標本を用いた大規模な形態学的解析は極めて困難である。京都大学大学院医学研究科附属先天異常標本解析センターは、1961年以来、発生初期のものを含むヒト胎児標本を多数収集してきた。サンプル数は40000例を超え、世界一の標本数を誇り、また世界で唯一利用可能なヒト初期胎児のリソースとして国内外の研究室から注目を集めている。これまでに、この膨大なヒト胎児コレクションの連続組織切片を利用した三次元再構築を行い、心疾患などの詳細な解析を行ってきたが、組織切片になる過程でサンプルが破壊されてしまうのが難点であった。そこで、内部異常を解析するための非破壊的三次元イメージング法として、MRIの技術によるMR顕微鏡を用いて画像解析を行い、脳の発達や内臓の発生における隣接臓器との位置関係について解析を行ったが、その解像度は最高でも $35\mu\text{m}/\text{pixel}$ 程度と詳細な解析には不十分であり、さらに高解像度な撮影法が必要であった。

X線位相イメージングは、X線がサンプルを透過する際の位相シフトを利用しており、従来の撮像法に比べて感度が約1000倍高い。位相シフトを検出する方法として様々な方法が開発されているが、結晶によるX線回折を利用しX線干渉計を用いた方法（X線干渉法）が最も高感度であるため、大型X線干渉計を用いた撮像システムを採用し、「位相X線顕微鏡システム」として運用している。これまでに、生体試料や有機材料等の観察に資する位相X線顕微鏡の開発が行われ、現在のところ、観察視野 $5\times 3\text{cm}$ 、解像度 $9\mu\text{m}/\text{pixel}$ という、非破壊イメージングとしては世界最高のシステムとして、高エネルギー加速器研究機構・放射光科学研究施設BL-14Cにおいて稼働中である。これを用いて、各種がんと正常組織の無造影観察と識別、アルツハイマー病モデルマウス脳内に蓄積された β アミロイドの可視化と加齢に伴う定量変化などが行われている。当研究グループは、発生学領域にこの位相X線顕微鏡による撮像システムを応用し、マウス胚やヒト初期胎児を対象に予備研究を行い良好な撮像成績を得ており、例えば妊娠6週のヒト胚において、下垂体原基の領域についての明瞭な像の描出に成功した。この位相X線顕微鏡を用いて、研究グループで所有する膨大な数のヒト初期胎児の撮像を行えば、ヒト胎児発生初期の詳細な形態学的解析が実現し、世界でも類をみない多次元画像データベースの作成が可能となる。

ES細胞やiPS細胞を用いた再生医療技術の発展による臓器再生が現実のものになりつつあり、網膜などシート状の単純な組織については、すでに臨床試験も始まっている。立体的な臓器の再生に向けて、ヒト初期胎児の各臓器の三次元構造を十分に理解することは必須である。本プロジェクトは、ヒト初期発生における知的な興味を満足させるだけでなく、再生医療などの先進医療に貢献する成果を得られる可能性があると考えている。