

## X 線位相 micro-CT によるヒトのアルツハイマー病脳における 老人斑画像化の試み

### A trial of a senile plaque imaging in Alzheimer disease brain by phase-contrast x-ray micro-CT

石井 一弘<sup>1</sup>、武田 佳彦<sup>2</sup>、武田 徹<sup>1</sup>、竹内 晃久<sup>3</sup>、鈴木 芳生<sup>3</sup>、足立 正<sup>4</sup>、村山 繁雄<sup>4</sup>、百生 敦<sup>2</sup>、玉岡 晃<sup>1</sup>  
 Kazuhiro Ishii<sup>1</sup>, Yoshihiro Takeda<sup>2</sup>, Tohoru Takeda<sup>1</sup>, Akihisa Takeuchi<sup>3</sup>, Yoshio Suzuki<sup>3</sup>, Tadashi Adachi<sup>4</sup>,  
 Shigeo Murayama<sup>4</sup>, Atsushi Momose<sup>2</sup>, Akira Tamaoka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>筑波大学、<sup>2</sup>東京大学、<sup>3</sup>高輝度光科学研究センター、<sup>4</sup>東京都老人総合研究所

<sup>1</sup>University of Tsukuba, <sup>2</sup>University of Tokyo, <sup>3</sup>JASRI/SPring-8,

<sup>4</sup>Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

#### アブストラクト

アルツハイマー病の病理学的特徴は老人斑である。アルツハイマー病を生前に確定診断することは困難であり、病理学的手法を用いて確定診断を行っているのが実状である。今回我々は X 線位相 micro-CT を用いてヒトのアルツハイマー病脳における老人斑を画像化し、将来の非破壊診断、更には非侵襲的診断の確立に有用な所見を得られたと考える。この技術を応用することで発症前アルツハイマー病での治療介入が可能になるであろう。

#### Abstract

Senile plaque is an essential pathological characteristic of Alzheimer's disease. It is difficult to diagnose as Alzheimer's disease in alive, and definite diagnosis of AD is actually made by pathological methods, observing a quantity of senile plaque. This time, we made the digital image of senile plaque in Alzheimer disease brain using X-ray phase micro-CT technology by synchrotron radiation, and it seems that this method is useful in noninvasive diagnostic establishment for AD in future. If this technology was applied on, therapeutic intervention for precritical Alzheimer's disease will be successful.

#### 背景と研究目的：

認知症の原因疾患として、アルツハイマー病は最も多い疾患で、有病率も年々増加している。その診断、治療に関する研究が世界中で活発に行われている。アルツハイマー病の脳病理でも老人斑(アミロイド斑)の周辺では脳神経細胞死やシナプス変性することが証明されており、老人斑の主要成分であるβアミロイド蛋白がアルツハイマー病の主要な原因であると考えられている。老人斑の出現は臨床症状発現に10年以上先行するため、生体にて老人斑を検出し、その形状と密度に関する詳細かつ非破壊的観察ができれば、記憶力障害などの認知機能の変

化に先行して、早期に診断し、早期に治療介入することで、認知症の進行を遅らせることが可能となる。昨年度の2006B1717課題であるADモデルマウスのAPP swe(アミロイド前駆体蛋白のSweden変異をトランスジーンした)マウスを用いた実験では、マウス脳内の老人斑をX線位相micro-CTで描出することに成功した。本研究の目的はX線位相micro-CTを用いたアルツハイマー病患者脳での老人斑を画像化することを目的とする。

#### 実験方法：

病理診断が確定しているホルマリン固定のアル

ツハイマー病脳 5 例と健常対象脳 2 例を用いた。側頭葉皮質（海馬、上中側頭回）、前頭葉皮質を直径 3mm の円柱状試料を作成した。撮影装置は SPring-8 の BL20XU に設置してある LLL 干渉計マイクロ位相 CT である。撮影エネルギーを 12.4keV に設定し、視野は水平方向 4.3mm×垂直方向 3.2mm で、撮像条件は 1 試料あたり 400 投影/180 度、1 投影 4 秒で施行した。撮像後に試料をパラフィン包埋後に円柱状試料の長軸に垂直な面で厚さ 5 $\mu$ m の薄切標本を作成した。老人斑主要構成蛋白の  $\beta$  アミロイド蛋白に対する抗体にて免疫染色を行い、光学顕微鏡にて画像を取得した。

結果および考察：

免疫組織化学的検討では、ヒト老人斑にはアミロイド線維を形成せず  $A\beta$  抗体で淡染される境界不鮮明なシミ状のびまん性老人斑とアミロイド線維がイガ栗状の塊（コア）を形成し、腫大神経突起が冠状に出現する典型的老人斑に分けられる。X 線位相 micro-CT では、X 線吸収値が異なる物質が接する場合に明瞭なコントラストで画像として描出されるので、典型的老人斑のコア部分が強調して画像化されるが、一方で、びまん性老人斑は殆ど画像化されない可能性がある。

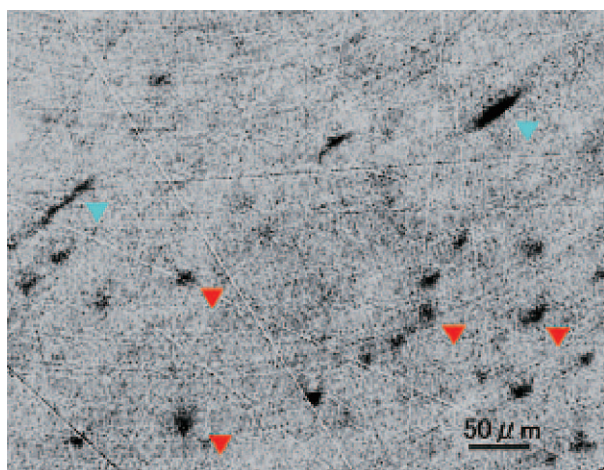


Fig.1 アルツハイマー病脳の中側頭回。X 線位相 micro-CT デジタル画像反転処理済み。▼は脳血管を▼は典型的老人斑を見ているものと考えられ、約 20~50 $\mu$ m の典型的老人斑が描出されている。

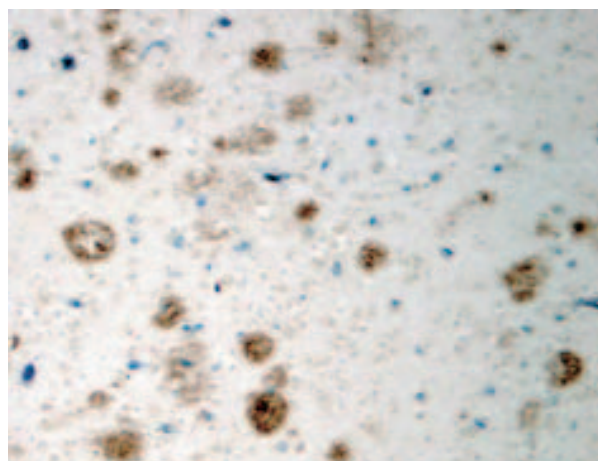


Fig.2 アルツハイマー病脳の抗  $A\beta$  抗体による免疫染色。Brown が老人斑で約 30~50 $\mu$ m である。

今後の課題：

Fig. 1 と Fig. 2 は同一切片ではない。今後、X 線位相 micro-CT 画像を 3 次元再構成し、 $\beta$  アミロイド染色の画像とマッチングさせ、病理像と X 線位相 micro-CT 画像の異同を明らかにする予定である。

本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金（萌芽研究 19659302）によって行われた。また、東京都老人総合研究所倫理委員会承認済み（平成 19 年 11 月 26 日、受付番号 44）、筑波大学倫理委員会承認済み（平成 19 年 11 月 28 日、通知番号第 488 号）である。

参考文献：

- [1] Momose A., et al, Phase-contrast microtomography using an x-ray interferometer having a 40- $\mu$ m analyzer. J. Phys. 2003; 104: 599-602
- [2] K. Noda-Saita, et al, Quantitative analysis of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease by phase-contrast X-ray computed tomography, Neuroscience 138 (2006) 1205-1213.
- [3] Wu J., et al, Micro-phase-contrast X-ray computed tomography for basic biomedical

study in SPring-8. Proc. SPIE 5535: 740-747,  
2004

キーワード :

X線干渉計、X線マイクロ位相CT、イメージン  
グ、脳、アルツハイマー病、老人斑