

発表者の放射光研究歴

X線蛍光分析(1989-1999 共同研究者:飯田厚夫)

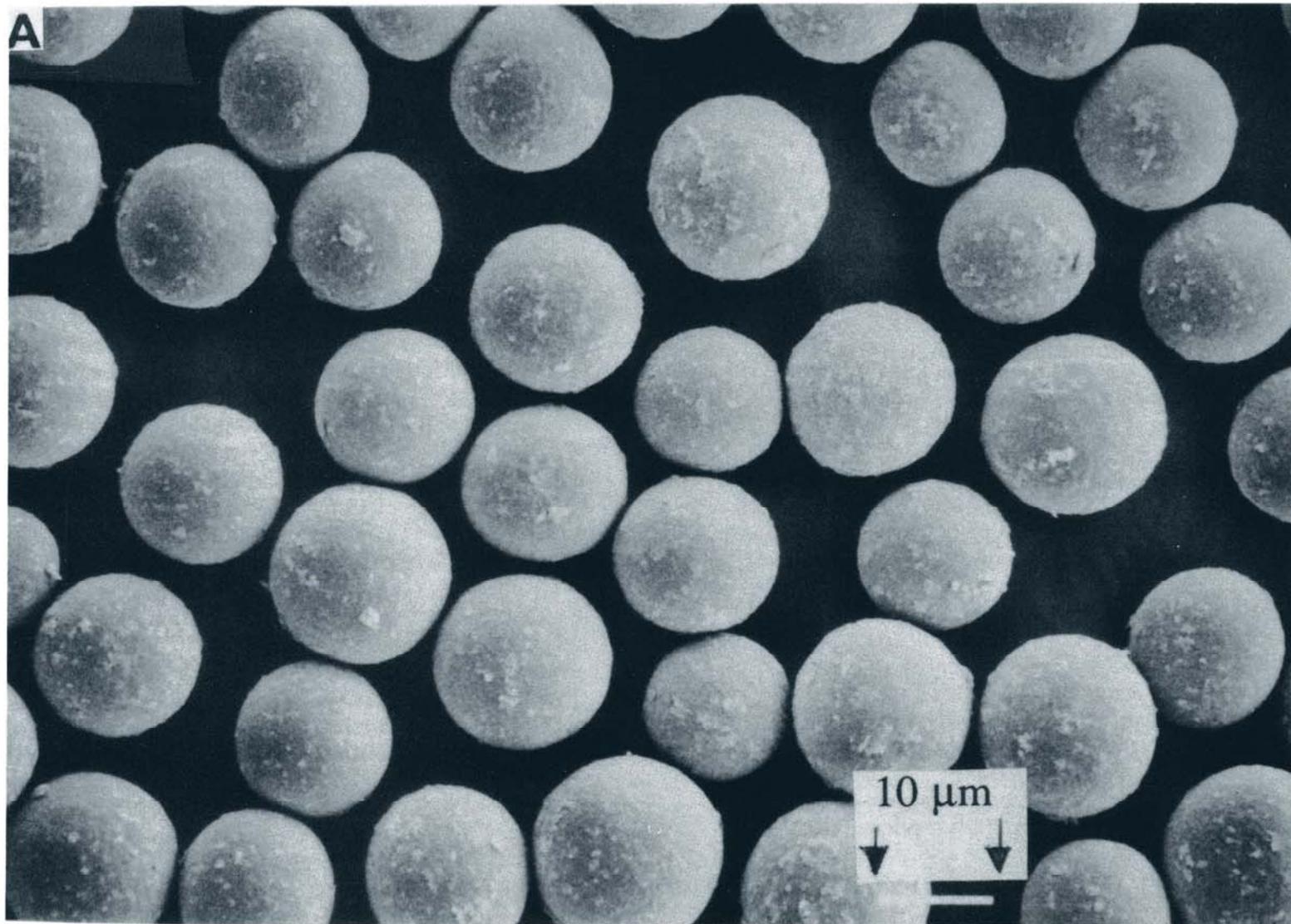
微小血管造影(1991-1999 共同研究者:兵藤一行、
安藤正海、NHK技研、浜松ホトニクス)

超高精細血管造影(2000-2009 共同研究者:梅谷啓二)

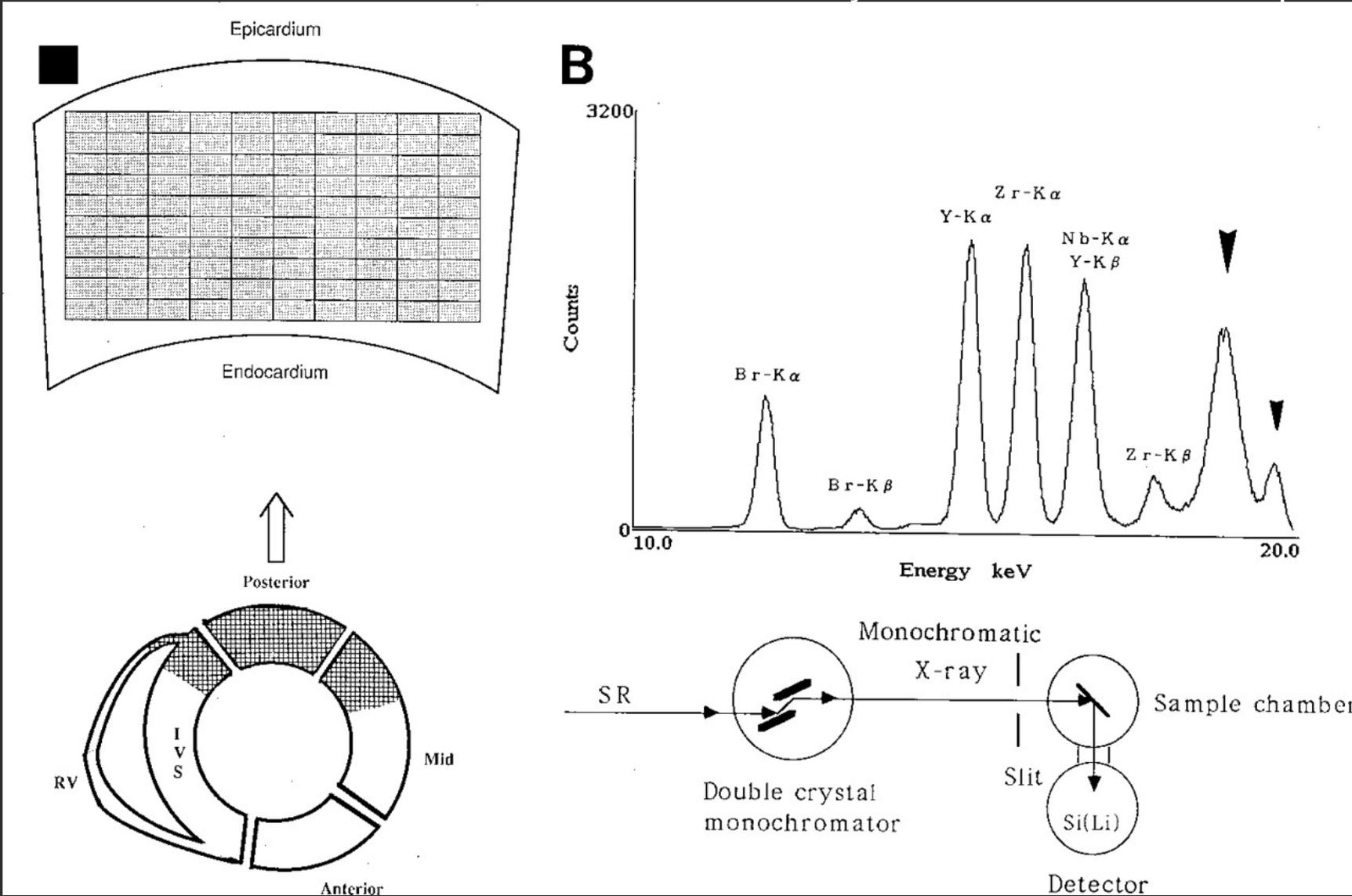
タンパク結晶構造解析(2003-2009 共同研究者:武田壮一)

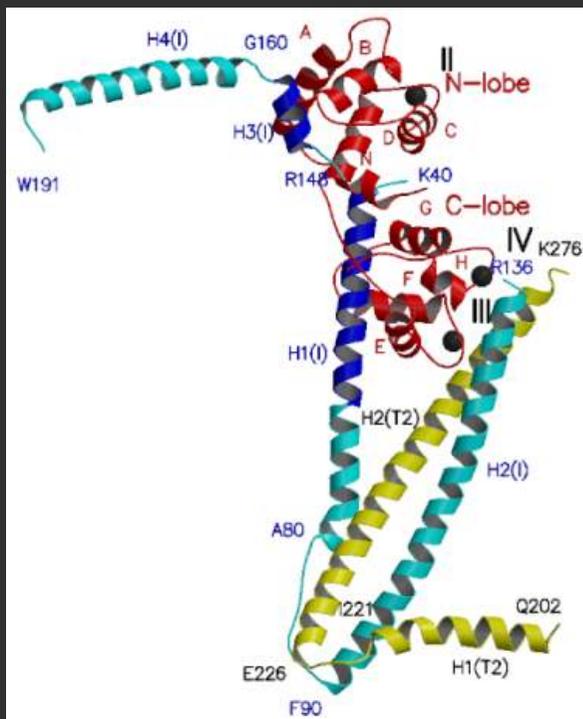
H1948

NEW NONRADIOACTIVE MICROSPHERES AND X-RAY FLUORESCENCE



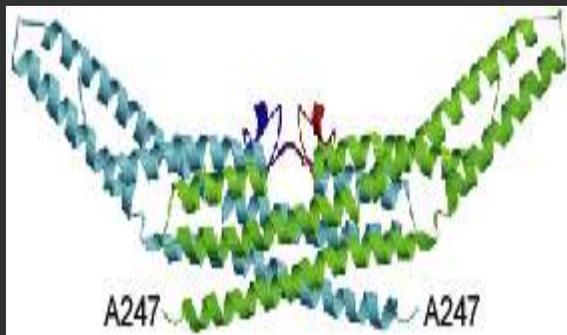
Heavy-element loaded microshpers





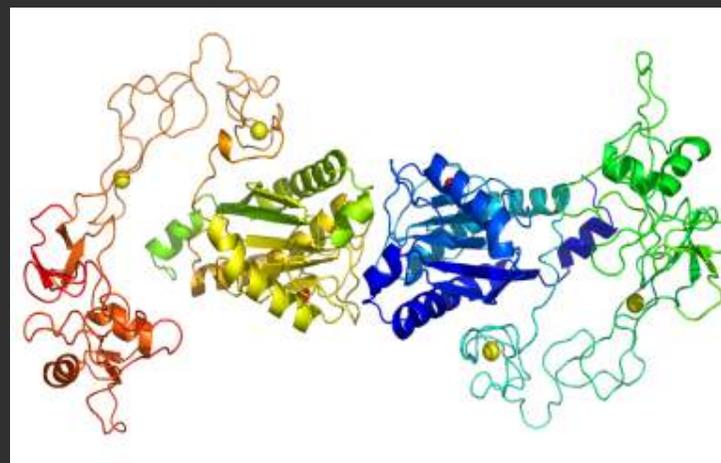
ヒト心筋トロポニン複合体コアドメイン

遺伝性心疾患の病因解明、新たな治療法開発への分子基盤
Takeda et al. *Nature* (2003)



ヒトエンドフィリンBARドメイン

細胞の脂質二重膜をタンパク質分子が曲げる仕組みの一端を解明
Masuda et al. *EMBO Journal* (2006)



蛇毒出血因子VAP1

ADAMファミリータンパク初結晶構造
関節リュウマチなど炎症性疾患、がん、
心疾患の創薬標的との類似構造を持つ
Takeda et al. *EMBO Journal* (2006)



Na²⁺/H⁺交換輸送体と制御タンパクCHPの複合体

細胞内pH制御機構の一端を解明
心臓病をターゲットとした創薬への応用
Ben Ammar et al. *EMBO Journal* (2006)

研究計画案

研究課題名：

C-ERL由来逆コンプトンX線を用いた非侵襲的
微小血管造影法の開発：
糖尿病性微小循環障害早期検出を目指して

東海大学 医学部 基礎医学系 生体構造機能学
盛 英三、静間徹、福山直人、田中千陽、池谷義守

高エネルギー加速器研究機構
兵藤一行、河田洋

我が国における糖尿病の頻度

- ・ 日本で糖尿病患者は740万人、強く疑われる人(HbA1C>6.1)は810万人、可能性が否定できない人1320万人(HbA1C:5.6-6.1)
- ・ 30-39yrs:6%, 40-49:15%, 50-59:27%, >60 yrs:43%
- ・ 世界で患者は2億3000万人

糖尿病慢性合併症

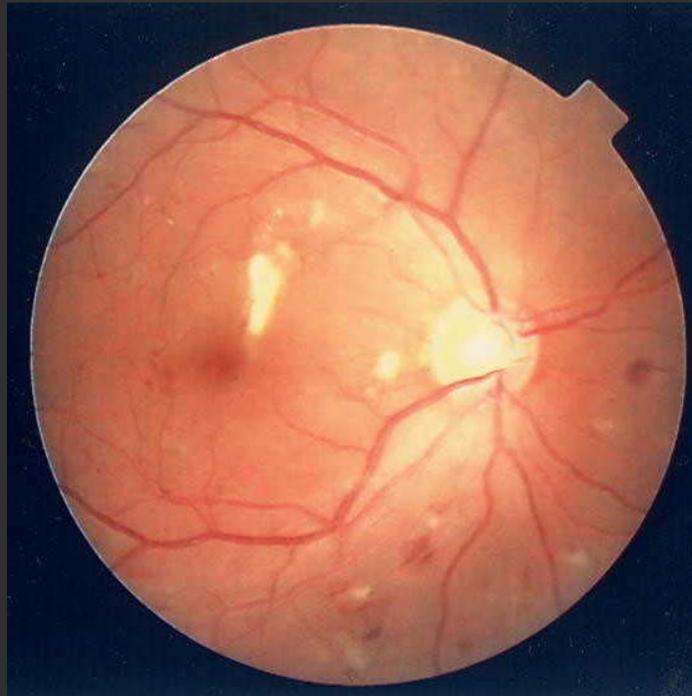
微小血管病変(血管径50–200 μm の細動脈が障害される): 網膜症、腎症、神経症

大血管病変: 冠動脈(心筋梗塞)、脳血管(脳梗塞)、末梢動脈疾患

糖尿病性網膜症:

- (1) 糖尿病は20-74歳の成人の失明の最多の原因であり、糖尿病でない人に比べて25倍のリスクを有する。
- (2) 非増殖性糖尿病性網膜症は発病後10年前後で出現し網膜微小動脈瘤、出血、白斑(網膜組織の虚血性変化)、静脈拡張を特徴とする。
- (3) 非増殖性糖尿病性網膜症の病態生理は網膜の虚血。その原因は血管周囲細胞pericytesの喪失、網膜血管の透過性増加、網膜血流の変化、網膜微小血管の異常などである。

糖尿病性網膜症:



多数の斑状出血と軟性白班を認めます

糖尿病性網膜症:

- (4) 増殖性糖尿病性網膜症の特徴は視神経や黄斑周囲の血管新生であり、それは出血、線維化や網膜剥離を引き起こす。
- (5) 増殖性糖尿病性網膜症は非増殖性の変化が進行したものである。
- (6) 蛍光血管造影により診断される黄斑部浮腫は3年以内に25%の確率で中等度の視力喪失を合併する。
- (7) 糖尿病歴20年以上の患者には全例で非増殖性性網膜症を認める。糖尿病の期間と血糖コントロールの程度は網膜症の重症度を反映する。

糖尿病性腎症:

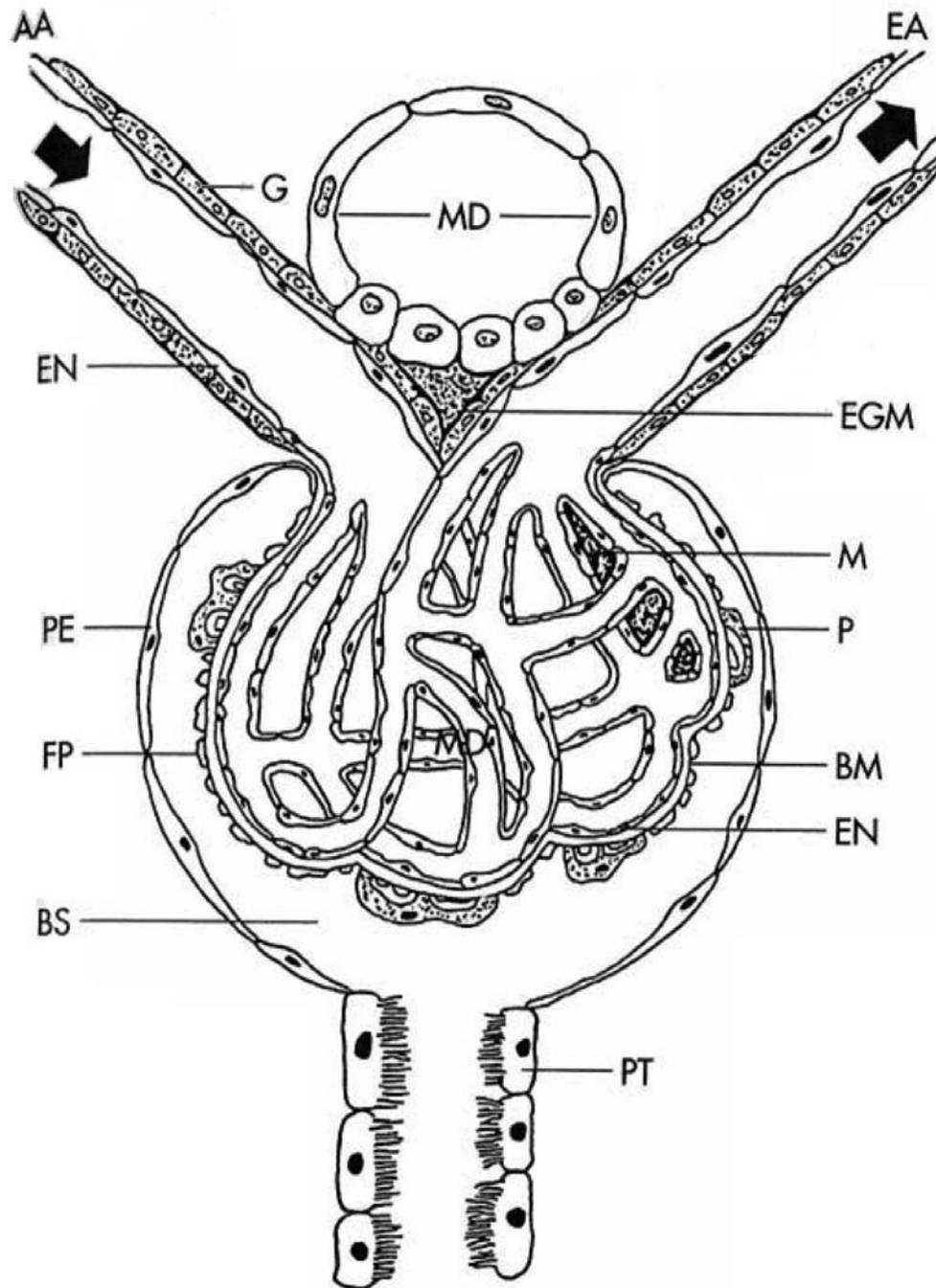
(1) 糖尿病性腎症は糖尿病が関連する死因のうち最多のものである。蛋白尿を伴う糖尿病患者は心血管病の発症リスクが高まり、生命予後が悪化する。

(2) 糖尿病性腎症の原因:

可溶性因子(成長因子 アンギオテンシン2, Endotheline, AGEs)

腎微小循環障害(糸球体内圧の増加)、

糸球体の構造変化 (ECMsの増加, 基底膜の肥厚, メサンギウムの拡大, 線維化).



図解による腎小体と傍糸球体装置

傍糸球体装置は (1)局細管上行脚の緻密斑(2)傍糸球体外のメサンギウム細胞及び(3)レニン生成をおこなう糸球体輸入細動脈の顆粒細胞からなる。

AA (*Afferent arteriole*): 糸球体輸入細動脈、
EA (*efferent arteriole*): 糸球体輸出細動脈、
G (*granular cell*): 糸球体輸入細動脈の顆粒細胞、

BM (*basement membrane*): 基底膜、

FP (*foot process of the podocyte*): タコ足細胞の足突起

P (*podocyte cell body*): タコ足細胞の体部分(細胞の内臓層)、

M (*mesangial cells between capillaries*): 毛細血管の合間に存するメサンギウム細胞、

EGM (*extraglomerular mesangial cells between the afferent and efferent arterioles*): 糸球体外のメサンギウム細胞 — 糸球体輸入細動脈と糸球体輸出細動脈の間に存在する。

EN (*endothelial cell*): 内皮細胞、

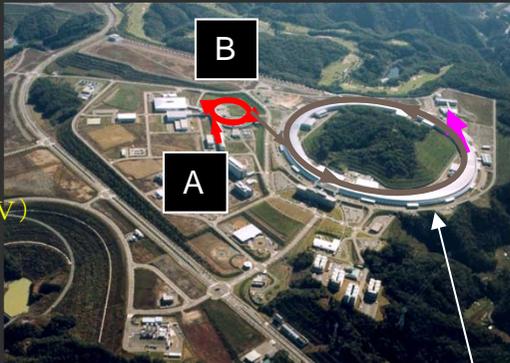
PT (*proximal tubule cell*): 近位細尿管細胞、

BS (*Bowman's space*): ボーマン嚢腔、

PE (*parietal epithelium*): 壁側上皮組織

An illustration of an experimental arrangement for synchrotron microangiography in rats

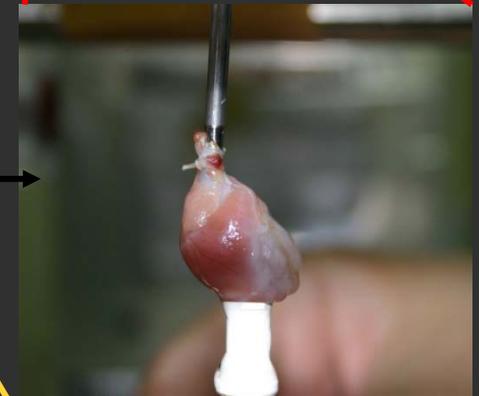
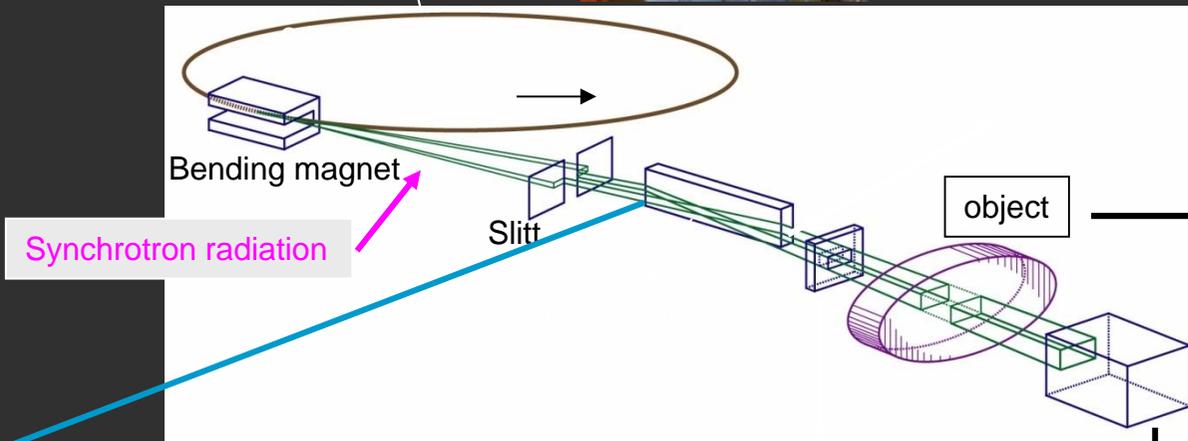
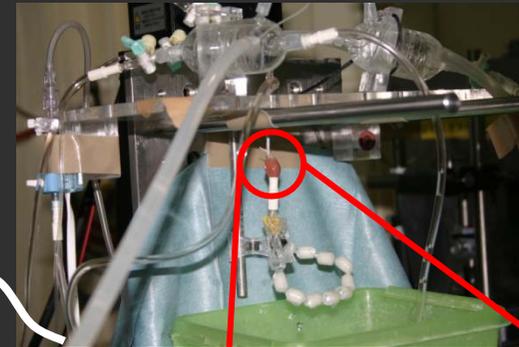
Synchrotron
(1 ⇒ 8 GeV)



線形加速器
(0 ⇒ 1 GeV)



Langendorf



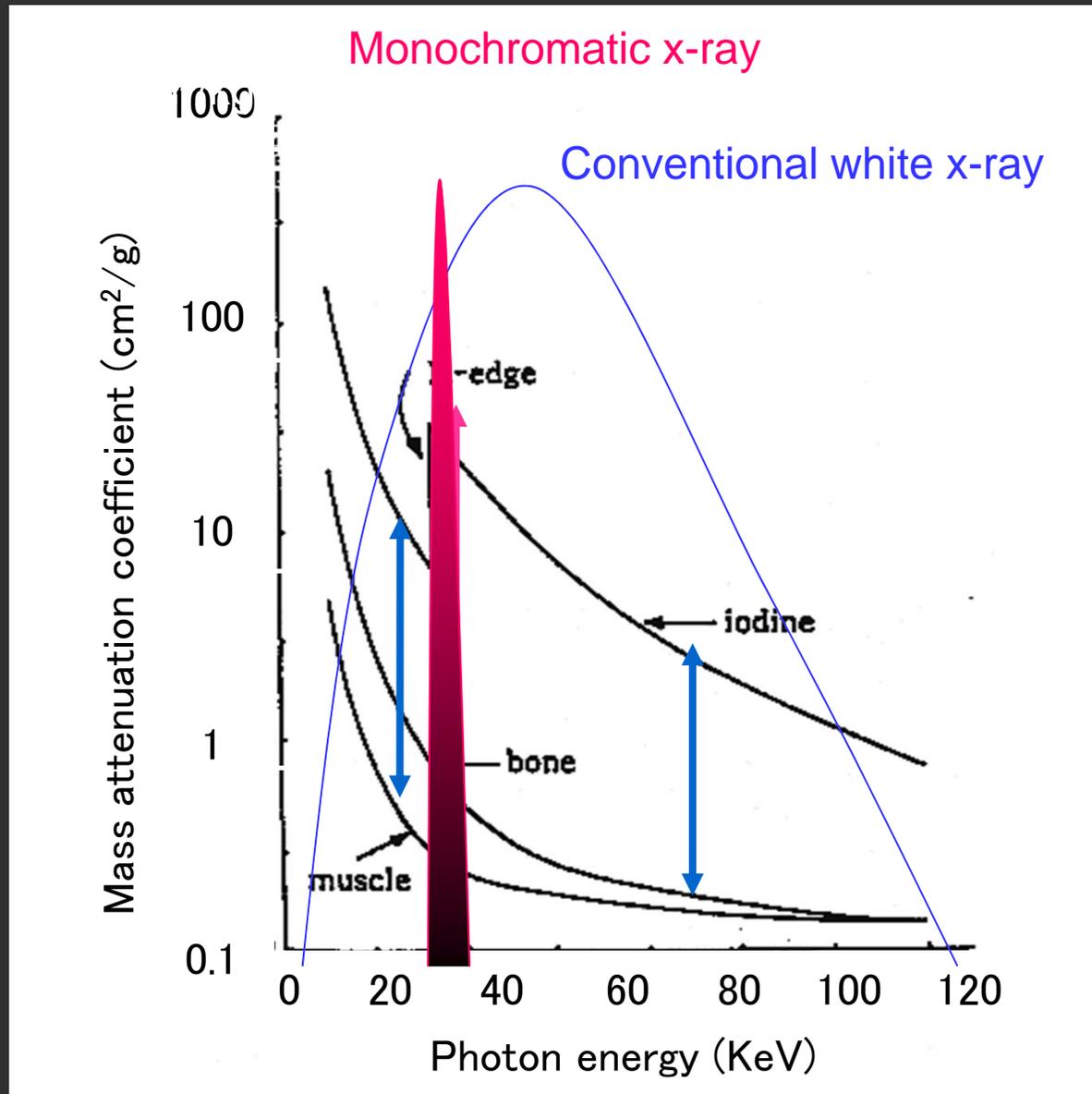
X-ray Shutter

X-Ray Saticon
Camera

MI heart



Mass Absorption Coefficient Plotted Against Photon Energy



心血管病と糖尿病:

- (5) Type2糖尿病は心血管病による死亡率を男性で2倍、女性で4倍増加させる。
- (6) 糖尿病患者では血栓症が多い: 血中PAI-1とfibrinogen値の上昇、血管内皮、平滑筋、血小板の機能不全と関連。
- (7) 血糖値コントロールが心血管系合併症の頻度に影響を与えるというエビデンスはまだない。
- (8) 糖尿病は脳卒中のリスクを3倍高める。
- (9) 糖尿病は心不全の発症頻度を高める。

放射光微小血管造影法 (SPring8) における糖尿病ラットを用いた微小循環障害の検討結果

1. 腎臓、脳、心臓等の主要臓器で血管閉塞性病変の出現に先行してアセチルコリン刺激(血管内皮Nitric Oxide産生刺激)による奇異性血管収縮反応が観察される。
2. 主要臓器の微小循環障害に先行して指尖微小血管にアセチルコリン刺激に対して奇異性血管収縮反応が観察される。



指尖微小血管造影法は糖尿病性微小障害の早期検出・早期治療に道を開く

- I. C-ERL逆コンプトンX線--病院設置可能な単色微小焦点X線源
- II. 位相contrast法--造影剤を使用しない安全な微小血管造影法
- III. Ach投与に替わる局所NO産生刺激法の開発

→ 動脈穿刺不要の血管造影法を病院設置可能なX線源で実現

研究計画案

研究課題名：

C-ERL由来逆コンプトン散乱X線を用いた非侵襲的微小血管造影法の開発：糖尿病性微小循環障害の早期検出への応用

研究内容：

- I. KEKのC-ERL由来の逆コンプトン散乱単色X線(30KeV)を用いた位相コントラスト微小血管造影法の開発
- II. X線吸収方式微小血管造影法(放射光および逆コンプトン散乱単色X線を用いる)との診断能力の比較
- III. 実験対象：糖尿病ラットおよびヒト(正常および糖尿病患者)

経年計画：

H25-27：C-ERL建設、糖尿病ラット放射光微小血管造影法

H28-29：逆コンプトン散乱X線位相コントラスト微小血管造影法
(糖尿病ラットおよびヒト)

Fingertip Microangiography Using Synchrotron Radiation Toward Prediction of Diabetic angiopathy

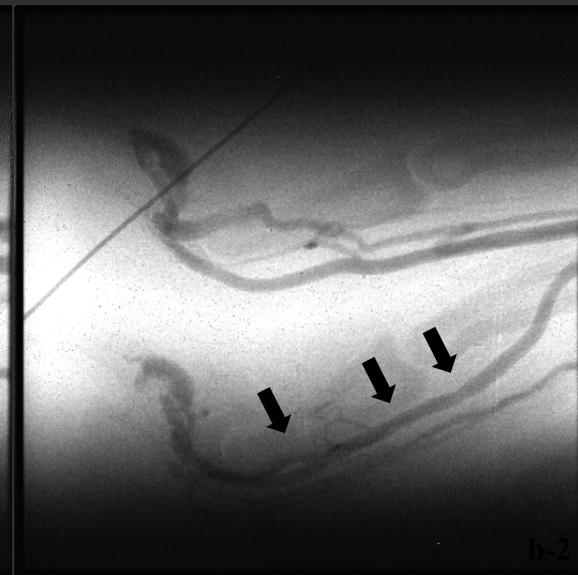
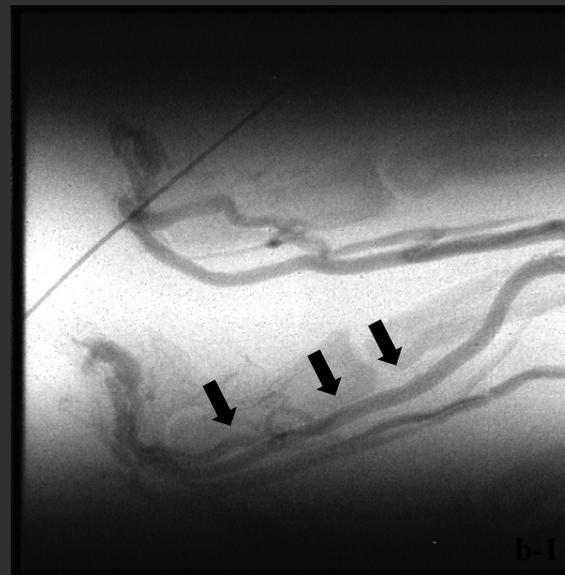
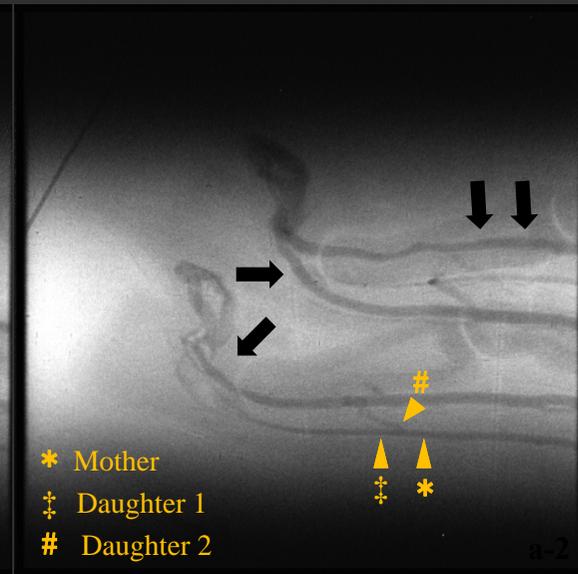
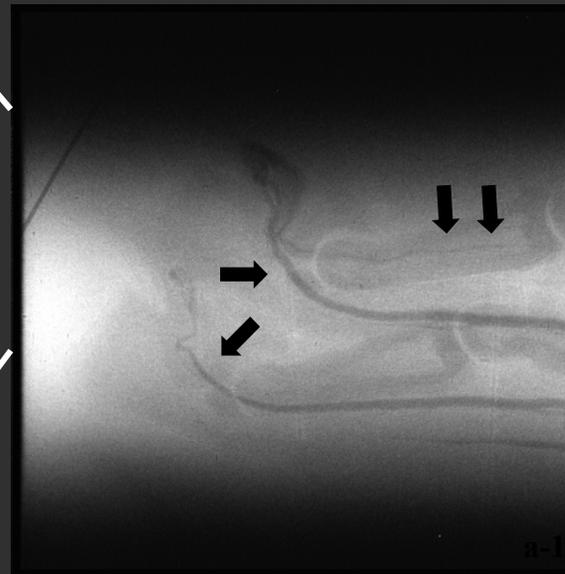
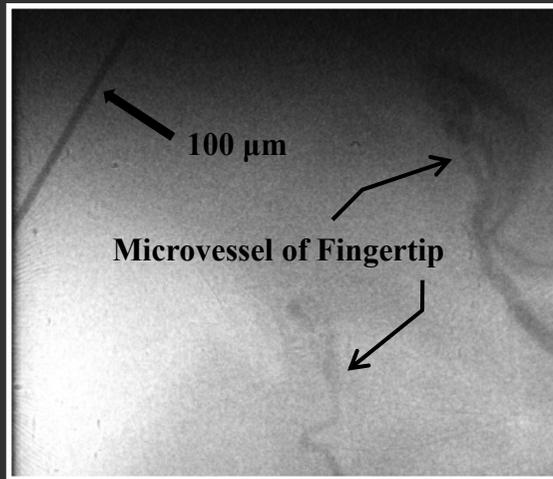
Hidezo.Mori, M.D., Toshiharu.Fujii M.D., Naoto.Fukuyama
M.D.,Yoshimori Ikeya M.D.,Yoshiro.Shinozaki, B.E., Kazuto
Fukushima*, M.D., Keiji.Umetani** Ph.D.,, Teruhisa.Tanabe M.D.

Tokai University School of Medicine, Departments of Physiology and
Cardiology,

Isehara 259-1143, * National Cardiovascular Center, Suita 565-8565
and ** JASRI, Division of Research and Utilization, Sayo-cho, 675-
5198, Japan

Baseline

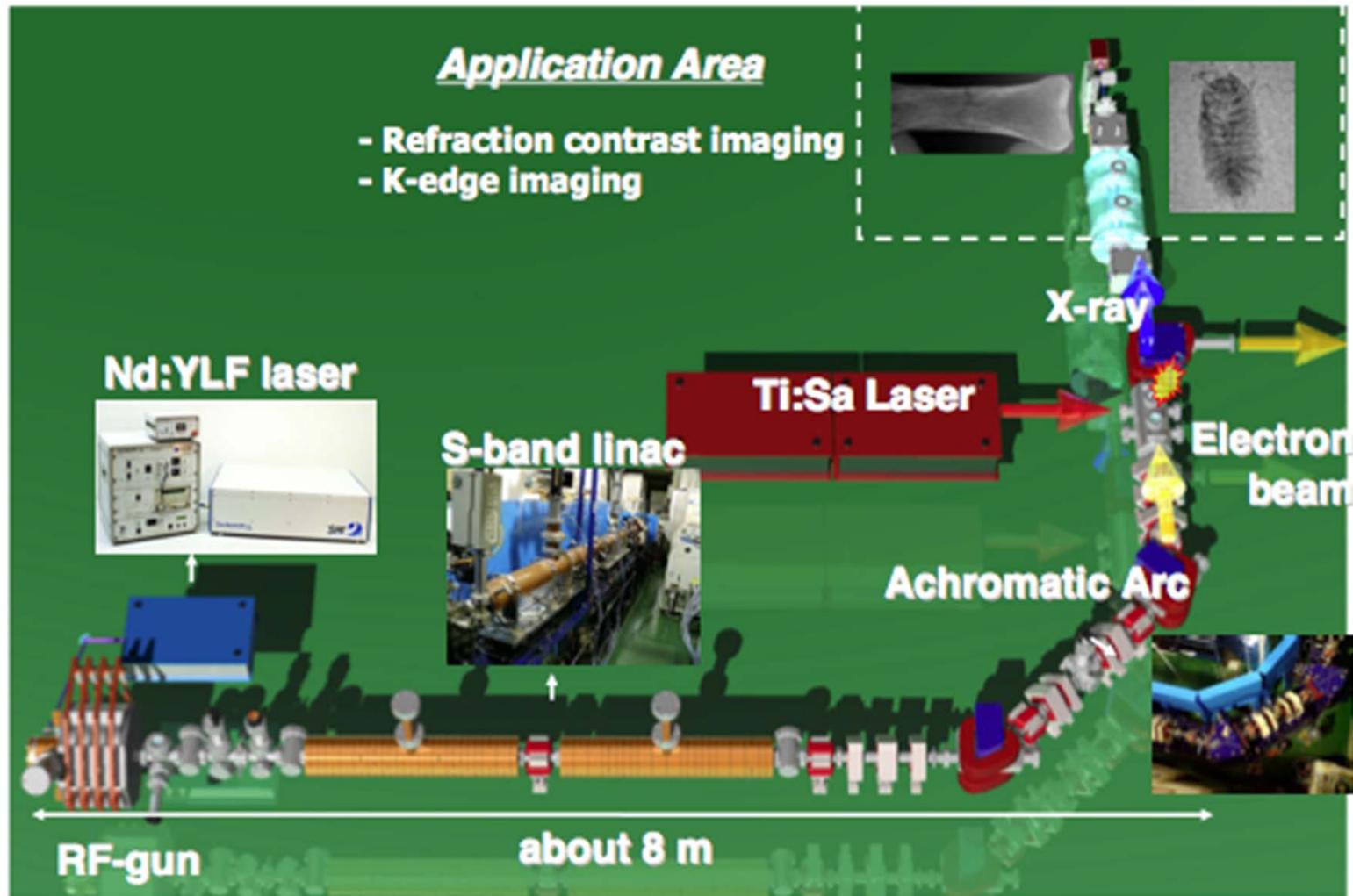
Ach



QUANTUM-BEAMS AS IMAGING TOOLS AT AIST

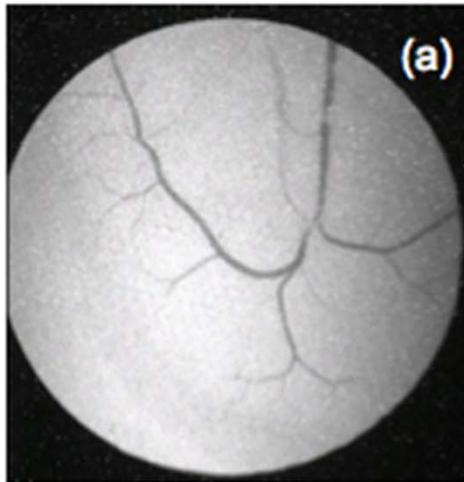
- ✓ Laser Compton X/gamma-rays
 - # S-band compact linac based system (10 – 40 keV) ← Presentation by R. Kuroda
Fine and low dose X-ray imaging in biology and medicine
 - # Storage-ring based system (1 – 40 MeV) ← Presentation by H. Toyokawa
Non-destructive inspection of industrial products
composed of high-density materials
- ✓ Free Electron Lasers
 - # UV beam line in operation (300 – 198 nm)
Imaging of surface chemical phenomena using photoelectric effects
 - # IR beam line in commissioning (1 – 10 μm)
Imaging of surface chemical phenomena using molecular vibration
Generation of intra-cavity laser Compton X rays
- ✓ Slow positron beams
 - # S-band linac based system
Characterization of thin films containing defects and pores in atomic -
nanometer scales
Defect-sensitive positron microscopy

S-BAND COMPACT LINAC BASED COMPTON X-RAY SOURCE

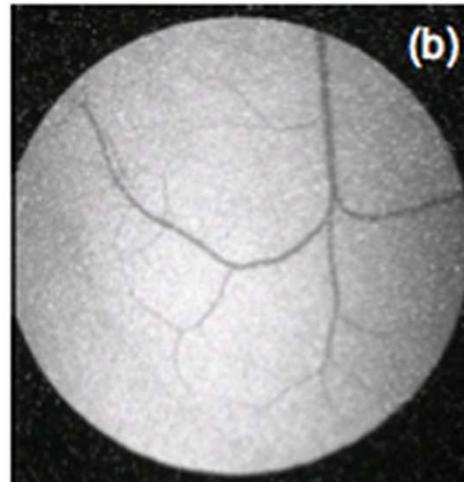


K-EDGE IMAGING FOR ANGIOGRAPHY IN ACCUMULATION MODE

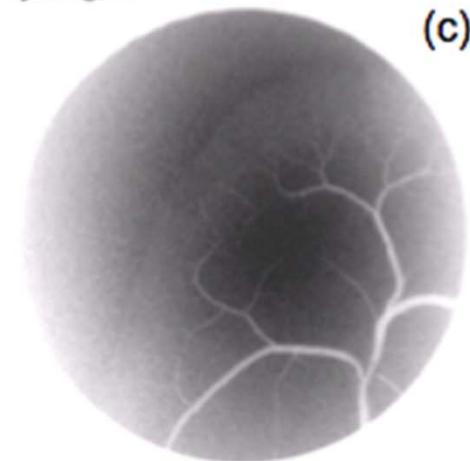
Sample: Rabbit ears



- Cooled X-ray CCD
- Iodinated contrast medium
- 33 keV
- 30-min. accumulation
- 5th thin vascular branch observed



- Cooled X-ray CCD
- Barium contrast medium
- 37 keV
- 5-min. accumulation
- No remarkable difference from the use of iodinated contrast medium



- Imaging Plate
- Iodinated contrast medium
- 33 keV
- 10-min. accumulation
- 7th thin vascular branch observed

Achieved spatial resolution reached about 80 μ m both for CCD and IP, the detector resolution.

まとめ

以下の研究をKEKのC-ERL医学応用課題として
提案する

C-ERL由来逆コンプトン散乱X線を用いた
非侵襲的微小血管造影法の開発
: 糖尿病性微小循環障害の早期検出への応用