

## 分離型 X 線干渉計を用いた位相コントラスト型イメージングシステムと 生体観察への応用

米山明男<sup>1</sup>, 網野伸明<sup>2</sup>, 森政道<sup>2</sup>, 工藤雅文<sup>2</sup>, 齊田恭子<sup>2</sup>, 志鷹義嗣<sup>2</sup>, 武田徹<sup>3</sup>, 呉勁<sup>3</sup>, Thet-Thet-Lwin<sup>3</sup>,  
兵藤一行<sup>4</sup>, 平井康晴<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日立製作所基礎研究所, <sup>2</sup>アステラス製薬研究本部, <sup>3</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科,  
<sup>4</sup>物質構造科学研究所

### Phase-Contrast X-Ray Imaging System Using a Two-Crystal X-ray Interferometer and Its Biomedical Applications

Akio YONEYAMA<sup>1</sup>, Nobuaki AMINO<sup>2</sup>, Masamichi MORI<sup>2</sup>, Masafumi KUDOH<sup>2</sup>, Kyoko NODA-SAITA<sup>2</sup>, Takashi  
SHITAKA<sup>2</sup>, Tohoru TAKEDA<sup>3</sup>, Jin Wu<sup>3</sup>, Thet-Thet-Lwin<sup>3</sup>, Kazuyuki HYODO<sup>4</sup>, Yasuharu HIRAI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Advanced Research Lab., Hitachi, <sup>2</sup>Drug Discovery Research, Astellas Pharma, <sup>3</sup>Graduate School of Comprehensive Human Sciences,  
University of Tsukuba, <sup>4</sup>Institute of Materials Structure Science

#### 1. はじめに

X線が試料を透過する際に生じる位相のずれ(位相シフト)を像コントラストとする「位相コントラスト X 線イメージング法」は、生体軟部組織など軽元素から構成される試料の非破壊三次元観察に極めて有効である。位相シフトを与える散乱断面積は、X線の吸収を与える散乱断面積に比べて、軽元素において 1000 倍程度大きい [1] ために、吸収による強度の変化を像コントラストとする従来の「吸収コントラスト X 線イメージング法」では観察が難しかった試料であっても、高感度、かつ高精細で観察することができる。さらに、高感度ゆえに無造影での観察も十分に可能であり、造影剤に対する生体の代謝等を考慮することなく、密度という基本的な物理量を一意に検出することができる。現在、位相シフトを検出する方法として、(1) X線干渉計を用いる方法 [1], (2) Diffraction Enhanced Imaging [2], (3) フレネル回折を用いる方法 [3], (4) タルボ干渉計を用いる方法 [4], などが研究・開発されている。上記各方法のうち、(2) から (4) の方法では位相シフトの空間微分を検出しているのに対して、(1) の X線干渉計を用いる方法では位相シフトそのものを検出しており、このために最も高感度であると考えられている。日立では、これまでに LLL 一体型 X 線干渉計 [5] (ラウエケースの X 線回折をハーフミラーとして利用した 1 個の結晶ブロックからなる干渉計) を用いたイメージングの研究・開発を行い、二次元観察 [1] に加えて、CT (Computed Tomography) と組み合わせた位相コントラスト CT 法 [6,7] による非破壊三次元観察も実現している。そして、筑波大学及び PF と共同で、ラット小脳や肝臓癌などの二次元投影像の観察 [1,8] や、癌を含んだ各種生体試料等の三次元観察を行い、正常と癌組織の識別や血管の可視化が無造影で可能であることなどを示してきた [9,10]。

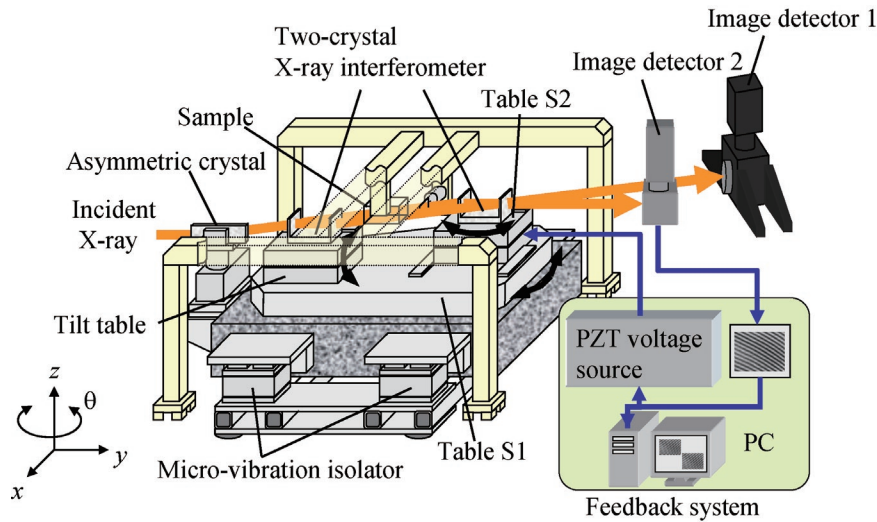
この X 線干渉計を用いた高感度なイメージング法を *in vivo* 生体観察などバイオメディカルイメージングにより広く適用していくためには、広い観察視野、及び試料の発す

る熱による影響(結晶ブロックの歪)の低減が不可欠である。そこで、日立では X 線干渉計の結晶ブロックを 2 個に分離した分離型 X 線干渉計 [11] に着目し、この干渉計を用いたイメージングシステムの構築を行っている [12-17]。結晶ブロックを分離することにより、観察視野を一体型 X 線干渉計の約 4 倍(面積比)に、また、試料と結晶ブロックを離すことで熱による歪みを大幅に低減することが可能になる。その一方で、干渉計として機能させるためには、分離した結晶ブロック間をサブ nrad という極めて高い精度で位置決めする必要がある。これまでに、機械的な振動に強い高剛性の干渉計用位置決めステージや、回転ドリフトを長時間にわたり抑制するフィードバックシステム等の開発を行い、観察視野 6 cm × 4 cm, 位相の揺らぎ <math>\lt; \pi/15 \text{ rad/h}</math> (回転位置決め精度 0.03 nrad に相当) のイメージングシステムを実現している [15]。また、このシステムを使用して、筑波大学及び PF と共同で、各種生体試料の観察 [16] に加え、*in vivo* でのラット肝臓の血流動態観察 [18] や、ヌードマウス臀部に移植・成長させた表在癌の三次元観察 [19] などに成功している。

ここでは、本システムについて概説した後、バイオメディカルイメージングへの最近の適用例として、アステラス製薬、筑波大学及び PF と共同で、ヌードマウスの表在癌に抗ガン剤を投与し、その効果を 3 日間にわたり *in vivo* 観察した結果 [20] について、また、アルツハイマー病モデルマウスの脳内に蓄積された  $\beta$  アミロイドプラークの可視化と、加齢に伴うプラーク個数等の変化を定量的に解析した結果 [21] について紹介する。

#### 2. 分離型 X 線干渉計を用いたイメージングシステム

分離型 X 線干渉計を用いた本イメージングシステムの概略を Fig. 1 に、主な仕様を Table 1 に示す。本システムは主に、Skew-Symmetric 分離型 X 線干渉計、干渉計用位置決めステージ群、試料及び位相シフト用位置決めステージ群、イメージング用画像検出器 [22], フィードバックシ



**Figure 1**  
A schematic view of the imaging system based on a two-crystal X-ray interferometer (TXI). Table S1 is used to adjust the interferometer to satisfy the Bragg condition against the incident X-ray. Table S2 and the tilt table carrying the crystal blocks are used to adjust the  $\theta$  and  $\rho$  rotations, respectively.

ステム [16] から構成されている。本システムに入射した X 線は非対称結晶で横方向に拡大された後、干渉計に入射する。干渉計から出射した 2 本の干渉ビームのうち、一方をイメージング用の画像検出器（観察視野 36 mm 角、画素数  $2048 \times 2048$ 、画素サイズ  $18 \mu\text{m}$ 、転送速度 0.3 フレーム/s (Binning  $2 \times 2$  設定時)) で、他方をフィードバックシステム用の画像検出器で検出している。利用可能な X 線のエネルギーは 17 keV から 35 keV で、観察視野はエネルギー 17 keV において横 6 cm、縦 4 cm (Fig. 2) [23]、35 keV において横 2.5 cm、縦 4 cm [24] である。位相コントラスト CT 法を用いた三次元測定における密度分解能は、

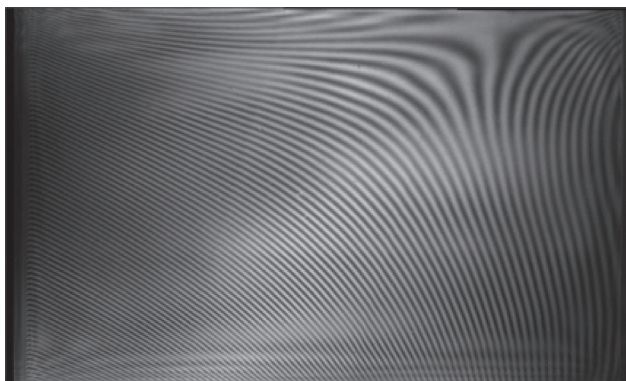
測定時間 3 時間の測定において  $0.7 \text{ mg/cm}^3$  で、このときの空間分解能は約  $50 \mu\text{m}$  である。

本システムで採用している Skew-Symmetric 分離型 X 線干渉計を動作させるためには、分離した結晶ブロック間の  $\theta$  回転をサブ nrad で位置決めする必要がある。このため、本システムでは干渉計用位置決めステージ群を、(1) 干渉計全体の  $\theta$  回転を担う第 10 ステージ (S1)、(2) 結晶ブロック間の  $\theta$  回転を担う第 20 ステージ (S2)、(3) 結晶ブロック間の  $\rho$  回転を担うチルトステージ、の 3 ステージ構成とし、各回転機能を各ステージに分散することによって、ステージ群全体の機械的な剛性を高め、耐振動特性の向上を図っている。また、第 1 及び 20 ステージには固体滑り機構（上下のステージ部材で滑り材を挟んだ構造）を、チルトステージにはロールベアリング機構を採用することで、各ステージ単体でも高い剛性を確保している。更に、ステージ群全体を空気バネを用いたアクティブ除振機構で浮上させることによって、床面から伝わる振動をカットしている。駆動機構として、第 10 及びチルトステージにはマイクロ分割のステッピングモータを、第 20 ステージには精密電圧電源（最大電圧 130 V、最小刻み電圧 0.1 mV）駆動による圧電素子 (PZT、伸縮  $6 \mu\text{m}/100\text{V}$ ) を採用することにより、各軸に必要な位置決め精度（第 10 ステージ： $0.5 \text{ nrad}$ 、第 20 ステージ： $0.05 \text{ nrad}$ 、チルトステージ： $10 \mu\text{rad}$ ）を確保している。また、外部からの音圧や干渉計周辺の空気の流れによる影響を低減するために、各ステージを覆う内フードと、ステージ全体を覆う外フードを設けてある。尚、第 20 ステージとチルトステージの間隔は約 30 cm で、大きな試料ホルダー等も設置することができる。

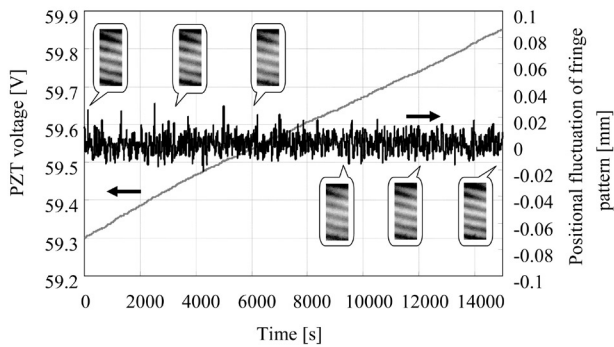
サブ nrad の位置決めを実現するためには、機械的な振動の低減に加えて、実験ハッチ内の温度変動やステージ駆動用圧電素子の応力緩和等に起因するステージのドリフトも抑制する必要がある。このため、本システムではサブ nrad の位置決め精度が必要な第 20 ステージに、アクティ

Table 1 Main specifications of the imaging system.

X-ray energy	17–35 keV
Field of view	60×40 mm at 17 keV; 25×40 mm at 35 keV
Spatial resolution	Approximately $50 \mu\text{m}$
Density resolution	Approximately 0.7 and $2 \text{ mg/cm}^3$ for three-dimensional measurements for 3 h and 40 min



**Figure 2**  
A  $60 \times 40 \text{ mm}$  interference pattern obtained using a 17.7-keV X-ray. The best visibility was 60%, and the average was 50% [21].



**Figure 3**  
Chart over time of the voltage V applied to the PZT of table S2 and the positional fluctuation of the fringe pattern.

ブフィードバック制御により回転ドリフトを抑制するフィードバックシステムを組み込んでいる。このフィードバックシステムでは、第 20 ステージのドリフトが干渉縞の位置変動となって現れることを利用して、干渉縞の位置が常に一定となるように、ステージ駆動用の圧電素子に印加している電圧を制御している。Fig. 3 にフィードバック制御の一例を示す。横軸が時間、縦軸が圧電素子に印加した電圧と干渉縞の位置ずれである。制御ループ（干渉像の取得→補償電圧の計算→電圧の印加）の周期は約 2 秒で、図中には 1500 ループ毎（50 分毎）の干渉像を示してある。この結果から、フィードバック制御により印加電圧を最適な値に調整することによって、干渉縞の位置変動をほぼ 0 に抑制できていることがわかる。尚、位置変動の半値全幅から計算した位相の揺らぎは  $\pi/15$  rad であり、一体型 X 線干渉計とほぼ同程度の安定性が得られている。また、この揺らぎは結晶ブロック間の角度に換算すると 0.03 nrad に相当する。

試料及び位相板は、Fig. 1 に示すように干渉計用位置決めステージ群とは基礎から独立した門型フレームで支持されたステージ群により位置決めする構成とし、試料及び位相板の移動・回転時に生じる機械的な振動が干渉に与える影響を低減している。このステージ群は門型フレームとの間に設けた x-y レールにより二次元的に移動可能で、試料の交換や粗位置決めを容易に行うことができる。また、試料用ステージの先端にはアタッチメントが設けてあり、投影、CT、*in vivo* など各種の測定法に応じたサンプルホルダーを取り付けることができる。

現在、本システムは PF の BL-14C1 で使用している。このビームラインの光源は縦型ウイグラーで、ビームは縦方向に発散したビームとなっている。Fig. 1 に示したように、本システムの非対称結晶及び干渉計の回折面は垂直方向であるので、このビームを強度の大きな損失なく利用することができる。一方、偏向電磁石等を光源としたビームラインでは横方向に発散したビームとなっているので、回折時の強度損失が大きく本システムには不向きである。また、この強度損失を抑えるために干渉計を 90 度回転させて回折面を水平方向にした場合では、干渉計用位置決めステージの駆動方向は垂直方向となるために床振動等の影響を受

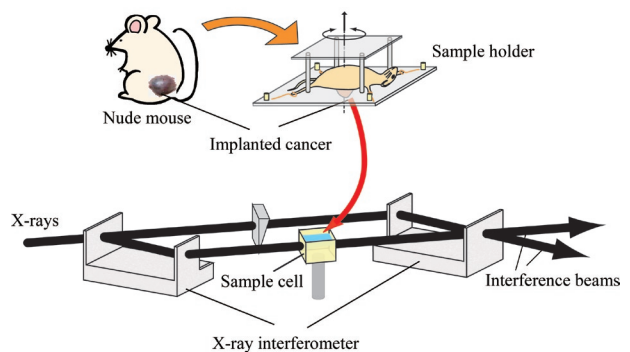
けやすく、サブ nrad の位置決め精度実現は難しいと考えられる。以上から、本システムは縦型ウイグラーのビームライン (BL-14) ならではの装置であると言える。

**3. 表在癌の経時的な *in vivo* 観察**

本イメージングシステムを用いて、ヌードマウスの背部に移植・成長させた表在癌に抗癌剤を投与し、その経時的な変化を生きたまま (*in vivo*) 無造影で三次元観察した結果について紹介する。表在癌とは表皮近傍に成長した悪性腫瘍のことで、ここではヌードマウスの皮下に腫瘍株 (大腸癌) を注射で植え付けて成長させた。この癌は皮膚より丸く飛び出した形状をしているので、*in vivo* で大きさや形状の評価ができるといった特徴があり、抗癌剤の評価等に広く利用されている。

表在癌を三次元観察するためには、ヌードマウスを X 線に対して 180 度回転させる機構や、表在癌を水中に保持する機構が必要になる。そこで、本システムでは Fig. 4 に示す専用のサンプルホルダーを開発し、使用している。このホルダー板の中心部にはテーパの付いた穴が設けてあり、ここから癌のみが下に凸と出ようになっている。また、呼吸による癌の位置変動やずり落ちなどによる形状の変化を低減するために、テープ等により癌の周囲や腹部を固定している。サンプルホルダー上部にはアタッチメントを設けてあり、ワンタッチでホルダー全体を回転する回転ステージに取り付けられるようになっている。

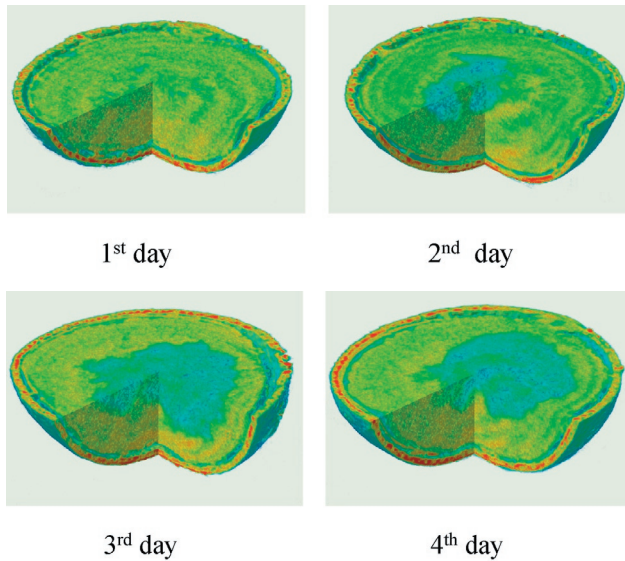
Fig. 5 に、3 日間に渡って抗癌剤 (Paclitaxel) を投与したときの経時観察結果を示す。ここでは、Table 2 に示した条件で 1 日 1 回測定し、測定後に抗癌剤を投与した。表在癌の直径は約 10 mm、高さ 5 mm である。赤が高密度の領域を、青が低密度の領域を示している。この結果から、経時的には癌の大きさはほとんど変化しないが、内部の密度が 2~3 日目にかけて急激に変化し、主に癌の根本付近で



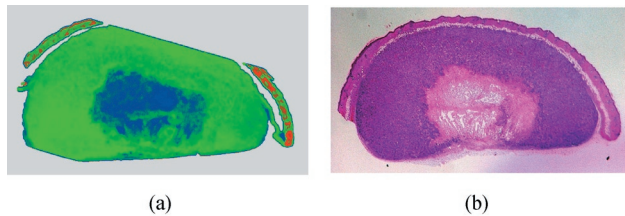
**Figure 4**  
A schematic view of the setup for *in vivo* three-dimensional observations of cancer implanted in nude mice.

Table 2 Experimental condition of *in vivo* observations

X-ray energy	35 keV
Subfringe analysis	3-step fringe scanning method
Exposure time	1 s per interference pattern
Number of projections	200
Total measurement period	40 min



**Figure 5**  
Three-dimensional images of an implanted cancer on each day. The low-density area (green) near the center spreads out day by day.



**Figure 6**  
Vertical slice cancer image obtained using phase-contrast X-ray CT (a) and HE-stained image of the same slice (b). The low-density area corresponds to the cell death area in (b).

低密度の領域が大きく広がるのがわかる。また、癌の先端ほど密度が高いこと、皮下脂肪が場所によっては二重構造になっていることなどがわかる。

Fig. 5 における各密度の領域がどのような癌組織に対応しているかを同定するために、摘出後にホルマリン固定した表在癌を、本システムで観察した像と、同サンプルから作成した染色スライスを光学顕微鏡で観察した像とを比較した。Fig. 6 (a) が位相コントラスト CT による断面像、(b) が染色スライス像 (HE (Hematoxylin-Eosin) 染色) である。染色スライス像の白い領域 (染まっていない領域) は、細

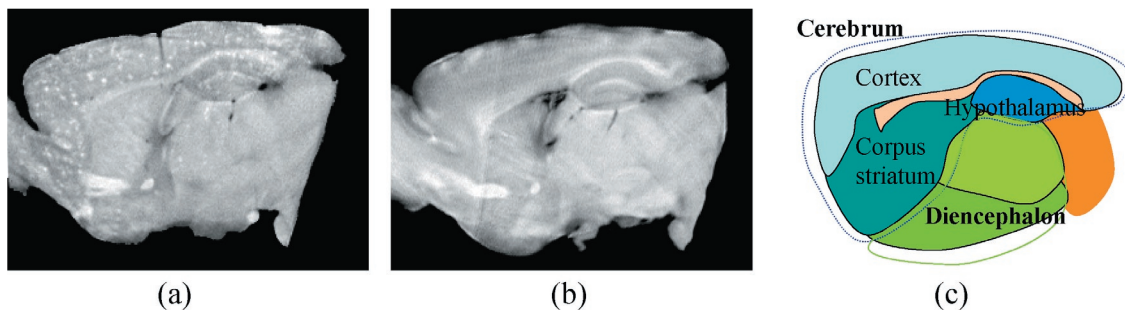
胞が崩壊し染色されるべき組織を持たない領域、即ち細胞死した領域である。したがって、低密度の領域は癌が細胞死した領域に相当すると考えられる。

**4. アルツハイマー病βアミロイドプラークの定量解析**

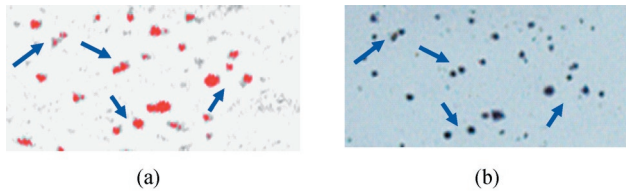
本イメージングシステムを用いて、アルツハイマー病モデルマウスの脳内に蓄積されたβアミロイドプラークを可視化、及び定量解析した結果について紹介する。アルツハイマー病とは進行性の認知症を呈する病気で、βアミロイドと呼ばれるペプチド (100 個以下のアミノ酸で構成されるタンパク) が脳内に凝集し、神経細胞のシナプス等の機能を阻害することによって発症すると考えられている。現在、βアミロイドの凝集体 (プラーク) の可視化は、造影剤を用いた MRI (Magnetic Resonance Imaging) や PET (Positron Emission Tomography) で可能になりつつある [25, 26] が、定量的な解析は生化学的手法や光学顕微鏡による染色切片試料の観察等に限定されている。このため、無造影、且つ非破壊で三次元可視化及び定量解析可能なイメージング法が切望されており、実現されればアルツハイマー病の原因及び機能の解明や、治療薬の開発を大きく前進させるものと期待できる。

Fig. 7(a) に遺伝子操作によりアルツハイマー病を人為的に発病させたモデルマウス (PSAPP マウス) から摘出し、ホルマリン固定した脳を無造影三次元観察した結果 (断面像) を示す。また、比較のために正常マウスから摘出した脳を同一の条件で観察した結果を (b) に、脳の模式図を (c) に示す。使用した X 線のエネルギーは 17.8 keV、測定時間は 3 時間である。両者を比較すると、(a) には (b) に存在しない小さな高密度の斑点が皮質 (Cortex) 及び海馬 (Hippocampus) 領域に多数存在していることがわかる。

この高密度の斑点がβアミロイドプラークであるかどうかを確認するために、(a) の脳をスライス処理後に染色し光学顕微鏡で観察した像と比較した。その結果を Fig. 8 に示す。(a) が Fig. 8(a) の断面像を数値フィルタリング処理して高密度斑点を強調した像、(b) が染色スライス像 (数種類あるβアミロイドのうち、Aβ40 と呼ばれるペプチドを抗体染色) である。両者を比較すると、青色の矢印で示したようにその分布は非常に良く一致しており、高密度の斑点は Aβ40 のプラークであることがわかる。



**Figure 7**  
Phase-contrast CT images of the brain of a PSAPP mouse (a) and a control mouse (b) at the ages of 12 months. (c) Schematic figure of mouse brain.



**Figure 8**  
Numerical filtered phase-contrast CT image of the brain of a PSAPP mouse (a) and optical microscopic image of histological section stained with polyclonal antibodies against Aβ40 (b).

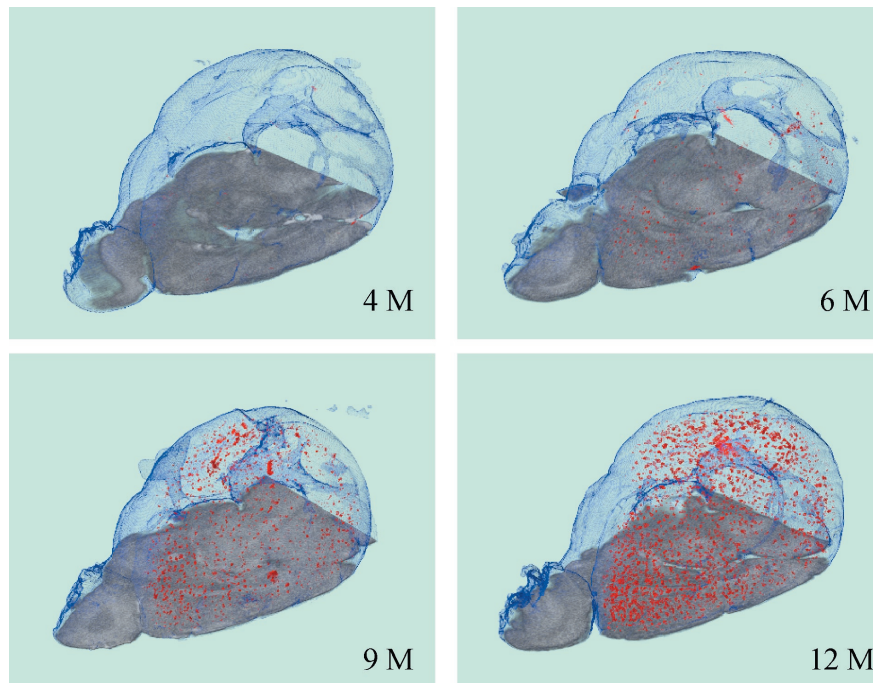
次に月齢が 4, 6, 9, 12 ヶ月齢のモデルマウスから抽出した脳の三次元観察を行い、加齢に伴う β アミロイドプラークの個数、大きさ、及び平均密度の定量的な解析を行った。Fig. 9 に各月齢の脳の三次元ボリュームレンダリング像を示す。ここで、赤色の小さな斑点は密度の高い β アミロイドプラークを、青色は脳全体の輪郭形状を示す。また、プラークをより鮮明に描出するために、Fig. 8(a) と同様の

数値フィルタリング処理を施した後、プラーク及び輪郭に該当する密度のみを不透明としてある。この結果から、加齢に伴って、プラークの数が徐々に増加していることがわかる。

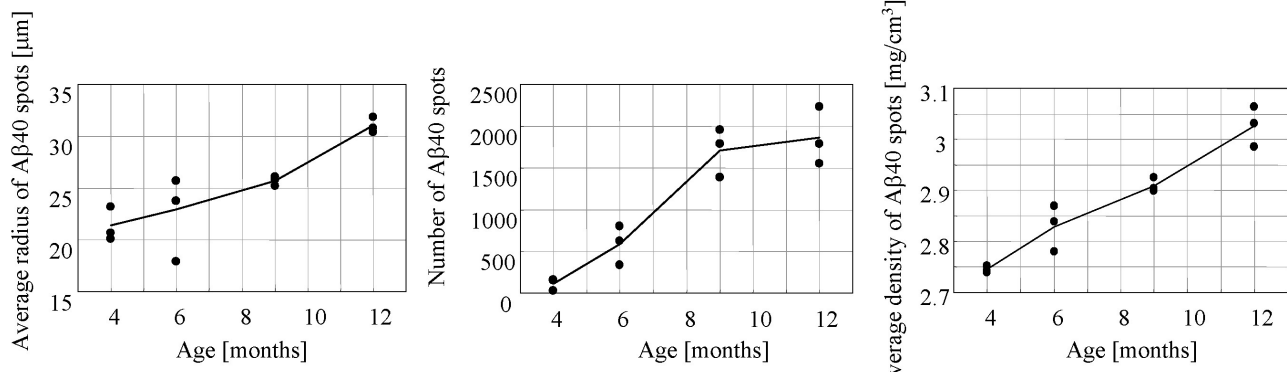
Fig. 10 には Fig. 9 で可視化されているプラークについて、個数、平均サイズ、及び平均密度を解析した結果を示す。平均サイズと密度は加齢とともにほぼ比例して増加するが、個数は 9 から 12 ヶ月では増加しないことがわかる。したがって、プラークは Fig. 11 に示した成長モデルのように、4 から 9 ヶ月までは個数、大きさ、密度ともに増加するが、9 から 12 ヶ月では新たなプラークは形成されず、既存のプラークが大きく成長すると考えられる。尚、この原因は現在のところ不明である。

### 5. 今後の展望

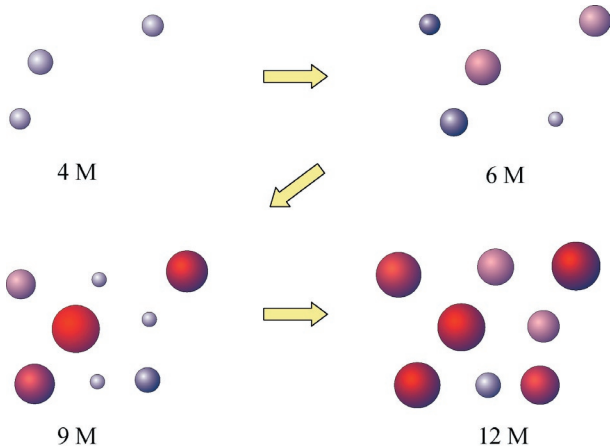
以上示してきたように、本イメージングシステムにより、癌など生体軟部組織を *in vivo*、無造影、非破壊で三次元観



**Figure 9**  
Three-dimensional images of Aβ40 spots in the brain of PSAPP mice at 4, 6, 9, and 12 months of age.



**Figure 10**  
The average radii, total numbers, and average densities of Aβ40 spots in mice at different ages.



**Figure 11**  
A growth model of  $\beta$ -amyloid plaques arrived at by quantitatively analyzing phase-contrast X-ray CT data.

察することが可能になった。今後は、同一個体における薬剤投与効果の評価方法を確立し、薬剤開発における前臨床試験への適用を試みる。これにより、薬剤投与の効果、投与量と副作用の関係、投与のタイミングなどをより詳細に同一個体について評価することが可能になり、薬剤開発のスループット向上や信頼性向上に大きく寄与できるものと期待できる。また、 $\beta$ アミロイドのみならず各種のタンパク質などの三次元空間分布の可視化、及び定量解析が可能な生体分子イメージングの確立も進める予定である。更に、有機化合物やクラスレートハイドレートの可視化も試みる予定である。このために、現在、三次元観察における測定時間を10分以下に短縮することができるオプティカルファイバーとCCDを組み合わせた高速且つ高感度なX線画像検出器の導入を進めている。また、密度ダイナミックレンジを拡大するために、使用するX線の高エネルギー化、及びサンプルによって生じた干渉像の鮮明度低下を利用したイメージング法 [27] の検討も行っている。

**謝辞**

本実験はPFのS2課題「分離型X線干渉計を用いた位相コントラスト法による生体 *in vivo* 観察」(課題番号S1999-004及びS2002-001)のもとで実施した。また、動物実験は山之内製薬(現アステラス製薬)動物実験委員会で承認を受けて実施した。

**引用文献**

[1] A. Momose and J. Fukuda, *Med. Phys.* **22**, 375 (1995).  
 [2] T. J. Davis, D. Gao, T. E. Gureyev, A. W. Stevenson, and S. W. Wilkins, *Nature* **373**, 595 (1995).  
 [3] A. Snigirev, I. Snigirev, V. Kohn, S. Kuznetsov, and I. Schelokov, *Rev. Sci. Instrum.* **66**, 5486 (1995).  
 [4] A. Momose, S. Kawamoto, I. Koyama, Y. Hamaishi, K. Takai, and Y. Suzuki, *Jpn. J. Appl. Phys.* **42**, L866(2003).  
 [5] U. Bonse and M. Hart, *Appl. Phys. Lett.* **6**, 155 (1965).  
 [6] A. Momose, *Nucl. Inst. and Meth. in Phys. Research A* **352**, 622 (1995).  
 [7] A. Momose and A. Fukuhara, *Japan Patent* 3114247

(2000).  
 [8] T. Takeda, A. Momose, Y. Itai, J. Wu, and K. Hirano, *Acad. Radiol.* **2**, 799 (1995).  
 [9] A. Momose, T. Takeda, Y. Itai, and K. Hirano, *Nature Medicine* **2**, 473 (1996).  
 [10] T. Takeda, A. Momose, J. Wu, Q. Yu, T. Zeniya, T.T. Lwin, A. Yoneyama, and Y. Itai, *Circulation* **105**, 1708 (2002).  
 [11] P. Becker and U. Bonse, *J. Appl. Cryst.* **7**, 593 (1974).  
 [12] A. Momose, A. Yoneyama, and K. Hirano, *J. Synchrotron. Rad.* **4**, 311 (1997).  
 [13] A. Yoneyama, A. Momose, E. Seya, K. Hirano, T. Takeda, and Y. Itai, *Rev. Sci. Inst.* **70**, 4582 (1999).  
 [14] A. Yoneyama, A. Momose, I. Koyama, E. Seya, T. Takeda, Y. Itai, K. Hirano, and K. Hyodo, *J. Synchrotron. Rad.* **9**, 277 (2002).  
 [15] A. Yoneyama, T. Takeda, Y. Tsuchiya, J. Wu, T. T. Lwin, A. Koizumi, K. Hyodo, and Y. Itai, *Nucl. Inst. and Meth. in Phys. Research A* **523**, 217 (2004).  
 [16] A. Yoneyama, T. Takeda, Y. Tsuchiya, J. Wu, T. T. Lwin, and K. Hyodo, *AIP Conference Proceedings* **705**, 1299 (2004).  
 [17] A. Momose, 特許公開平 10-248833.  
 [18] T. Takeda, J. Wu, Y. Tsuchiya, T. T. Lwin, A. Yoneyama, Y. Hirai, and Y. Itai, *Proc. of 3rd World Congress on Heart Disease*, 143 (2003).  
 [19] T. Takeda, A. Yoneyama, J. Wu, T. T. Lwin, Y. Tsuchiya, and K. Hyodo, *Jpn. J. Appl. Phys.* **43**, L1144 (2004).  
 [20] A. Yoneyama, N. Amino, M. Mori, M. Kudoh, T. Takeda, K. Hyodo, and Y. Hirai, *Jpn. J. Appl. Phys.* **45**, 1864 (2006).  
 [21] K. Noda-Saita, A. Yoneyama, Y. Shitaka, Y. Hirai, K. Terai, J. Wu, T. Takeda, K. Hyodo, N. Osakabe, T. Yamaguchi, and M. Okada, *Neuroscience* **138**, 1205 (2006).  
 [22] A. Momose, T. Takeda, A. Yoneyama, I. Koyama, and Y. Itai, *Nucl. Inst. and Meth. in Phys. Research. A* **467**, 917 (2001).  
 [23] A. Yoneyama, T. Takeda, J. Wu, T. T. Lwin, K. Hyodo, and Y. Hirai, *PF Activity Report* 2004, 262 (2005).  
 [24] A. Yoneyama, T. Takeda, Y. Tsuchiya, J. Wu, T. T. Lwin, K. Hyodo, and Y. Hirai, *J. Synchrotron Rad.* **12**, 534 (2005).  
 [25] M. Higuchi, N. Iwata, Y. Matsuba, K. Sato, K. Sasamoto, and T. Sato, *Nature Neurosci.* **4**, 527 (2005).  
 [26] B. J. Bacskai, G. A. Hickey, J. Skoch, S. T. Kajdasz, Y. Wang Y, G. F. Huang, C. A. Mathis, W. E. Klunk, and B. T. Hyman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **100**, 12462 (2003).  
 [27] A. Yoneyama, T. Takeda, Y. Tsuchiya, J. Wu, T. T. Lwin, and K. Hyodo, *Appl. Opt.* **44**, 3258 (2005).

(原稿受付：2006年6月26日)

**著者紹介**

米山明男 Akio YONEYAMA  
 (株)日立製作所基礎研究所  
 〒350-0395 埼玉県比企郡鳩山町赤沼 2520  
 Tel: 049-296-6111  
 Fax: 049-296-5999  
 E-mail: a-yoneya@rd.hitachi.co.jp