

SPring-8 放射光を用いた小動物心血管機能の in vivo イメージング

白井 幹康

独立行政法人 国立循環器病研究センター研究所 心臓生理機能部

近年の分子生物学の発展により、種々の細胞の特性が遺伝子・タンパク質レベルで次々に明らかにされてきた。他方、このような要素的知識を統合して生体を有機的にとらえる研究が益々重要となっている。

マウスなどの小動物は、遺伝子導入や欠損などの遺伝子操作技術が確立し、また、短期間での病態モデル作成が容易であることから、要素的知識を個体レベルに還元して検証する研究において重要な位置をしめている。しかし、小動物において、循環調節に直結する心筋機能や脳、心臓、肺、腎などの血管機能の in vivo 解析は決して容易とはいえない。特に、高速で拍動している小動物の心臓(400~600 拍/分)では、冠動脈の応答異常を大小血管のネットワーク上で捉えることはできなかった。また、心筋の収縮・弛緩機能障害を微細な心筋局所で検出することも困難であった。このような心・血管機能の観察限界は、循環調節や病態の分子機序解明に、遺伝子改変技術や病態モデル作製技術を十分に活かさない一要因であった。

本発表では、私共が進めてきた SPring-8 高輝度放射光による麻酔下小動物での心・血管運動機能の解析法を紹介する。一つは、X 線散乱・干渉を利用した心筋 X 線回折法で、ナノレベルの心筋収縮タンパク質分子のクロスブリッジ動態が、心室の様々な心筋部位において、ピンポイント(0.2 x 0.2 mm)で評価できる。つまり、病的心室における収縮タンパク質機能異常の程度が、心室壁の異なる部位間(前壁と後壁間や心基部と心尖部間など)のみならず、同部位でも異なる心筋層間(外、中、内層間)で比較でき、心室での心筋機能異常の詳細な分布を知ることができる。また、iPS 細胞などによる再生心筋組織の機能評価にも応用できる。現在、拍動心臓から、収縮タンパク質機能を非侵襲的にリアルタイムで計測できる手法は本法しかない。

二つ目は、X 線吸収を利用した高解像度微小血管造影法で、固定臓器の微小血管(内径 ~30 μ m)はもちろん、高心拍数のマウス心臓の冠細動脈(内径 ~50 μ m)の応答も、臓器を露出することなく撮影可能である。本法のメリットは、臓器表層から内層にわたる、あるがままの血管ネットワーク上において、大血管と小血管の応答の差異を同一画面で同時に評価できることである。また、臓器内の血流分布や循環時間も計測できる。遺伝子改変マウスへの応用によって、循環調節や病態の分子機序の解明が進むものと期待される。また、虚血性疾患後の血管新生の機序解明や、血管再生治療の評価にも応用できる。

参考文献: Shirai M et al. Circ Res 112(1): 209-221, 2013.