HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	17O標識水を水トレーサーとして用いたMRIによる関節軟骨の新たな質的評価法の確立［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	細川，吉暁
Description	配架番号：2715
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14979号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85857
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	HOSOKAWA_Yoshiaki_abstract.pdf，論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　　氏 名　細 川 吉 暁

学 位 論 文 題 名

^{17}O 標識水を水トレーサーとして用いた MRI による関節軟骨の新たな質的評価法の確立

(Establishment of a new qualitative evaluation method for articular cartilage by MRI using a 17-O labeled water as a water tracer)

【背景と目的】変形性関節症(以下 OA)は関節軟骨の変性と破壊、関節辺縁や軟骨下骨の増殖性変化、滑膜炎を特徴とする関節内の限局的な炎症であるが、その初期に軟骨の表層に変化が生じ、その進行に伴い軟骨下骨にその病変が波及し進行するとされる。進行した OA には手術的治療以外に有効な手段がないが、臨床診断に一般に用いられている単純 X 線画像における変化を生じるには長期間の年月を要するため、早期発見・早期の治療開始の必要性がある。外傷性 OA は、その初期に軟骨組織の静水圧維持機構が早期に破綻し、軟骨細胞のアポトーシスが誘導されることがその原因として考えられており、軟骨の保水機能を検出することは早期 OA 診断に有用である可能性がある。現在、関節軟骨の画像診断には MRI の各種の撮像シーケンスが用いられることが多いが、軟骨基質の保水機能や代謝動態に着目したモダリティーは未だ開発されていない。造影 MRI による評価も用いられているが、アレルギー反応のリスクも指摘されている。一方で、17O は MRI で検出可能な唯一の酸素の安定安定同位体であり、17O 標識水は MRI によって水分子の動態として検出可能である。また、17O は従来の検査法と比べて放射線被曝や造影剤によるアレルギー反応がないという利点を有している。そこで我々は、17O 標識水を関節造影剤として用いることで、関節軟骨の水分子の動態から静水圧維持機構を可視化できる可能性に着目した。本研究の目的は、ウサギ個体における 17O 標識水を用いた MRI 撮像法を開発すること、並びにウサギ OA モデルにおける 17O 標識水による画像評価を行うことである。

【対象と方法】予備検討において、健常個体における 17O 標識水の投与方法、MRI 撮影条件の検討、並びに本実験で使用する動物モデルの検討を行った。使用する動物は 14 週齢の雄の日本白色家兎とし、ウサギ患肢は撮影時の体動が影響しないよう、大腿部で離断し伸展位で固定した。その後、膝蓋腱前面から 24G サーフロー針を刺入し、関節内を広げ評価を容易にするために、生理食塩水 10 cc を投与した。留置した外筒は延長チューブと接続し、MRI 連続撮影中に関節内に薬液を投与できる回路を作成した。関節内投与の際は、20%濃度の 17O 標識水 0.5 cc を関節内に投与した。MRI 撮影は、ウサギ膝関節の最荷重部を評価するために、大腿骨骨軸に対して 45 度前掲した冠状断スライスとした。1 回のスキャンは 3 分 39 秒で、計 18 回連続的に行った。3 回目のスキャン後に関節内に 17O 標識水を投与し、残り 15 回の撮影を行った。本実験で使用する動物モデルは膝関節の軟骨損傷を惹起するために、前十字靭帯切除による OA モデルを作成した。軟骨損傷は術後 4 週から軟骨表面の変性が生じ始め、8 週から軟骨全層への変性が生じることが報告されており、術後 4 週及び 8 週において 17O 標識水による MRI 撮影、肉眼的評価及び組織学的評価を行なった。肉眼的軟骨損傷の有無（OARSI score 2 以上)、および組織学的評価（OARSI grade 0-3）によってランダムに設定された各関心領域を評価し、得られた T2 強調拡散画像から各部位の 17O 濃度を算出した。統計学的手法には各群間について One-way ANOVA による解析を行い、有意水準は $p<0.05$ とした。

【結果】予備検討において、関節内に投与された 17O 標識水による信号変化を MRI で検出可能で

あった。本実験において、肉眼的軟骨損傷群では12スキャン以降から損傷部位に一致して統計学的に有意な170濃度の上昇を認めた。組織学的損傷群では、OARSI grade 3の群ではその他の群と比べて、10スキャン以降から統計学的に有意な170濃度の上昇を認めた。
【考察】本研究では、健康な軟骨組織と損傷した軟骨組織における水分子の関節内動態を明らかにするために、ウサギの膝関節への170標識水投与手順とMRI検査法を確立した。170標識水を関節内投与した後、関節内への拡散を認めたが、正常な軟骨では170濃度は上昇を認めなかった。一方、OAモデルでは、軟骨損傷部位で017濃度が有意に上昇した。OAは軟骨変性の初期段階においてproteoglycanの喪失が起こり、保水能の低下、軟骨体積の損失をきたすとされているが、本研究において、組織学的損傷初期において軟骨の保水機能が破綻し、水分子が軟骨基質内に早期流入している可能性が示唆された。
近年ではMRIによる各種シーケンスや、造影剤を用いたCT・MRIによる軟骨損傷の早期診断が試みられているが、未だ確立した評価方法は得られていない。本研究は、放射線被曝やアレルギー反応なく、関節表面の軟骨損傷を評価することが可能であり、安全かつ低侵襲な評価方法であった。
組織学的評価では、OARSI grade 3の軟骨損傷部位において170濃度の有意な上昇を認めた。そのため、軟骨基質の静水圧維持機構はgrade 3以降で破綻し、grade 2以下ではOAの進行においては病理学的には重要ではない可能性が示唆された。170標識水による評価は、OAの早期診断のみならず、そのメカニズムの解明に有用な可能性が示唆された。
【結論】
ウサギ膝関節における、170標識水を造影剤として用いた新規の検査方法を確立し、その有用性を証明した。本手法により、早期変形性関節症の診断に重要と考えられる静水圧維持機構の破綻を可視化することが可能であった。既存の方法で問題となる造影剤によるアレルギー反応や放射線被曝がないという利点を有しながら、組織学的に初期の関節軟骨損傷を診断できるため、安全で軟骨損傷の病態に即した早期変形性関節症の検査法である可能性が示唆された。

2544/2500~3000字