



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | ラットを用いた脳脊髄液トレーサーMRIについての研究〔論文内容及び審査の要旨〕                                                                 |
| Author(s)           | 木野田, 直也                                                                                                 |
| Description         | 配架番号 : 2893                                                                                             |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                  |
| Dissertation Number | 甲第16401号                                                                                                |
| Issue Date          | 2025-03-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/95393">https://hdl.handle.net/2115/95393</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | KINOTA_Naoya_abstract.pdf, 論文内容の要旨                                                                      |



# 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 木野田 直也

## 学 位 論 文 題 名

ラットを用いた脳脊髄液トレーサーMRI についての研究  
(Neurofluid tracer studies in rats using magnetic resonance imaging)

【背景と目的】脳脊髄液(cerebrospinal fluid, CSF)や脳間質液の循環は脳老廃物排泄に重要な役割を担う。CSFは頭蓋内で産生され、最終的に頭蓋外へ流出する。脳間質液動態は glymphatic 仮説の提唱もあり近年研究が進んでいるが、CSFの動態や流出経路の研究は脳間質液のそれと比較して進んでいなかった。CSFや脳間質液の動態を検討するため、小動物モデルを用いたトレーサー髄注下 magnetic resonance imaging (MRI)が行われる。溶質トレーサーであるガドリニウム(Gd)造影剤を用いた撮像ではT1強調像が用いられるが、信号変化からトレーサー濃度を正確に推定するのが難しいという問題点があった。また、 $^{17}\text{O}$  標識水( $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ )髄注下 MRI では用いる T2 強調像の信号変化からトレーサー濃度を推定する事が可能だが、空間・時間分解能の制限が強いという問題点があった。第1章では、ラットの CSF 頭蓋外流出経路として深頸部リンパ節 (deep cervical lymph node: DCLN) に至る経路に注目し、DCLN 結紮モデルを作成し CSF 動態が変化するかどうか Gd 造影剤投与下 MRI で検討した。第2章と第3章では、溶質トレーサーである Gd 造影剤髄注下 MRI における定量的 R1 マップの連続撮像と溶媒トレーサーである  $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  髄注下 MRI における T2 強調像の sliding view scheme を用いた画質改善に取り組んだ。第2章ではファントムを用いて予備検討を行い、第3章では、その結果をラットで検証した。

### 第1章

【方法】両側 DCLN 結紮およびシャム手術ラットを各群6匹用意し、Gd-BTDO3A 髄注下に 3.0T MRI でT1強調像を連続撮像した。CSF, CSF 流出路, 脳実質に関心領域(ROI)を設置し、各 ROI のベースラインからの信号比を比較した。時間信号曲線(TIC)の曲線特徴量として流入最大勾配, ピーク時間, ピーク信号比, 消失半減期を計算し比較した。

【結果】DCLN 結紮群で大槽から注入されたトレーサーの吻側 CSF への到達遅延が見られた。TIC の比較では上鼻甲介 ROI において有意差を認めた。最大勾配は、上鼻甲介において結紮群で有意に小さかった( $P=0.011$ )。ピーク時間には有意差を認めなかった。ピーク信号比は上鼻甲介において結紮群で有意に小さかった( $P=0.011$ )。消失半減期は腹側 CSF において結紮群で有意に延長した (環椎レベル CSF,  $P=0.043$ ; 嗅球間 CSF,  $P=0.021$ ; 下垂体陥凹レベル CSF,  $P=0.021$ )。

【考察】DCLN 結紮で腹側 CSF 流の停滞および鼻腔内への CSF 流出低下を生じた。本研究で示された CSF 流出路障害による CSF 動態の変化は先行研究で示された DCLN 結紮後の脳実質内老廃物蛋白排泄障害と関連している可能性がある。

### 第2章

【方法】アガロースゲル  $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  拡散ファントムを作成し T2 強調像を連続撮像し、sliding view scheme による信号雑音比の変化および  $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  拡散による信号変化を観察した。R1 マップ撮像条件検討として、Gd 希釈造影剤を 0 から 0.5mM に調整したファントムを作成し、8つの flip angle( $2^\circ$  から  $16^\circ$  まで  $2^\circ$  刻み)で gradient echo 法で MRI を撮像した(variable flip angle, VFA 法)。すべての flip angle (8FAs) もしくは  $4^\circ$  と  $16^\circ$  の2つの flip angle (2FAs) についていずれも B1 補正ありとなしの両方で R1 マップを生成し精度を検討した。R1 値の standard としては fast spin echo inversion recovery 法を用いた。

【結果】 $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  拡散ファントム撮像では、sliding view scheme を用いた再構成で概ね理論値(加算幅 n

に対して $\sqrt{n}$ 倍)通りの信号雑音比改善が確認された一方で、急峻な信号変化に対しては window 幅を増やすことで時間方向の平均化が観察された。Gd 希釈造影剤ファントムでは、B1 マップ補正ありの flip angle 4° and 16° 画像で standard と良好な一致が見られた。

【考察】 $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  髄注下 MRI では、sliding view scheme を適用することで実行時間分解能を担保しながら信号雑音比の改善を行うことができたが、急峻な信号変化の観察には window 幅を低めに設定する方がよいと考えられた。R1 マップについては、B1 マップ補正併用 flip angle 4 and 16° 画像がラット撮像に使用可能と考えられた。

### 第3章

【方法】 $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  髄注下 MRI として、生理食塩水化 20mol%  $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  (n=5)もしくは生理食塩水(n=3)を Wistar ラット大槽から投与(2.5uL/min, 30min)し T2 強調像を連続撮像した。CSF および脳実質に ROI を設置し各時相の信号変化率及び time-intensity curve (TIC)の曲線下面積(area under the curve, AUC)を比較した。Gd 造影剤髄注下 MRI では、雄 Wistar ラット 4 匹を用い、Gd-BTDO3A を投与し R1 マップ連続撮像を行った。マップは 4° 画像を 16° の前に撮ったものを使用 (normal)、後に撮ったものを使用 (reverse)、造影前画像と造影後 16° 画像のみで生成(single FA)の 3 通りで比較した。CSF および流出路 ROI4 箇所および脳実質 ROI4 箇所について各時相の R1 値及び AUC を比較した。さらに、両トレーサーの代表個体で相対濃度マップを作成し動態を比較した。

【結果】 $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  髄注下 MRI では、大槽で  $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  群に有意な信号比低下を認めた。AUC は大槽(P=0.039)と環椎レベル CSF(P=0.036)で有意差を認めた。Gd 造影剤髄注下 MRI では、CSF の ROI において single FA 法が normal および reverse 法と比較して R1 値を過小に算出する傾向が見られ、大槽、環椎レベルで R1 値に有意差を認めた。AUC の比較では環椎レベルで single FA と normal, reverse 間に有意差を認めた。Normal と reverse は造影剤濃度が高い大槽の注入開始時と終了時を除いてほぼ同じ値を示した。吻側の CSF ROI や鼻甲介、脳実質 ROI では生成法間で有意差を認めなかった。相対濃度マップ比較では  $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  は注入局所から吻側への移行に乏しく、Gd 造影剤と動態が異なっていた。

【考察】Sliding view の適用により先行研究よりも高い空間、次回分解能での  $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  髄注下 MRI 撮像を達成した。VFA 法 R1 マップ連続撮像については normal と reverse の生成法間でほぼ差は見られず、single FA 法はトレーサー濃度が高い部位で R1 値を過小評価する場合があることと脳実質のようにトレーサー濃度が相対的に低い領域では VFA 法とほぼ同じ R1 値を算出可能であることを示した。溶質トレーサーと溶媒トレーサーで髄注後動態が異なっている可能性が示された。

【結語】頭蓋外 CSF 流出路である DCLN 結紮により CSF の動態に変化を生じることを示した。また、溶質トレーサーである Gd 造影剤髄注下 MRI の定量連続イメージングと溶媒トレーサーである  $^{17}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  髄注下 MRI の画質改善を達成する手法を提案した。得られた画像の比較からは溶質および溶媒トレーサーの髄注後動態は異なる可能性が示唆された。