

令和元年6月20日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10914

研究課題名(和文)MRIを用いた骨質評価法の開発 ―骨質を画像化する―

研究課題名(英文)Quantitative evaluation of bone quality by MRI

研究代表者

堀井 基行 (HORI, MOTOYUKI)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師

研究者番号：40219209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：STZ投与による糖尿病(DM)ラットにおける皮質骨の変化をSWIFTで評価した。投与後2, 4, 8週の時点で脛骨を摘出しCTとMRIの撮像を行った。MRIではSWIFTとプロトン密度強調画像(PDWI)を撮像した。CTでは骨密度を計測した。MRIでは信号雑音比(SNR)を算出した。えられたそれぞれの結果について比較した。CTで計測した骨密度は投与後8週でDM群で低値となった。皮質骨のSNRは、PDWIではいずれの時点においても有意な差はなかったが、SWIFTでは投与後2週からDM群で低値となった。CTや従来のMRI撮像法ではとらえられないDMにおける皮質骨の変化をSWIFTではとらえられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病では日常生活動作に支障をきたすさまざまな合併症が生じる。なかでも、骨密度が正常であるにもかかわらず、骨強度が低下し骨折の危険性が増すことが臨床上の課題である。骨強度は骨密度と骨質によって規定されるため、骨質の劣化が糖尿病における骨強度の低下の原因と考えられる。骨密度の評価は広く行われているが、骨質の評価法はいまだ確立されていない。本研究では、SWIFTによって糖尿病における皮質骨の骨質の変化を従来の画像評価法よりも早期かつ鋭敏に捉えることができた。SWIFTは皮質骨の骨質や骨代謝回転の評価方法として有用である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Sweep imaging with Fourier transform (SWIFT) has been reported to be useful for cortical bone evaluation. The purpose of this study was to evaluate cortical bone changes in diabetic rats using SWIFT through comparisons with CT and conventional MRI. 8-week-old male Wistar/ST rats were divided into diabetes (induced by STZ injection) and control groups. Six animals from each group were sacrificed at 2, 4, and 8 weeks after injection. Tibial bones were extracted and evaluated using CT and MRI. The cortical bone mineral density (BMD) was measured using CT. Proton density-weighted imaging (PDWI) and SWIFT were performed. The signal-to-noise ratio (SNR) was calculated for each acquisition. Cortical BMD was significantly lower in the diabetes group than in the control group only at 8 weeks. At all timepoints, PDWI-SNR showed no significant differences between groups. SWIFT-SNR was significantly lower in the diabetes group than in the control group. SWIFT can detect cortical bone changes.

研究分野：整形外科学

キーワード：骨質 磁気共鳴画像法(MRI) 糖尿病 骨粗鬆症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病では日常生活動作に支障をきたすさまざまな合併症が生じる。なかでも、骨密度が正常であるにもかかわらず、骨強度が低下し骨折の危険性が増すことが臨床上の課題である。骨強度は骨密度と骨質によって規定されるため、骨質の劣化が糖尿病における骨強度の低下の原因と考えられる。骨密度の評価は広く行われているが、骨質の評価法はいまだ確立されていない。皮質骨は骨強度を保つ重要な要素であり、糖尿病患者における骨強度の低下に皮質骨の骨質の変化が影響しているとの仮説をたてた。computed tomography (CT と略) は骨密度の評価に適しているが、骨質を評価することは困難である。従来の磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI)では、エコー時間(echo time: TE) を短く設定することが困難であり、骨・腱・靭帯などの非常に短い T_2 値を有する組織を MRI で画像化することが困難であった。近年、これらの組織を MRI で画像化するために様々なシーケンスの提案と臨床応用がなされてきた。その1つに sweep imaging with Fourier transform (SWIFT)が報告されている。SWIFT は、これまで MRI での画像化が不可能であった非常に短い T_2 値を有する組織を、TE を数 μs に設定し励起 RF パルスと組織からの信号の獲得をほぼ同時に行い、画像化することができる画像法である。SWIFT を用いれば、骨組織内の自由水だけではなく、コラーゲン線維に結合した水分(結合水)も検出でき、骨質悪化の原因となるコラーゲンの架橋構造変化による水分の変化を評価することができる可能性がある。すなわち、骨質を画像から評価することが可能となると考えた。

2. 研究の目的

上記の背景から、以上からわれわれは糖尿病の皮質骨において骨質の変化が生じており、SWIFT によって糖尿病の皮質骨における骨質の変化を検出できると仮説を立てた。本研究の目的は、糖尿病モデルラットにおける皮質骨の変化を CT、MRI で評価し SWIFT の有用性を証明すること、また皮質骨の組織学的変化を調査し SWIFT で評価した皮質骨の変化がどのように生じているのかを解明することである。

3. 研究の方法

動物として8週齢の Wistar/ST 雄性ラットを用いた。動物を無作為に糖尿病群と対照群に分けた。ストレプトゾトシン(streptozotocin: STZ と略) 50mg/kg を腹腔内に投与し、ラットに糖尿病を誘発した。STZ 投与後2, 4, 8週でラットを安楽死させ、脛骨を摘出した。脛骨の CT 像を撮像し、皮質骨骨密度を測定した。関心領域を脛腓骨癒合部から 2mm 近位の横断面に設定した。また、3点曲げ試験によって、最大荷重、破断変位、剛性および粘性を算出し、骨強度を評価した。さらに、動物実験用の 7.04T MRI 装置を用いて MRI を施行した。SWIFT に加えて、従来の撮像法としてプロトン密度強調画像(proton density weighted image: PDWI と略)を撮像した。関心領域を CT 像と同様の部位の皮質骨に設定し、それぞれの撮像条件下で関心領域内の信号雑音比(signal-to-noise ratio: SNR と略)を計算した。組織学的評価として Villanueva Bone 染色を施した脛骨横断面の切片を用いて、皮質骨孔率と骨形成速度を計測した。

4. 研究成果

皮質骨骨密度は STZ 投与後2, 4週では有意な差を示さなかったが、投与後8週では糖尿病群で有意に低下した。最大荷重、剛性および粘性はいずれの時点においても糖尿病群で有意に低値であった。破断変位は STZ 投与後2, 4週では有意な差を示さなかったが、投与後8週において糖尿病群で有意に低値となった。PDWI での SNR はどの時点においても糖尿病群で高かったが有意な差を示さなかった。SWIFT での SNR は STZ 投与後2週において糖尿病群で有意に低値であった(図)。投与後4, 8週でも同様に糖尿病群で有意に低値であった。組織学的評価では、いずれの時点でも両群の皮質骨孔率に有意な差がなかった。骨形成速度はすべての時点において糖尿病群で有意に低下していた。

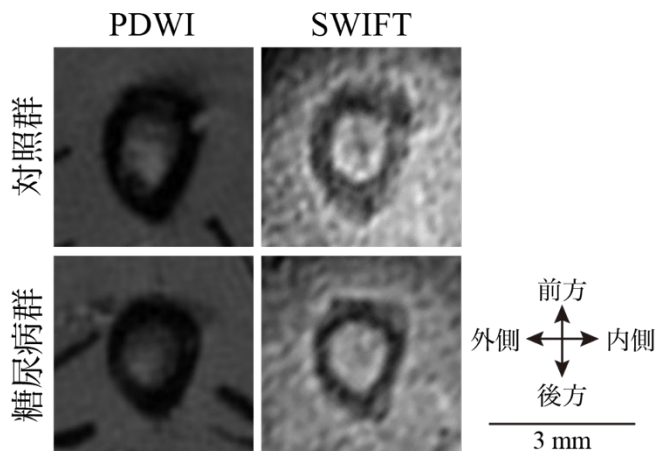


図 糖尿病モデルラットの脛骨における SWIFT の代表画像

本研究の結果,SWIFTによって糖尿病における皮質骨の変化を STZ 投与後 2 週で捉えることができた。一方,CT 像では投与後 4 週まで,PDWI ではいずれの時点においても変化を捉えることができなかった。糖尿病における骨質の劣化は,コラーゲンの悪性架橋など有機質の変化が原因とされている。MRI は水分子の信号を捉えることで有機質を評価することができる。しかし,従来の MRI 撮像法では T2 緩和時間の長い自由水しか測定できないため,T2 緩和時間のきわめて短い結合水が大部分を占める皮質骨からの信号を検出することが困難であった。SWIFT では結合水からも信号を検出できるため,皮質骨の評価が可能になる。本研究で,糖尿病群において SWIFT の SNR が低値であったことから,糖尿病では皮質骨内に存在する結合水の量が減少していると考えた。結合水はコラーゲンなど有機質に多く分布している。糖尿病ではコラーゲンの悪性架橋によって結合水が減少することで SWIFT の SNR が低下した可能性がある。SWIFT は糖尿病における皮質骨内有機質の変化を捉える手段になりうる。糖尿病ではインスリンの欠乏により骨芽細胞が増加せず,骨形成が減少し骨代謝回転が低下する。組織学的評価において骨形成速度が糖尿病群で有意に低下していた。これまでに新生骨領域と SWIFT の SNR に関連のあることが示されていることから,骨代謝回転の低下により SWIFT の SNR が減少したと考えた。SWIFT によって骨代謝回転を評価できる可能性がある。

本研究では,SWIFT によって糖尿病における皮質骨の変化を従来の画像評価法よりも早期かつ鋭敏に捉えることができた。SWIFT は皮質骨の骨質や骨代謝回転の評価方法として有用である可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Usefulness of Sweep Imaging With Fourier Transform for Evaluation of Cortical Bone in Diabetic Rats Masataka Minami, Kazuya Ikoma, Motoyuki Horii, Tsuyoshi Sukenari, Okihiro Onishi, Hiroyoshi Fujiwara, Hiroshi Ogi, Kyoko Itoh and Toshikazu Kubo. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2018 Apr 48;389-397

〔学会発表〕(計 5 件)

南 昌孝, 生駒和也, 堀井基行, 祐成 毅, 大西興洋, 藤原浩芳, 伊東恭子, 久保俊一
SWIFT 法を用いた糖尿病ラット骨皮質の評価

第 32 回日本整形外科基礎学術集会, 2017 年 10 月 26-27 日, 宜野湾市

Minami M, Ikoma K, Sukenari T, Onishi O, Fujiwara H, Horii M, Itoh K, Kubo T.
Evaluation of Cortical Bone Quality in Diabetes Rats using SWIFT Technique

Orthopaedic Research Society Annual Meeting 2018, 2018 年 3 月 10-13 日, 米国

Minami M, Ikoma K, Sukenari T, Onishi O, Fujiwara H, Horii M, Itoh K, Kubo T.

Evaluation of Cortical Bone in Diabetes Rats using SWIFT

European Orthopaedic Research Society 2018, 2018 年 9 月 25-28 日, アイルランド

南 昌孝, 生駒和也, 堀井基行, 祐成 毅, 大西興洋, 藤原浩芳, 伊東恭子, 久保俊一
糖尿病ラットにおける皮質骨の骨質評価に対する新たな MRI 撮像法 SWIFT の有用性

第 33 回日本整形外科基礎学術集会, 2018 年 10 月 11-12 日, 奈良市

Minami M, Ikoma K, Horii M, Sukenari T, Itoh K, Kubo T.

Bone histomorphometric changes in diabetic rats

Orthopaedic Research Society Annual Meeting 2019, 2019 年 2 月 2-5 日, 米国

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

出願状況 なし

取得状況 なし

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：生駒 和也

ローマ字氏名：(IKOMA, kazuya)

所属研究機関名：京都府立医科大学

部局名：整形外科

職名：准教授

研究者番号(8桁): 50516044

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。