

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09092

研究課題名（和文）超音波誘起電磁応答を利用した新規骨粗鬆症診断装置の開発

研究課題名（英文）Development of a novel osteoporosis diagnostic device using acoustically stimulated electromagnetic response

研究代表者

安藤 晃（Akira, Ando）

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：90810581

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：骨折は高齢者が要支援・要介護となる大きな要因であり、社会的に大きな問題となっている。骨粗鬆症は骨強度の低下により生じ、骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなるとされるが、現在骨質の評価はなされていない。本研究では音響電磁波（ASEM波）の検出により物体の電気・磁気特性を非侵襲的に計測する手法（ASEM法）を使用し、骨粗鬆症により生じる変化を検出することに成功した。ASEM法による骨質評価の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在骨粗鬆症の診断は骨密度の評価のみによって行われ、骨質の評価はなされていない。高齢化が進む本邦において骨粗鬆症の適切な診断・治療を増進し、骨折を予防することは急務である。本研究ではASEM法を使用し骨粗鬆症に生じる変化を検出することに成功し、骨質評価の可能性が示唆された。非侵襲的に骨質を評価する全く新しい診断法の可能性が示され、骨粗鬆症の診断・治療の進歩につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Bone fracture is a major factor in the elderly requiring support and care, and has become a major social problem. Osteoporosis is caused by a decrease in bone strength, and bone strength consists of two factors, bone density and bone quality, but bone quality has not been evaluated yet. In this study, we succeeded in detecting the changes caused by osteoporosis using the ASEM method, which is a non-invasive method to measure the electrical and magnetic properties of objects by detecting acoustically stimulated electromagnetic waves (ASEM waves), suggesting the possibility of using the ASEM method to evaluate bone quality.

研究分野：整形外科

キーワード：骨粗鬆症 超音波誘起電磁応答 骨質 コラーゲン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨折は高齢者が要支援・要介護となるだけでなく死亡率も増加させることから、社会的に大きな問題となっている。現在本邦では高齢化に伴い骨粗鬆症の患者数は増加し、約 1280 万人と推定されている。しかしながら医療機関で薬物治療を受けているのはそのうち 20～30%にすぎない。骨粗鬆症の診断は被爆の問題や診断施設に限られるため十分に行われていないのが現状である。米国立衛生研究所におけるコンセンサス会議 (2000)によれば、骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」であり、骨強度は骨密度と“骨質”の2つの要因からなるとされる。骨強度の70%をになう骨密度の低下、残りの30%をになう骨質(微細構造、骨代謝回転、微細骨折の集積、骨組織の石灰化)の劣化のいずれかによっても骨粗鬆症は生じるが、現在骨粗鬆症の診断は骨密度の評価によってのみ行われ、骨質の評価はなされていない。近年骨質を規定する因子の中で、コラーゲン分子間の架橋異常(終末糖化産物、advanced glycation end products: AGEs)が微細骨折の原因となり、骨質低下に関わる重要な因子として注目されている。コラーゲンの情報をとらえることにより骨質の評価が可能になると考えられる。また骨の圧電効果(物質に圧力を加えた場合、表面圧力に比例した表面電荷が現れる現象)は、コラーゲンに起因しているとされ、骨の圧電効果を評価することで、定量的骨質の診断が可能となる。一般に、弾性変調は固体の格子歪みや液体の密度変化を通して電荷や磁気モーメントに時間変調を与えることができる。つまり超音波照射により、超音波と同一周波数の電磁波が発生し得ることを意味する。この超音波によって励起される電磁波を音響電磁波(Acoustically Stimulated Electro Magnetic (ASEM) Wave)と定義する。ASEM波を検出することによって物体の電気・磁気特性を非侵襲的に計測する手法(ASEM法)は全くの新技术構想であり、この技術を利用すれば骨質を評価できる可能性がある。骨折は高齢者が要介護となる大きな要因であり、患者数が増加する中、骨粗鬆症の適切な診断・治療を増進するために非侵襲的・簡便な診断法、骨質を評価する診断法の確立が求められている。

2. 研究の目的

本研究の目的はASEM法を使用した骨質評価を行う、新たな診断装置開発のための基礎的データの集積である。正常骨のもつASEM波の特性を詳細に検討した後、骨粗鬆症のもつ特性と比較することで、ASEM法による骨質評価の可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 正常ラット大腿骨でのASEM波の測定

正常ラット大腿骨(12週)を採取し、周囲組織を除去した後、周波数を5-100MHzに調整してASEM波の最適な検出方法およびアンテナ設置位置を検討した。

(2) 骨粗鬆症モデルの確立および測定

骨粗鬆症モデルラットの大腿骨を採取し、周囲組織を除去した後、ASEM波を計測した。またASEM波との関連を調べるため μ CTを使用し皮質骨密度、海綿骨密度、皮質骨の厚さを計測した。さらにAGEsの一つであるペントシジンの定量をHPLC法で行った。それぞれコントロールを設定し骨粗鬆症モデル大腿骨との比較を行った。統計学的解析はt検定を行い $P<0.05$ を有意とした。

膝関節不動化ラット

ギプス固定によるラット膝関節不動化モデルでは不動化期間の延長とともに骨粗鬆症（骨梁構造が減少）が増悪する。生後 12 週でほぼ骨成熟することから、12 週齢の片側膝を 12 週間、ギプスによって不動化し、ASEM 波の計測を行った。コントロールとして健側の大腿骨を使用した。

卵巣摘出（Ovariectomized:OVX）ラット

OVX ラットは閉経後骨粗鬆症の原因が閉経によるエストロゲン欠乏であることに基づいて作成された動物モデルで、骨吸収が亢進し骨粗鬆症となる。9 週齢の Wister ラットの子宮を切除し 25 週齢で OVX ラットとして使用した。コントロールとして同週齢の開腹手術のみを行った Sham OVX ラットを使用した。

糖尿病（GK/Jcl）ラット

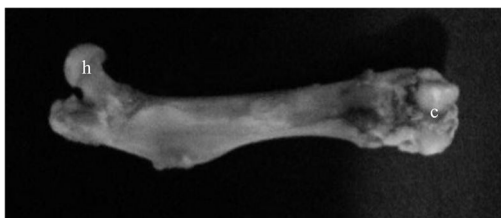
糖尿病ラットではコラーゲンの架橋構造の異常によりコラーゲンが脆くなり、骨質の低下による骨強度の低下を生じると考えられる。41 週齢の糖尿病（GK/Jcl）ラットを使用した。コントロールとして同週齢の Jcl/Wister ラットを使用した。

4．研究成果

（1）ラット大腿骨での ASEM 像を計測し、

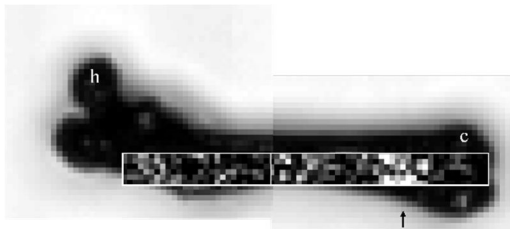
周波数及びアンテナの調整を行い、ASEM 波の最適な検出の設定を行った。中心周波数 9.6MHz、バンド幅 90kHz の共振アンテナで測定した場合に信号が強く、また大腿骨顆上部で局所的に信号強度が強いことが見いだされた（図 1，2）。そのため大腿骨顆上部に照準を合わせ計測を行った。またエコー信号の遅延時間と ASEM 信号の遅延時間の比較から ASEM 信号は皮質骨で生じていることが示唆された。さらに ASEM 信号の強い大腿骨顆上部はミネラル成分の濃度が低く、コラーゲンの濃度が高い。このため ASEM 信号はコラーゲン由来の情報をとらえていることが示唆された。

図 1：ラット大腿骨



h:大腿骨頭 c:大腿骨顆部

図 2：ASEM 信号



h:大腿骨頭 c:大腿骨顆部

矢印:大腿骨顆上部の局所的に強い信号強度

（2）

膝関節不動化モデルの大腿骨では皮質骨密度、海綿骨密度、皮質骨の厚さはいずれも有意に低下し、骨粗鬆症を呈していた（図 3）。またペントシジンは有意ではないが膝関節不動化モデルの大腿骨で増加していた（図 4）。さらに ASEM 信号は膝関節不動化モデルの大腿骨で有意に低

下していた（図 5、6）。ASEM 信号は骨粗鬆症に伴って低下し、骨粗鬆症を反映している可能性が示された。また、有意ではないものの骨粗鬆症に伴いペントシジンが増加し、コラーゲンの物性変化が生じていると考えられることから、ASEM 信号はコラーゲンの量や物性情報を可視化している可能性が示された。

図 3: 膝関節不動化モデル大腿骨の μ CT 値

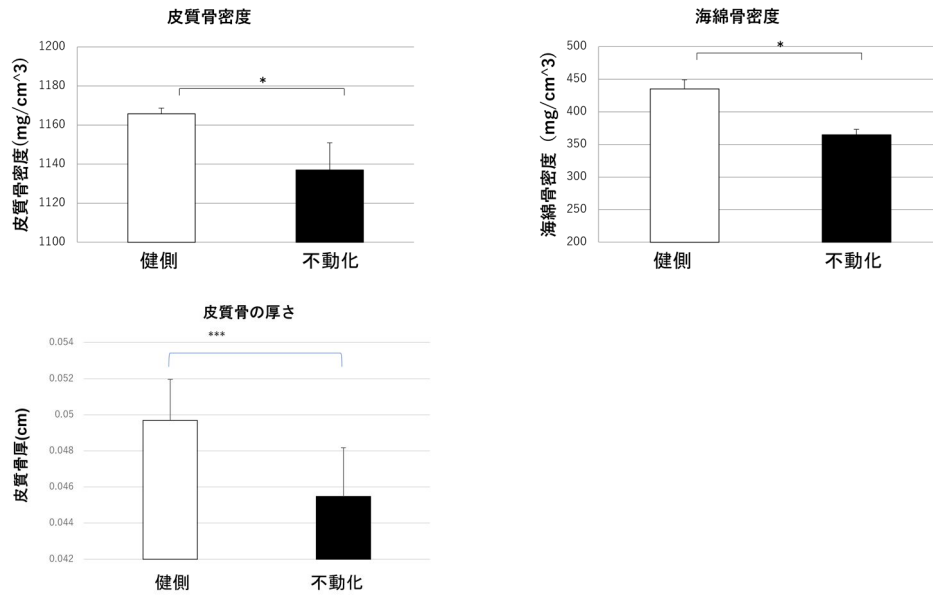


図 4: ペントシジン量

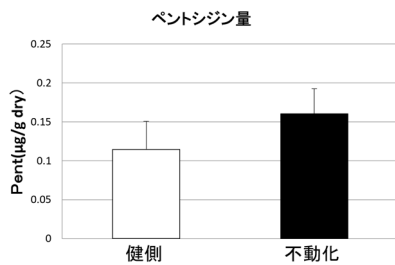


図 5: 膝関節不動化モデル大腿骨の ASEM 信号

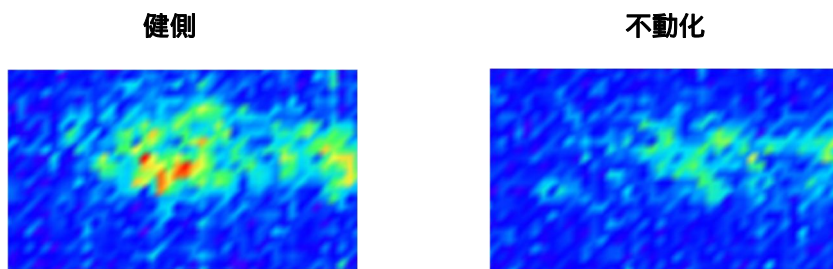
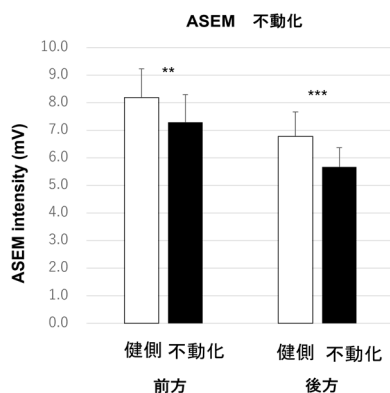


図 6: 膝関節不動化モデル大腿骨の ASEM 値



卵巣摘出 (OVX) モデルの大腿骨では皮質骨密度、海綿骨密度はいずれも有意に低下していた。皮質骨の厚さも低下していたが、有意ではなかった (図7)。AEM 信号は OVX モデルの大腿骨で有意に低下していた (図8)。OVX モデルは骨粗鬆症を呈し、ASEM 信号は骨粗鬆症に伴い低下していた。

図7：OVX モデル大腿骨の μ CT 値

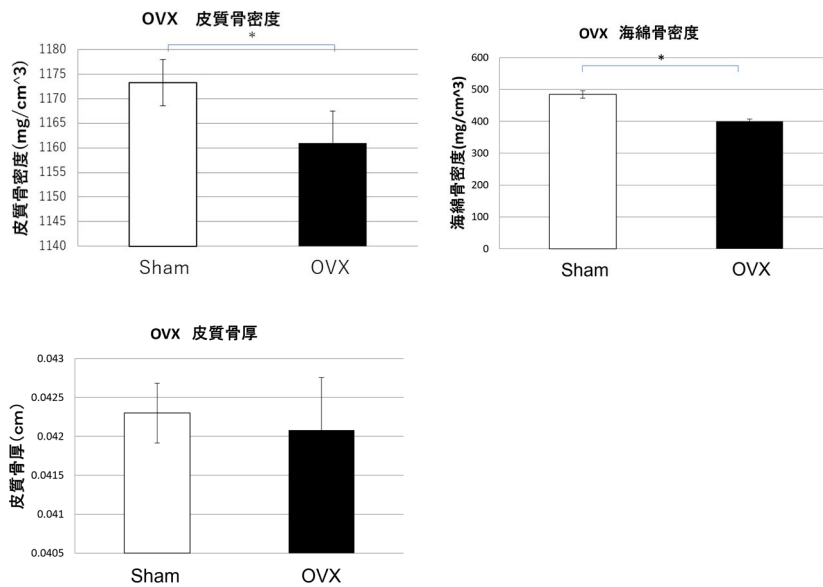
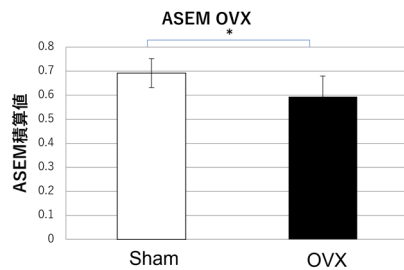


図8：OVX モデル大腿骨のASEM 値



糖尿病 (DM) モデルの大腿骨では海綿骨密度は有意に低下していたものの、皮質骨密度の低下はみられなかった。ASEM 信号は DM モデルの大腿骨で有意に低下していた。皮質骨密度の低下がないにも関わらず ASEM 値は低下しており、コラーゲンの物性変化等 ASEM 信号の由来につき今後検討が必要である。

図9：DM モデル大腿骨の μ CT 値

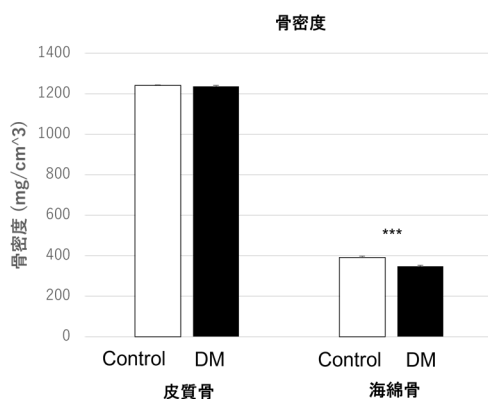
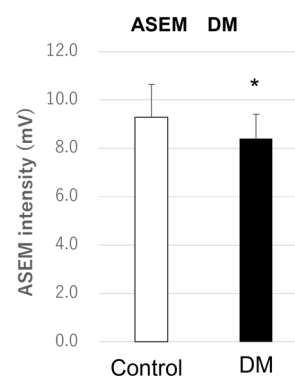


図10：DM モデル大腿骨のASEM 値



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kojima Y, Niimi, N, Ikushima K, Yabe Y, Hagiwara Y
2. 発表標題 Acoustically stimulated electric polarization in osteoporotic bone.
3. 学会等名 ASBMR 2019, Orlando, Florida, USA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikushima K, Yamada H, Niimi N, Kojima Y, Yabe Y, Hagiwara Y
2. 発表標題 Acoustically stimulated electromagnetic response in Biomedical Tissues
3. 学会等名 IEEE IUS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	萩原 嘉廣 (Hagiwara Yoshihiro) (90436139)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------