

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K12133

研究課題名(和文) MRI pH イメージングによる運動器カテーテル塞栓療法の治療効果予測法の開発

研究課題名(英文) Effect of Amide proton transfer imaging of arterial embolization for osteoarthritis

研究代表者

林 完勇 (Hayashi, Sadao)

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教

研究者番号：10549918

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：近年、関節炎患者の関節液はアシドーシス(低pH)・低酸素環境であることが知られている。

AACIDと呼ばれる精度の高く実用的なpHイメージングを用いることで関節液のpHを正確に測定でき、血管塞栓術の治療効果予測に役立てることができるかを評価した。

タンパク濃度およびpHが高くなるほど、AACIDは低値を示し、pH6.4から8.0においてはpHとAACIDは負の相関を認め、タンパク濃度の違いでAACIDに有意な差はみられず、AACIDによるpHイメージングにおいてはタンパク濃度の違いによる影響がAPTイメージングにおける不安定性を抑えており、生体内のpHを評価できる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

近年、関節炎患者の関節液はアシドーシス(低pH)・低酸素環境であることが知られている。

AACIDと呼ばれる精度の高く実用的なpHイメージングを用いることで関節液のpHを正確に測定でき、血管塞栓術の治療効果予測に役立てることができるかを評価した。タンパク濃度およびpHが高くなるほど、AACIDは低値を示し、pH6.4から8.0においてはpHとAACIDは負の相関を認め、タンパク濃度の違いでAACIDに有意な差はみられず、AACIDによるpHイメージングにおいてはタンパク濃度の違いによる影響がAPTイメージングにおける不安定性を抑えており、生体内のpHを評価できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Neovessels and accompanying nerves are sources of inflammation and pain in chronic osteoarthritis. It was reported that pH in the synovial fluid is a useful marker of local inflammatory activity. Our purpose was to develop an MRI-based pH measurement method for outcome prediction in patients treated with transcatheter arterial embolization. We conducted a phantom experiment to test the feasibility of chemical exchange saturation transfer MRI-based pH measurement. Six samples containing 2 different concentrations (5% and 10%) of egg-white albumin at 3 different pH (6.4, 7.4, and 8.0) were scanned. The amine/amide concentration-independent detection (AACID) scale was calculated for each sample. For both concentrations, there was a significant negative correlation between AACID scale and pH ( $r = -0.901$  and  $-0.915$ ). Moreover, the AACID scale did not significantly differ between the two concentrations, indicating the feasibility of concentration-independent pH measurement using AACID.

研究分野：放射線医学

キーワード：運動器カテーテル塞栓 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

関節炎による慢性疼痛は非常に頻度の高い疾患であり、本邦でも多数の患者がいる。米国における調査では慢性疼痛への治療の総コストは年間 560-635 億ドルと試算されている。ちなみに心血管疾患では 309 億ドルであり、慢性疼痛による社会経済的損失は注目に値するものと考えられる。関節炎による慢性疼痛に対する治療としては保存的治療や手術療法などが従来から行われてきた。近年、保存的治療に抵抗性を示す慢性疼痛の関節炎患者に対してカテーテルによる血管塞栓術(運動器カテーテル塞栓術)の有用性が報告されるようになってきている。他の治療法と比較しても医療コストの低減が望めることや、処置後の回復の早さなどから、社会経済的にも本治療には大きな期待が寄せられている。しかし、その治療効果は症例により様々であり、適切な適応の判定が重要と考えられる。現時点では、個々の症例において治療効果を予測することは困難であるが、事前に治療効果を予測することが可能となれば無駄な治療を回避して、効果の見込める症例を積極的に治療することができる。

関節炎患者の関節液はアシドーシス(低 pH)・低酸素環境であることが知られている。関節炎患者では関節周囲の新生血管の発達が見られることが多いが、これが酸素化の改善にむすびついていない。この一見矛盾した現象の機序として、新生血管内の微小な短絡形成が関節内の低酸素化を生じている可能性が論じられている(図1)。一方で血管新生は関節炎患者の治療過程においては正常なプロセスである。血管塞栓術ではこの新生血管における短絡の塞栓が疼痛緩和に寄与している可能性が指摘されており、塞栓することで短絡部が消失して関節内の修復機転が正常化すると予想されている。

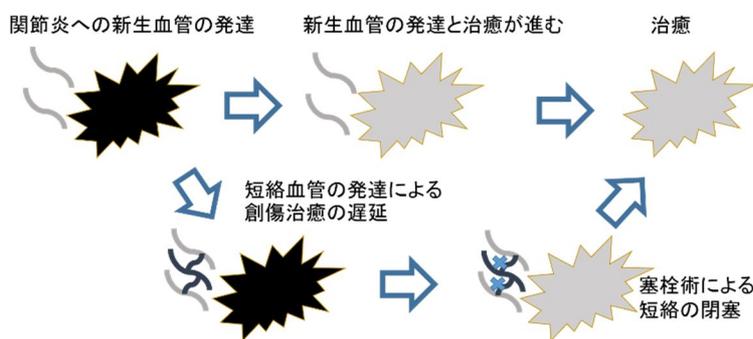


図1: 関節炎の病態と運動器塞栓術の効果の仮説  
関節炎では、新生血管の発達による酸素化の改善と共に治療過程が進むと考えられるが、短絡が存在すると低酸素化のため治療が遅延し、慢性疼痛を生じる。血管塞栓術でこの短絡血管をつぶすことで酸素化が改善し、遅延した創傷治癒機転を本来の経路にもどすことが可能となると期待される。

## 2. 研究の目的

関節炎患者における血管新生の割合と関節内の低酸素化、低 pH を比較することで、短絡により新生血管の発達にもかかわらず治療が遅延している難治性疼痛の患者を識別できれば、血管塞栓術に適した患者を選択して治療することが可能となることが予想されると考えた。しかしながら生体内環境の pH を非侵襲的に評価できる手法は少ない。過去に  $^{64}\text{Cu}$  PET(positron emission tomography)や  $^{31}\text{P}$  MRS(Magnetic resonance spectroscopy)による非侵襲的な pH の評価が試みられているが、臨床の場において標準的ではなく、信号強度や空間時間分解能が低いなどの欠点があり、現在、有用な非侵襲的 pH イメージングは確立されていない。

CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer) イメージングは近年注目されている MRI による新たな分子イメージング手法で、溶質分子と周囲のバルク水の間で生じているプロトンの交換という新たなコントラストメカニズムに基づく画像手法である。従来手法では不可能であった生体内の様々な低濃度分子の画像化が可能だが、プロトンの交換速度が pH に影響されるため、pH の測定への応用も盛んに研究されている。

CEST イメージングで生体組織の pH を測る方法として、生体内の可動性タンパク/ペプチド内に含まれるアミド基(-NH)と周囲の水分子間のプロトンの交換速度が組織の pH に依存することを利用して pH マッピングを行う amide proton transfer (APT) イメージングがあるが、蛋白濃度の影響をうけるために pH を正確に定量的に画像化することは困難である。また、APT の信号には細胞の水分量、アミド量、バルク水の T1 値、高分子の核オーバーハウザー効果など多くの因子が関与しており、APT による pH 測定は実用的ではない。

近年、CEST による pH 画像化の新たな手法として、amine/amide concentration-independent detection (AACID) と呼ばれる、アミン (2.75ppm) とアミド (3.50ppm) 2 つの異なる共鳴周波数を持つ化合物それぞれのプロトン交換速度を測定し、その差異を用いて水分量や蛋白濃度の影響を除去した精度の高く実用的な pH イメージングが報告されている。我々は、この技術を用いることで関節液の pH を正確に測定でき、血管塞栓術の治療効果予測に役立てることができると考えた。

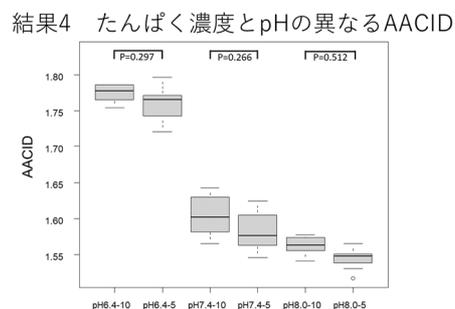
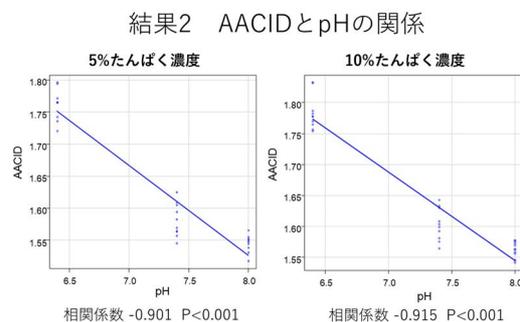
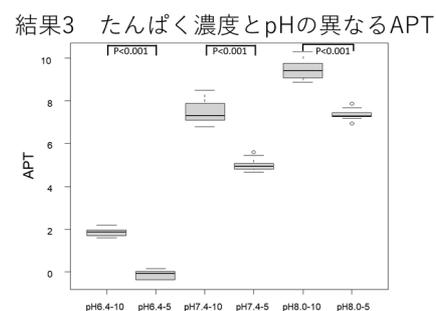
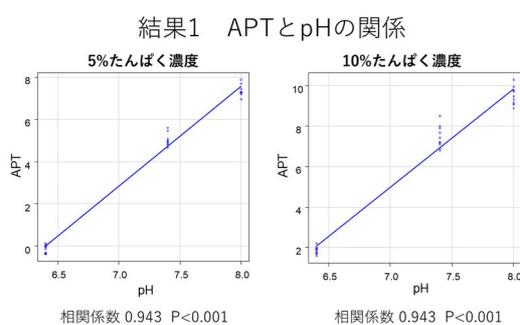
### 3. 研究の方法

pH6.4, 7.4, 8.0 のリン酸緩衝液と 5%, 10% の卵由来アルブミン製剤を用いてタンパク濃度および pH の異なる計 6 種類の自作ファントムを作成し、周りを PVA (ポリビニルアルコール) で満たした容器に設置し、タンパク濃度に依存しない AACID による pH イメージングが臨床期にて応用可能であるかの検討を行った。

APT と pH および AACID と pH の直線性については Spearman の順位相関係数を用い、異なるタンパク濃度、pH における APT および AACID の関連性については Turkey の多重比較検定を用いて評価を行い、いずれも  $p < 0.05$  にて検定を行った。

### 4. 研究成果

タンパク濃度および pH が高くなるほど、APT 信号は高値を示し、過去の報告に合致していた。また、pH が高くなるほど AACID は低値を示し、pH6.4 から 8.0 においては pH と AACID は負の相関を認めていた。一方で、タンパク濃度の違いで APT 信号は有意な差がみられていたが、AACID に有意な差はみられず、AACID による pH イメージングにおいてはタンパク濃度の違いによる影響が APT イメージングにおける不安定性を抑えており、生体内の pH を評価できる可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大塚 洋和
2. 発表標題 運動器カテーテル塞栓術に対するMRI pHイメージングの検討：ファントム実験
3. 学会等名 九州IVR研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 信哉
2. 発表標題 Stent-assisted NBCA embolization for postsurgical artery bleeding: two case reports
3. 学会等名 日本IVR学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 信哉
2. 発表標題 血栓回収・血栓溶解にて救命しえた広範な門脈・上腸間膜静脈血栓症の1例
3. 学会等名 九州IVR研究会
4. 発表年 2022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	吉浦 敬  (Yoshiura Takashi)  (40322747)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授    (17701)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	福倉 良彦 (Fukukura Yshihiko) (50315412)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授  (17701)	
研究分担者	泉 俊彦 (Izumi Toshihiko) (70768762)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員  (17701)	
研究分担者	梶 博則 (Kakoi Hironori) (50423728)	鹿児島大学・医歯学域医学系・助教  (17701)	
研究分担者	海江田 英泰 (kaieda Hideyasu) (40894241)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・医員  (17701)	

## 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