

平成 22年 5月 1日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間： 2007 ~ 2009

課題番号：19591758

研究課題名（和文） 関節炎による軟骨変性の早期変化に対する新しい解析法の確立

研究課題名（英文） Analysis of early degenerative changes of arthritis cartilage

研究代表者

岡崎 賢（Okazaki Ken）

九州大学・大学病院 助教

研究者番号：10398092

研究成果の概要（和文）：非造影 MRI にて関節軟骨のプロテオグリカンの量を評価する方法として、T1 ローマッピング法に注目した。この方法のシーケンスを決定し、健常成人の膝関節を撮像したところ、良好な画像が得られた。そこで、本学の倫理委員会のプロトコール審査を得た後に、変形性関節症患者について撮像を開始した。その結果、軟骨変性の肉眼的程度と良く相関して、MRI の信号変化がおこることが確認された。人工関節置換術の際に軟骨を採取し、組織染色にてプロテオグリカンの染色を行い、MRI の信号強度との相関を検討した。また、軟骨組織からプロテオグリカンを生化学的に抽出し、その数値と MRI の信号強度との相関を検討した。この方法は非侵襲に膝関節の変性の程度を定量評価できる方法として、臨床応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：We established the parameter for T1rho mapping sequences of magnetic resonance image to detect the degenerative cartilage, in particular, the loss of proteoglycan in the arthritis cartilage. The signal intensity of T1 rho mapping is correlated with the value of degeneration of arthritis cartilage. It is also correlated with the histological score of the cartilage. We also established a new simplified sequence for T1 rho mapping. The entire imaging time required for sT1ρ maps (6min 30s) was three-fifths shorter than that of the cT1ρ map (16min 15s). The image quality of the sT1ρ map\_1\_40 and of the sT1ρ map\_1\_80 was the similar to that of the cT1ρ map (Fig. 1). The simplified T1ρ calculation method has the same potential as the conventional method to diagnose articular cartilage. We speculate that it would be appropriate to select two T1ρ prepared images using the shortest and longest TSLs. However, the image quality would be poor if images using long TSLs only were selected because long TSL may decrease the signal-to-noise ratio of T1ρ prepared image.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：臨床、関節炎、生体分子、発現制御

#### 1. 研究開始当初の背景

近年、関節リウマチに対する臨床的有用性が注目されている抗 TNF 療法などの生物製剤療法は、関節軟骨に対しても変性を抑制し、修復を促す可能性があるかと推察される。また、変形性関節症に至っては、病態そのものを改善する薬剤の研究は滞っており、新たな薬剤とその評価法の開発が必要である。しかしながら、X線など従来の方法では関節軟骨の基質変性の早期の変化をとらえることができない。

#### 2. 研究の目的

関節軟骨の質的变化をとらえられる新しい MRI シーケンスを開発し、関節軟骨プロテオグリカンの量を評価することによって、関節炎患者での関節軟骨基質の変性の早期の変化をとらえられるかどうか、さらには抗サイトカイン療法によって関節炎をコントロールすれば軟骨基質の変性が食い止められるか、または回復するかを明らかにすること。

#### 3. 研究の方法

造影せずに関節軟骨の質的变化を評価する T1 ロー計算画像法のシーケンスの設定に取っかかった。過去の文献を参考に、当院のフィリップス社製 3 テスタ MRI を用いて、ファントムを用いてある程度シーケンスを設定し、倫理委員会の承認を経て、健常者での撮像をおこなった。健常者での画像パターンを確認した後に、変形性関節症患者に対して人工関節置換術前に T1 ロー計算画像を撮像した。人工関節置換時に得られた軟骨標本での変性所見との対比を行うことで、その妥当性を検討した。まず、採取した骨軟骨組織に対して、軟骨変性の程度を肉眼的に評価した (Grade0:正常 Grade1:腫脹、軟化、薄茶色に変色 Grade2:表面の毛羽立ち、Grade3:深い毛羽立ち、荒く壊れた軟骨表面、Grade4:軟骨下骨の露出)。選択した部位に対応する軟骨層を浅層と深層に分け、それぞれの平均 T1 値を算出した。また軟骨が菲薄化して 2 層にわけられない部分は深層のみの値とした。肉眼的所見による軟骨変性の程度と T1 値の関係を統計学的に評価した。さらに得られた軟骨組織のサフラニン O 染色を行い、軟骨基質の染色性と MRI 画像での T1 ロー計算値を比較検討した。副次項目として分子生物学的検討も行った。

#### 4. 研究成果

健常成人 8 人の膝関節を撮像したところ、T1 ロー計算値の個人による差は比較的少なく、

関節内部位による値の差も、過去の報告から妥当な値であると判断した。そこで、本学の倫理委員会のプロトコール審査を得た後に、変形性関節症患者について撮像を開始した。その結果、軟骨変性の肉眼的程度と良く相関して、MRI の信号変化がおこることが確認された。G1 箇所を評価した (G0:13、G1:10、G2:25、G3:13)。G4 に関しては、画像上軟骨層を認めず除外した。G3 は全例深層のみの評価となった。浅層に関しては、G0、1、2 の 3 群間において T1 の平均値 (G0:39.54ms、G1:48.28ms、G3:49.54ms) に有意差を認めた (ANOVA  $p < .0001$ )。さらに多重比較にて、G0 と G1、G0 と G2 群間にそれぞれ有意差を認めた。深層では、G0、1、2、3 の 4 群間において T1 の平均値 (G0:40.03ms、G1:46.92ms、G2:48.46ms、G3:56.34ms) に有意差を認めた (ANOVA  $p < .0001$ )。多重比較で、G0 と G1 および G1 と G2 群間以外は有意差を認めた。更に、組織染色にてプロテオグリカンの染色を行い、MRI の信号強度との相関を検討した。また、軟骨組織からプロテオグリカンを生化学的に抽出し、その数値と MRI の信号強度との相関を検討した。肉眼的な軟骨変性の程度と平均 T1 値の上昇は相関していた。特に Grade1 のような OA 初期に対しても鋭敏に T1 値の上昇を認めていた。T1 計算画像は、早期 OA の診断法として比較的簡便でかつ有効な手段の一つであると考えられた。この方法は非侵襲に膝関節の変性の程度を定量評価できる方法として、臨床応用が期待される。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Hayashida M, Okazaki K, Fukushi J, Sakamoto A, Iwamoto Y  
CCAAT/enhancer-binding protein beta mediates expression of matrix metalloproteinase-13 in human articular chondrocytes in inflammatory arthritis. Arthritis Rheum 60(3):708-716, 2009

Tashiro Y, Okazaki K, Miura H, Nakanishi Y, Iwamoto Y  
Quantitative assessment of rotatory instability after an anterior cruciate ligament reconstruction: Measurement

using an open magnetic resonance imaging system

Am J Sports Med 37(5):909-916, 2009

Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, Mawatari T, Fukushi JI, Kaibara N, Hori A, Iwamoto Y, Yoshikai Y.

Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis.

Ann Rheum Dis 67(9):1299-304, 2008

Kaibara N, Yamada H, Shuto T, Nakashima Y, Okazaki K, Miyahara H, Esaki Y, Hirata G, Iwamoto Y

Comparative histopathological analysis between tenosynovitis and joint synovitis in rheumatoid arthritis

Histopathology 52(7):856-64, 2008

Okazaki K, Miura H, Matsuda S, Yasunaga T, Nakashima H, Konishi K, Iwamoto Y, Hashizume M

Assessment of anterolateral rotatory instability in the ACL-deficient knee using an open MRI system

Am J Sports Med 35(7):1091-7, 2007

岡崎 賢、岩本幸英

変形性関節症軟骨における遺伝子発現の変化とその調節メカニズム

Clinical Calcium 19(11):1578-85, 2009

〔学会発表〕(計 10 件)

高山 幸久、畠中 正光、岡崎 賢、井澤 敏明、西川 啓、吉浦 敬、奥秋 智幸、Ivan Zimine、岩本 幸英、本田 浩

T1 強調計算画像を用いたヒト膝関節軟骨の定量的評価

第 37 回日本放射線学会

岡崎賢、林田光正、中島康晴、馬渡太郎、福士純一、山田久方、岩本幸英

転写因子 C/EBP は関節炎での様々な炎症誘因反応を調節する多機能因子である

第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2009.4.23-26, 東京都)

岡崎 賢、中島康晴、馬渡太郎、福士純一、岩本幸英

関節炎患者に対する造影 MRI による関節軟骨基質変性の評価

第 21 回日本軟骨代謝学会 (2008.3.21 ~ 22 京都)

岡崎 賢、中島康晴、馬渡太郎、福士純一、

岩本幸英

MRI による関節軟骨基質評価法の関節リウマチへの応用

第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2008.4.20 ~ 23 札幌)

中島康晴、岡崎賢、馬渡太郎、福士純一、貝原信孝、山田久方、前田健、吉澤誠司、首藤敏秀、岩本幸英

MTX および生物学的製剤による RA の荷重関節破壊抑制効果の検討

第 34 回九州リウマチ学会 (2007.9.8-9)

岡崎賢、安永武史、中島康晴、馬渡太郎、福士純一、橋爪誠、岩本幸英

MRI による膝関節軟骨基質評価の関節リウマチへの応用

第 2 回 Open MRI 研究会(2007.11.16 福岡)

安永武史、西村須磨子、岡崎賢、岩本幸英、橋爪誠

MATLAB を用いた膝関節軟骨の T1 値計測

第 94 回日本医学物理学会(2007.9.25-29 新潟)

Okazaki K, Hayashida M, Iwamoto Y

Expression of MMP-13 is controlled by the transcription factor C/EBP in arthritis cartilage

Annual Meeting of European League Against Rheumatology 2008 (2008. 6.11-14, Paris, France)

Hayashida M, Okazaki K, Iwamoto Y

CCAAT/enhancer-binding proteins mediate the MMP13 expression in human articular chondrocyte in rheumatoid arthritis.

The 53rd Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (2007. 2. 11-14, San Diego, USA)

Okazaki K, Miura H, Matsuda S, Iwamoto Y

Assessment of anterolateral rotatory instability in the ACL-deficient knee using an open MRI system

The 15th Triennial Congress of Asia Pacific Orthopaedic Association (2007.9.10-13 Seoul, Korea)

他

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究代表者  
岡崎 賢 (Okazaki Ken)

研究者番号：10398092

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：