

機関番号：14501

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591443

研究課題名 (和文) 3テスラ磁気共鳴装置による関節軟骨移植療法の非侵襲的診断法の開発

研究課題名 (英文) The development of the noninvasive diagnostic method of the articular cartilage grafting with 3- tesla magnetic resonance imaging.

研究代表者：藤井正彦 (FUJII MASHIKO)

神戸大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00228959

研究成果の概要 (和文)：3T-MR 装置で T2 強調像および T2 mapping を作成し、信号強度および T2 値の病理組織学的な検討を行った結果、T2 値の延長には変性コラーゲンの増加が関連している可能性が考えられた。関節軟骨の深層および石灰化層を選択的に描出する、超短 TE (μ TE) シークエンスを日立メディコの協力で開発した。軟骨基質の減少を評価するため T1 ρ 値を測定し、年齢と T1 ρ 値との関係に正の相関を認めた。

研究成果の概要 (英文)：The histopathological findings of articular cartilage were compared with T2W images and T2 values in T2 mapping using 3T-MRI. As a result, it was considered that the increase of degenerative collagen was associated with the prolongation of T2 value. The deep layer and calcified layer of articular cartilage cannot be depicted by the conventional sequence because T2 values of these layers are too short. To depict these layers selectively, we developed an ultra short TE (μ TE) sequence by cooperation of Hitachi Medico Co., Ltd. These layers were depicted as a hyperintense area by using μ TE sequence. To evaluate the decrease of the cartilage matrix with the aging, the T1 ρ value of articular cartilage was measured in healthy volunteers. A strong positive relationship was recognized between an age and the T1 ρ values. It was considered that these data could be used as the normal database which evaluated a change with the aging of the cartilage matrix.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	100,000	30,000	130,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・画像診断学 (含放射線診断学)

キーワード：放射線、再生医学、病理学

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症 (OA: osteoarthritis) は、関節の軟骨の変性、消失を特徴とする疾患で、迫りつつある高齢化社会における最も重要な生活習慣病である。再生医療の発展に伴い、関節軟骨についても自家培養軟骨移植術を始めとして、さまざまな再生修復術が開発されている。しかし、治療効果を非侵襲的に評価する方法が確立していない。

2. 研究の目的

3T-MRI を用いて、高分解能の形態学的診断と、生化学的評価を適切に組み合わせることにより、軟骨損傷をより正確に、より早期の段階で診断することと、変形性関節症 (OA: osteoarthritis) の保存的治療の効果判定や、従来からの骨軟骨柱移植に加えて、骨髄間葉系幹細胞、自家培養軟骨移植術などの再生医療などにおける軟骨の修復、成熟過程を、MRI で非侵襲的に正確に評価することである。

3. 研究の方法

本研究においては、まず関節軟骨の加齢性変化を、20 歳代から 60 歳代までの健常ボランティアを対象に、3T-MR 装置で膝関節の関節軟骨を評価し、3T-MR 装置における最適な撮像法を開発する。同時に、 $T1\rho$ mapping など生化学的な情報についてもデータを集積し、3T-MRI による関節軟骨診断の基礎となる正常データベースを構築する。

MR 画像を病理組織学的な視点で評価出来るようにするため、変形性膝関節症で人工関節置換術を受ける患者に対して、最適な撮像法を用いて手術直前に 3T-MRI を施行し、軟骨組織が比較的保たれている外顆側の大腿骨および脛骨の関節軟骨を対象に、3T-MR 画像と病理組織像を対比する。同時に T2 及び $T1\rho$ mapping など生化学的な情報についても病理所見と対比し、T2 及び $T1\rho$ 値の変化を

病理組織所見に基づいて評価し、3T-MRI 所見の病理組織学的な裏付けを構築する。

4. 研究成果:

1) T2 マッピングによる関節軟骨の変性の評価: 変形性膝関節症で人工関節置換術を受ける患者に対して、3T-MR 装置を用いて脂肪抑制 T2 強調像および T2 mapping を作成した。切除された軟骨組織と対比し、T2 強調像の信号強度および T2 値の病理組織学的な検討を行った。その結果、病理組織像で軟骨細胞が消失し、染色性が低下した部分では T2 値が正常より延長しており、変性コラーゲンの増加が関連している可能性が考えられた。

脂肪抑制 T2 強調像および T2 マッピングは、関節軟骨変性の組織学的所見を反映しており、視覚的評価に加えて、軟骨変性の定量的評価にも優れている。ルーチン検査で施行可能な撮像法であり、造影剤も用いないことから、関節軟骨の非侵襲的評価方法として非常に有用である。今後、関節軟骨の加齢性変化の評価、変形性膝関節症の早期診断、軟骨変性の治療効果判定などへの応用が期待される。

2) 超短 TE (μ TE) シークエンスを用いた関節軟骨の描出

関節軟骨損傷のメカニズムにおいて、非常に重要な深層および石灰化層を選択的に描出する方法として、超短 TE (μ TE) シークエンスを日立メディコの協力で開発した。健常ボランティア 5 名の膝関節を評価した結果、通常の撮像法では画像化出来なかった深層と石灰化層を、高信号領域として選択的に描出することが出来た。

μ TE 像の差分画像において関節軟骨の深部側が高信号になるのは、信号強度の減衰傾向が TE2 よりも TE1 の方が緩やかであるためであり、CT で高濃度を示す軟骨下骨に近い領

域で顕著であった。このことから、 μ TE像では関節軟骨の深層から石灰化層にかけてのT2値が非常に短い領域を画像化することが可能と考えられた。

3) T1 ρ による関節軟骨変性の定量的評価

軟骨基質の減少を評価するため、健常ボランティア32名を対象にT1 ρ 値を測定し、年齢とT1 ρ 値との関係、荷重の多寡とT1 ρ 値の関係について検討を行った。その結果、加齢に伴い軟骨が変性がしてT1 ρ 値が大きくなり、正の相関を認めた。荷重の多寡についても、荷重が強くなる内顆側でT1 ρ 値の変化がより強く表れた。この結果を軟骨基質の加齢性変化を評価する正常データベースとして利用することが可能と考えられた。

MRIを用いた1)～3)の診断法は、関節軟骨損傷に対する軟骨移植を含めた様々な治療法の効果判定に有用となる可能性が高いと考える。

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4件)

- 1) 岩間祐基、久保晴司、藤井正彦、後藤一、黒田良祐、黒坂昌弘、杉村和朗. T2マッピングによる関節軟骨の変性の評価—病理組織所見との対比—. 関節外科 30: 650-656, 2011. (査読有)
- 2) 藤井正彦、岩間祐基、後藤一、黒田良祐、久保晴司、杉村和朗: 【関節の画像診断の新たな展開】 膝関節診断の話題. 臨床画像 26:1250-1263, 2010.
- 3) 藤井正彦、岩間祐基、青山信和、川光秀昭、黒田良祐、杉村和朗. 関節軟骨の3T MRI. 日本磁気共鳴医学会雑誌 29: 53-67, 2009. (査読有)
- 4) 藤井正彦、岩間祐基、後藤一、青山信和、

川光秀昭、黒田祐介、黒坂昌弘、杉村和朗. 3T MRIによる関節軟骨の描出: 軟骨修復の評価法—関節軟骨の修復治療と3T MRI. 臨床放射線 54: 277-286, 2009.

[学会発表] (計6件)

- 1) Hajimu Goto, Masahiko Fujii, Yuki Iwama et al: Age related change and weight-bearing related change in the T1 rho value of normal knee cartilage using 3T-MRI: a preliminary study. ECR (European Congress of Radiology) 2011 ウィーン平成23年3月3-7日
- 2) 岩間祐基、藤井正彦、後藤一、青山信和、川光秀昭、杉村和朗、久保晴司、黒田良祐、黒坂昌弘. T2マッピングによる関節軟骨の変性の評価—病理組織所見との対比. 第69回日本医学放射線学会学術集会. 横浜 平成22年4月10日
- 3) 超短TE(μ TE)シークエンスを用いた関節軟骨の描出. 後藤一、藤井正彦、岩間祐基、青山信和、川光秀昭、大野良治、瀧澤将宏、小原陽子、加藤和之、杉村和朗. 第69回日本医学放射線学会学術集会. 横浜 平成22年4月10日
- 4) Masahiko Fujii, Yuki Iwama, Hajimu Goto, et al: MRI of articular cartilage of the knee with ultra short TE sequences. ECR (European Congress of Radiology) 2010 ウィーン平成22年3月3-8日
- 5) 岩間祐基、藤井正彦、青山信和、川光秀昭、黒田良祐、杉村和朗. 3T-MRIにおける関節軟骨の描出能—病理組織像との対比を中心—第67回日本医学放射線学会学術集会. 横浜 平成20年4月5日
- 6) 藤井正彦. 3T-MRIの現状と展望—関節軟骨(再生)の3T-MRI—第67回日本医学放

射線学会学術集会. 横浜 平成 20 年 4 月
4 日

[図書] (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 正彦 (FUJII MASAHIKO)

神戸大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号 : 00228959

(2) 研究分担者

黒田 良祐 (KURODA RYOUSUKE)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 : 80379362

杉村 和朗 (SUGIMURA KAZURO)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号 : 50167459

竹中 大祐 (TAKENAKA DAISUKE)

神戸大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号 : 60258233

大野 良治 (OHNO YOSHIHARU)

神戸大学・大学院医学研究科・学術推進研
究員

研究者番号 : 30324924

岩間 祐基 (IWAMA YUKI)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 : 20457097

小西 淳也 (KONISHI JUNYA)

神戸大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号 : 40403290