

平成 22 年 6 月 5 日現在

研究種目： 若手研究(スタートアップ)

研究期間： 2008 ～2009

課題番号：20890193

研究課題名 (和文) 拡散テンソル法をもちいた末梢神経損傷の新たな診断法の確立

研究課題名 (英文) Evaluation of peripheral nerve injury by diffusion tensor magnetic resonance imaging

研究代表者 小田 良 (ODA RYO )

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：80516469

研究成果の概要 (和文) : 本研究は、MRIの新しい撮影法である拡散テンソル法を用いて、末梢神経損傷の新たな診断法を確立することである。解析の結果、DTIのパラメーターが末梢神経の再生過程と良好な相関関係を認め、髄鞘形成などの構造的変化ともよく相関していた。以上の結果から、DTIのパラメーターが末梢神経障害後の再生過程を非侵襲的に解析するうえで、有用な手段となることが示唆された。

研究成果の概要 (英文) : In order to innovate a new diagnostic tool for peripheral nerve regeneration, we applied diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI). DTI is recognized as useful to visualize the orientation of nerves in central nervous system. Our results demonstrated that the parameters of DTI showed significant changes dependent on the regeneration process after peripheral nerve injury. Furthermore, DTI parameters also correlated the morphological changes. Therefore, we concluded that DTI can be a useful tool to visualize peripheral nerve regeneration.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：末梢神経、MRI、テンソル、手根管

## 1. 研究開始当初の背景

神経組織は、神経を取り巻く神経上膜と神経軸索からなるが、末梢神経の損傷は、このいずれかが切断されているかによって大きく3つのタイプに分類される。この両方が切断した場合(Neurotmesis)、神経上膜の連続性

は保たれているが、軸索が切断された場合(Axonotmesis)、および両方連続しているが、一時的な麻痺に陥った場合(Neurapraxia)である。従来、この神経損傷の評価は、医師による診察と筋電図検査によってなされてきた。医師による診察では、触診による神経の

放散痛を確認するしかなく、診断には経験を要する。また筋電図は、神経の支配筋に針を刺し、筋肉の電氣的波形変化から判断するものであるが、診察と同様に診断には熟練を要し、針を刺すため侵襲をともなう検査法であった。このため、末梢神経損傷の診断技術として、非侵襲的で、精度の優れた診断技術の開発が望まれる。

磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) の撮像技術の一つである拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) が最近注目されている。MRI は画像診断技術として導入され、医療における診断方法は飛躍的に進歩した。MRI は X 線、超音波など他の検査技術と比較して、画像解像度が優れており、また非侵襲的であることからさまざまな分野で使用されている。MRI の進歩は著しく、脳・脊髄などの神経系を *in vivo* で非侵襲的に評価することが可能である。MRI は主に形態評価にもちいられているが、近年、神経線維束の走行方向を *in vivo* で評価することを可能とした画像診断技術である拡散テンソル画像が注目されている。拡散強調画像は脳内の水分子の拡散能を評価するのに使用され、急性脳梗塞の画像診断で重要な位置を占めている。神経軸索の細胞膜や、髄鞘はこの水分子の拡散等方性を妨げ、異方性を有する。拡散テンソル法は拡散異方性の情報を選択的に記録することで、神経の走行を可視化する方法である。さらに、末梢神経の走行も可視化できるという報告がある。これらの技術を応用することによって、非侵襲的で確実かつ客観的な末梢神経障害の診断が確立できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

われわれは MRI 拡散テンソル法をもちいて、より精度が高く、非侵襲的な末梢神経損傷の評価法を開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) ラットをもちいて、拡散テンソル法で神経損傷の損傷程度を評価できるかを検討した。具体的には、6 週齢雄ラットの坐骨神経を結紮のみ行った永久結紮群と、5 分間結紮した後、解除した一時結紮群の 2 群を作成した。4.7T 動物用 MR 装置を使用し、結紮直前および、結紮後 1 週おきに 4 週まで撮影した。DTI のパラメータである FA と固有値 ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ) を算出した。 $\lambda_1$  は軸索に平行、 $\lambda_2, 3$  は垂直方向のパラメータである。損傷部から遠位 4 mm における大腿部で解析し、T2 強調画像の拡大画面上で坐骨神経に関心領域を設定し、各パラメータの信号強度を算出した。

(2) 同様の時期の組織学的評価を行った。

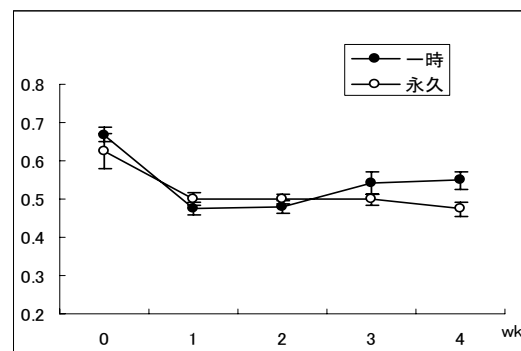
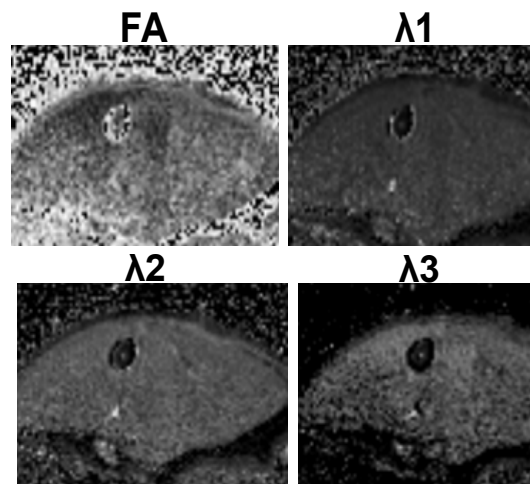
定量は、軸索数、および軸索の単位面積あたりの占拠率を解析した。

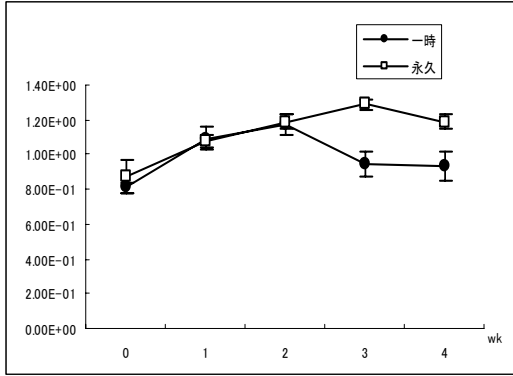
## 4. 研究成果

(1) FA は両群とも 1 週目で有意に低下したのち、一時結紮群で、3 週後上昇し、4 週目で永久結紮群に比べ有意に高くなった。 $\lambda_1$  は、3 週後でのみ一時結紮群で有意に低下した。 $\lambda_2$  および  $\lambda_3$  では、1、2 週で上昇し、3 週目以降永久結紮群と比較し、一時結紮群で有意に低下した。坐骨神経損傷遠位での  $\lambda_3$  の変化は、永久結紮群では、0 週に比べ 2、4 週で上昇したままであったが、一時結紮群では、2 週目で上昇したのち 4 週目で低下した。

(2) 経時的な組織変化の解析結果では、永久結紮群では、再生が阻害されるため、変性軸索が増加したが、一時結紮群では、2 週目以降、矢頭で示すように再生軸索が増加した。定量結果においても、軸索数、軸索の占拠率ともに、損傷後一度減少するが、一時結紮群で 2 週目以降、増加した。軸索占拠率と  $\lambda_3$  は、強い相関を認めた。

以上の結果から、DTI のパラメータが末梢神経障害後の再生過程を非侵襲的に解析するうえで、有用な手段となることが示唆された。





上図がFA, 下図がλ3

(3)本研究は、MRI 拡散テンソル法という新しい画像解析技術を用いて、末梢神経障害の画像診断法を確立しようとするものであり、今まで画像的に診断することは不可能であった末梢神経を可視化するという試みは、きわめて先端的で独創性の高い研究である。さらに、MRI は非侵襲的であるため、従来診断に用いられる針筋電図検査や神経伝導速度検査が痛みを伴う検査であるのに比べ、応用する意義も大きい。今後詳細な検討を加えることで、臨床応用へ発展させることが期待でき、当該領域の推進に大きく貢献できるものと確信する。

さらに本研究から、MRI 拡散テンソル法という living の個体から複数の時点で撮影可能である特徴を有し、従来末梢神経研究で用いられた免疫組織化学や電気生理学的手法などの基礎的実験方法と比較検討を行うことで、新たな基礎的知見が得られる可能性を有しており、医学・生物学領域に与えるインパクトは強力である。

(4)今後の展望としては、末梢神経損傷後の撮像タイミングや、他部位へ応用の問題点を克服すべく、撮像方法の検討を進める一方、拡散テンソル法の信号変化の生理学的意義を他の神経評価法と組み合わせて比較検討することで、末梢神経障害の非侵襲的画像診断法の確立を目指す。さらに、ヒトへの臨床応用へ発展させ、実用面での検討を行う。

例えば、撮像タイミングおよび撮影可能部位を拡大するため、撮像パラメータの変更およびカスタムメイドの動物固定台の応用を行い、さらに指摘撮影時間の検討も並行し、拡散テンソル法を撮影、解析する。

さらに、拡散テンソル法で認めた信号変化の意義を組織学的に特定できれば、より精度の高い再生評価が可能になる。そこで、信号変化が軸索または、髄鞘に由来するものかを鑑別するため、免疫組織化学的に検討する。拡散テンソル法で認めた信号変化の意義を

機能的観点から解明するため、筋電図・誘発電位装置を用いて、再生過程における変化を解析する。筋電図で解析できる信号変化より早期に検出できれば、非侵襲的かつ時間的にも極めて価値のある検査法になりうる。拡散テンソル法をヒトへ応用するため、日常臨床で頻繁に遭遇する腓骨神経麻痺の症例に焦点を絞り、これまでに得られた撮像パラメータを応用し、臨床応用への実現にむけて検討する。

## 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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

森崎 真介、小田 良、藤原 浩芳、糸井 恵、河合 裕子、梅田 雅宏、樋口 敏宏、田中 忠蔵、久保 俊一

末梢神経障害における in vivo 拡散テンソル法の有用性第 37 回日本磁気共鳴医学会大会 2009.10.1 パンパシフィック横浜ベイホテル

〔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◇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

小田 良 (ODA RYO )

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号 : 80516469

(2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者

( )

研究者番号 :