

令和元年6月25日現在

機関番号：33602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11584

研究課題名(和文)筋組織内血液循環および筋組織弾性を指標としたサルコペニアの定量的評価法の確立

研究課題名(英文)Development of sarcopenia diagnosis device based on 3D-photoacoustic imaging

研究代表者

羽鳥 弘毅 (Hatori, Kouki)

松本歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：40372320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：上顎片側臼歯を抜歯することによりラット片側咬合支持モデルを製作し、咀嚼側・非咀嚼側における咬筋の赤血球分布と弾性分布を光音響3D顕微鏡にて観察を行った。非咀嚼側において赤血球分布の有意な低下が、咀嚼側において弾性の増加が経時的に認められた。咀嚼運動は一つの下顎骨を両側の咬筋で機能させているが、片側支持により非咀嚼側の咬筋において血液循環低下の可能性が示唆された。筋機能の低下により筋組織の変化が引き起こされる。光音響3D顕微鏡は血液循環および組織弾性を指標に片側咀嚼に伴う咬筋の変化を定量的に評価した。光音響3D顕微鏡は機能の変化を可視化する画像診断装置であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラット片側咬合支持モデルを製作し、咀嚼側・非咀嚼側における咬筋の赤血球分布弾性分布を光音響3D顕微鏡にて観察を行った。非咀嚼側において赤血球分布の有意な低下が、咀嚼側において弾性の増加が経時的に認められた。咀嚼運動は一つの下顎骨を両側の咬筋で機能させているが、片側支持により非咀嚼側の咬筋において血液循環低下の可能性が示唆された。光音響3D顕微鏡は血液循環および組織弾性を指標にサルコペニア(加齢性筋肉減少症)の診断を可能とする機能的画像診断装置であることが示唆された。超高齢社会において健康を保つ指標を評価する機器として社会的に意義深いと思われる。

研究成果の概要(英文)：Biomedical photoacoustic (PA) imaging system has the unique capability of combining high optical contrast with high ultrasound (US) resolution in a single modality. When the laser with the wavelength of 532 nm is used, PA signals are reflected from red blood cells. Although the period of the unilateral occlusion induces the changes of masseter muscle (MM), it is not known that how blood circulation and tissue elasticity of MM are affected by the unilateral occlusion. We aimed to evaluate the sequential changes of MM due to the unilateral occlusion in rats with PA imaging system. PA signals from the MM of the non-occlusal side were significantly lower than that of the occlusal side, and US signals from the MM of the occlusal side were significantly higher than that of non-occlusal side depending on the period of the unilateral occlusion. The PA system can evaluate the blood circulation and the tissue elasticity simultaneously.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：光音響3D顕微鏡 ラット 咬筋 赤血球分布 血液循環 組織弾性 サルコペニア 光音響効果

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会に直面している本邦では、全身の骨格筋力・骨格筋量の低下を特徴とする「サルコペニア」に罹患している患者は増加の一步をたどっている。サルコペニアにより高齢者の日常生活動作(ADL)が低下し、さらには「咀嚼嚥下関連筋の機能低下」による摂食嚥下障害の結果、「フレイルティ(虚弱)」をも引き起こし、サルコペニア罹患者の生活の質(QOL)は著しく低下する。すなわち、「サルコペニア」の発症・進行機序、定量的評価法ならびに改善方法の解明は、「医療」・「介護」・「福祉」への多大なる貢献が見込まれ、健康長寿社会実現の一助となり得る。萩原(研究分担者)らは東北大学医工学研究科に既設されている超音響超音波顕微鏡を用いて、「膝関節拘縮により軟骨下骨の血流上昇および滑膜組織の弾性低下(硬化)」を報告してきた。

2. 研究の目的

本研究課題では、「超音響 3D 超音波顕微鏡」を用いて「組織内赤血球分布」および「組織弾性」を指標として筋組織の変化を観察した。歯科臨床で頻りに遭遇する片側性咬合支持により咀嚼筋の変化を対象として、ラット片側咬合支持モデルを製作し咬筋を「超音響 3D 超音波顕微鏡」にて評価した。筋機能の変化は筋組織内の血液循環の変化および筋組織弾性の量的変化として画像化・数値化するを基盤として、「サルコペニア」の画像化および定量的評価の確立、ならびに「超音響 3D 超音波顕微鏡」の「機能的画像診断装置」としての可能性を本研究での目的とした。

3. 研究の方法

(1) 種々の条件下で超音響 3D 顕微鏡のレーザー光出力特性を検討した結果、レーザー出力 283 μ J、レーザー波長 532 nm、パルス幅 1 ns で超音響信号を励起し、中心周波数 20 MHz の凹面超音波振動子で超音波信号の受信を行うことが最適条件であった。レーザーと超音波振動子は同軸で計測を行い、3次元画像構築を行った。

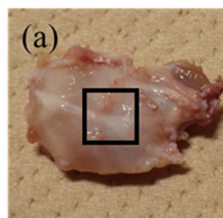
イメージングは、マイクロチップレーザー(出力 283 μ J、波長 532 nm、パルス幅 1 ns)で超音響信号を励起し、中心周波数 20 MHz の凹面超音波振動子で超音波信号の受信を行った。レーザーと超音波振動子は同軸で計測を行い、1.8 mm \times 1.5 mm の B モード画像を 120 μ m 間隔で 25 枚取得し、3次元画像構築を行った。

(2) 実験動物には生後 16 週齢 Wistar 系雄性ラットを用いた。右側の上顎臼歯を 3 本抜去後、1 および 4 週間飼育した。その後両側咬筋を摘出して超音響および超音波顕微鏡像を撮影した。超音響および超音波顕微鏡撮影では、咬筋の中央部を 1 mm \times 1 mm、各 25 点で画像化する。MATLAB で B モード画像を 25 枚作成し、ImageJ で 1 mm \times 1 mm \times 1.5 mm の 3次元画像を構築する。計測には波長 532 nm のレーザーと中心周波数 20 MHz の凹面超音波振動子を使用した。1つの試料から得られた 25 のデータから 6 データを選出し、専用ソフトにて超音響信号および超音波信号を測定した。統計処理には一元配置分散分析後に Bonferroni 法による多重比較検定を行った。有意水準は 5%とした。

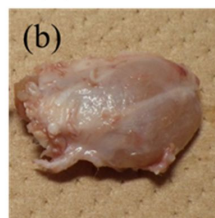
4. 研究成果

(1) 超音響顕微鏡により、超音響信号(赤血球分布)および超音波信号(組織弾性)により咬筋の鮮明な 3次元画像が得られた。抜歯後 4 週群において、抜歯側咬筋の超音響信号は咬合側咬筋に比べ有意に低下した。また抜歯後 1 週群および 4 週群における抜歯側咬筋の超音響信号の比較では、抜歯後 4 週群が有意に低下した。さらに、抜歯後 4 週群の咬合側咬筋の超音波信号は、他の全ての群よりも上昇した。本研究より、長期間の片側咬合支持では抜歯側咬筋において機能低下による咬筋内血液循環量の減少が、また咬合側咬筋において機能亢進による咬筋組織弾性の低下が示された。以上より、筋機能の変化は筋組織内血液循環および筋組織弾性の変化を引き起こす可能性が示唆された。さらに、超音響顕微鏡は筋の廃用もしくは過負荷などに起因する筋組織変性を検査・診断可能とする非侵襲型イメージング装置となりうる可能性も示唆された。

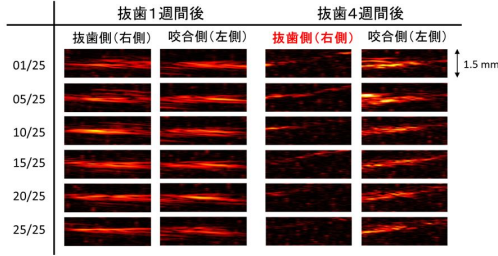
(a)右側咬筋



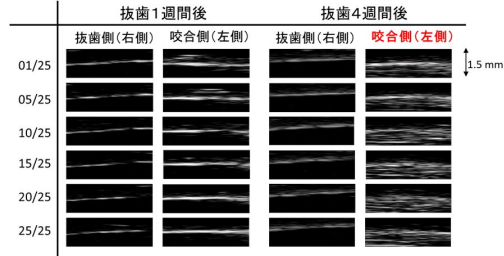
(b)左側咬筋



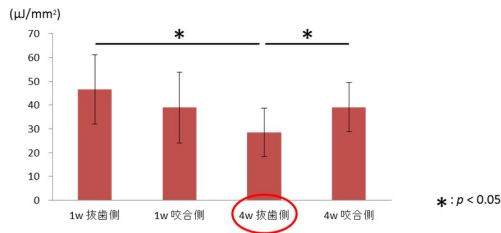
1. 光音響イメージング像(赤血球分布)



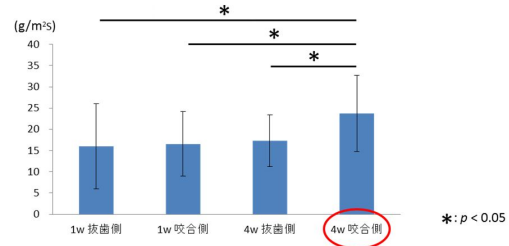
2. 超音波イメージング像(咬筋弾性)



3. 平均光音響信号

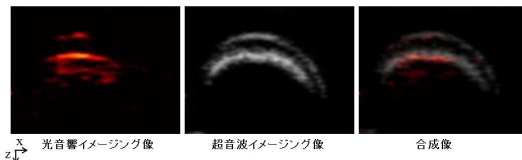


4. 平均超音波信号



(2) 光音響イメージングにより、軟骨下骨下層から海綿骨に至るまでの領域を可視化することに成功した。また超音波イメージングにより、軟骨表層から軟骨下骨に至るまでの領域を可視化することに成功した。両イメージングを重ね合わせることで、軟骨表層から軟骨下骨を経て海綿骨に至るまでの3次元画像情報を詳細に描写することを可能とした。以上より、光音響イメージングは顎関節症においても下顎頭の形態変化を正確に診査・診断するための新たな画像診断装置となり得ることが示唆される。

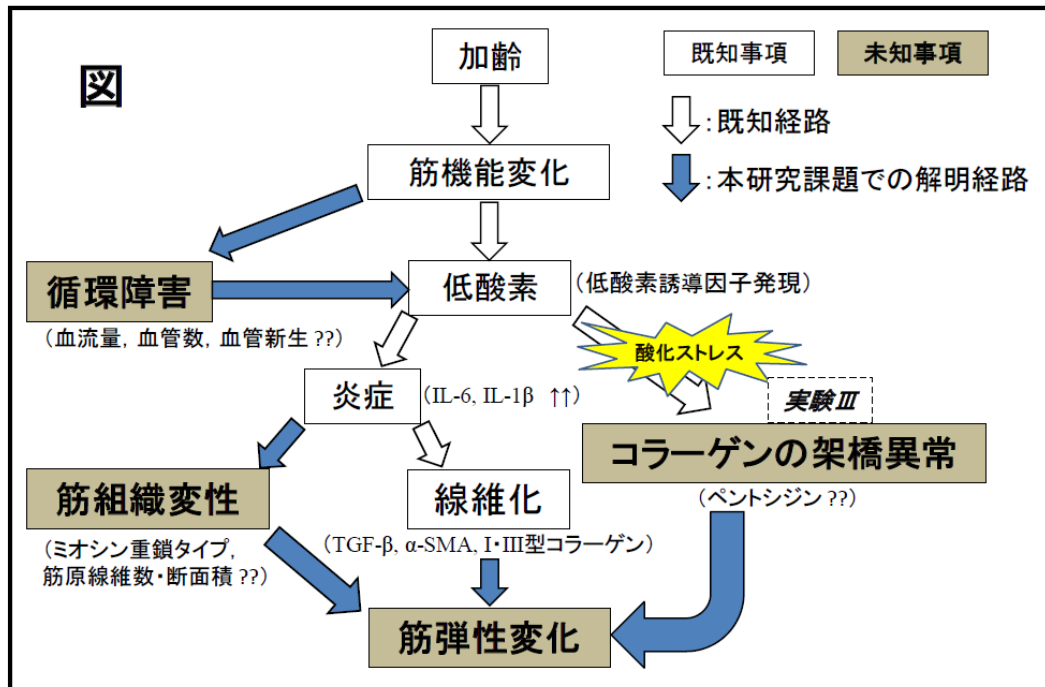
実験結果 下顎頭前頭断面像



実験結果 画像まとめ

- ▶ 超音波イメージング
 - …軟骨や軟骨下骨の表面で強い信号が発生
 - ▶ 軟骨と軟骨下骨で音響インピーダンスが異なるため
- ▶ 光音響イメージング
 - …海綿骨で強い信号が発生
 - ▶ 海綿骨には赤色の骨髓が存在するため
 - ▶ 赤色は使用レーザーの波長532nmに対して吸収度が高い

(3) 光音響イメージングにより、筋機能の変化により循環障害が引き起こされ(本課題での解明事項)筋の低酸素状態を招き、その結果筋の炎症が導かれる経路が明となった。経時的に筋の炎症は筋の組織変性を招き、筋弾性の変化が生じた結論付ける。以上のことをまとめたフローチャートを下に示す。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

Kouki Hatori, Yoshifumi Saijo, Masahiro Iikubo, Y. Hagiwara, Kuniyuki Izumita, Yukihiro Naganuma, K. Sasaki. Acoustic Impedance Microscope for Imaging Human Carious Dentin. 12th Western Pacific Acoustics Conference 2015. 2015/12/06-09. Grand Copthorne Waterfront Hotel, Singapore.

〔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：
 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：

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：佐々木 啓一

ローマ字氏名：Sasaki Keiichi

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学院歯学研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：30178644

研究分担者氏名：飯久保 正弘

ローマ字氏名：Iikubo Masahiro

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学院歯学研究科

職名：講師

研究者番号（8桁）：80302157

研究分担者氏名：萩原 嘉廣

ローマ字氏名：Hagiwara Yoshihiro

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：90436139

(2)研究協力者

研究協力者氏名：西條 芳文

ローマ字氏名：Saijo Yoshifumi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。