

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591781

研究課題名(和文) 変性関節軟骨を三次元的に診断するX線画像撮影法の開発

研究課題名(英文) X-ray dark field imaging of human articular cartilage: Possible clinical application to orthopedic surgery

研究代表者

國定 俊之 (KUNISADA TOSHIYUKI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：80346428

研究成果の概要(和文)：X線暗視野法によるヒト関節軟骨を描出可能な撮影法を開発した。肩関節、膝関節、指関節の関節軟骨を撮影した。ヒト関節軟骨は、暗視野法を用いて撮影可能であった。撮影されたヒト関節軟骨は、マクロ組織像と合致していた。また、断層画像の撮影法も開発した。今回の結果から、関節軟骨の撮影は可能であり、変性軟骨の程度を診断することが可能となった。臨床応用可能となれば、有用な画像診断法となりうる。

研究成果の概要(英文)：We developed a novel type of X-ray dark field imaging (DFI). We examined a disarticulated distal femur and a shoulder joint with surrounding soft tissue and skin, both excised from a human cadaver. Articular cartilage of the disarticulated distal femur was obvious on DFI, but not on standard X-ray images. Furthermore, DFI allowed visualization *in situ* of articular cartilage of the shoulder while covered with soft tissue and skin. The gross appearance of the articular cartilage on the dissected section of the proximal humerus was identical to the cartilage shown on the DFI image. These results suggested that DFI could provide a clinically accurate method of assessing articular cartilage. Hence, DFI would be a useful imaging tool for diagnosing joint disease such as osteoarthritis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：整形外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科

キーワード：関節軟骨、放射光、医学利用、画像診断、X線画像、暗視野法、屈折コントラスト

## 1. 研究開始当初の背景

変形性関節症や関節リウマチでは関節軟骨の障害を認め、関節痛や腫張、関節可動域の障害、歩行困難などの症状を呈する。しかし、これらの症状を生じる関節軟骨の障害を正確に診断する画像診断法は、いまだに確立されていない。日常診療で用いている単純X線やMRIでは、正確に診断することは困難であり、関節裂隙の狭小化や周囲の骨変性で、軟骨損傷の程度を類推しているのが現状である。人工関節や関節鏡の手術では関節軟骨を直接観察可能であるが、治療方針決定のためには画像診断で関節軟骨損傷の程度や範囲を診断することが望ましい。

## 2. 研究の目的

我々の研究グループは、独自に開発したX線暗視野法を用いて関節軟骨撮影を行い、手術で切除した標本の関節軟骨の撮影に成功している。そこで、第一の目的は、さらに臨床に近い条件で、ヒト関節における関節軟骨を正確に撮影することである。

また、現在の画像では通常単純X線と同様の二次元画像である。関節軟骨損傷の程度と範囲を正確に診断するためには、三次元的な画像診断が必要である。第二の目的は、断層撮影法を応用した関節軟骨の三次元的撮影法を開発することである。

今回の研究結果から、X線暗視野法による関節軟骨の画像評価が可能となり、臨床応用に向けた基礎実験となる。

## 3. 研究の方法

茨城県つくば市にあるKEKフォトンファクトリー(Photon Factory、略称PF)で、屈折原

理を用いる「X線暗視野法」を利用して行う。

「X線暗視野法」とは、物体を通過するX線のうち、特定厚さのシリコン製角度分析板を用いることにより、屈折するX線のみを分離することができるので、これを用いて画像化する方法である。

撮影はPF 30mビームラインBL14Cを用いて行なう。X線ビームをモノクロ・コリメーター(シリコン)にすれすれ入射させ、30mm×40mmの視野をもつ平行性の高い単色ビームを取り出す。これを被写体(関節)に照射し、その後ろに置いた角度分析板を抜ける直進のX線(屈折作用を受けたX線のみ)を用いて撮影する。

三次元画像を得るために、まず断層撮影の技術を応用したshift-and-add法を行った。これは、被写体の撮影角度を変更しながら撮影し、得られた画像をコンピューター解析を行って、断層画像を構築する方法である。この方法を用いて、指関節、膝関節の関節軟骨の三次元画像解析を行った。

これらのX線暗視野法で得られた画像を、解剖体のマクロ所見と比較して、画像所見の正確性を検討し、臨床応用が可能であるか、検討を行った。

## 4. 研究成果

屈折原理を用いる「X線暗視野法」を利用して、肩、指および膝関節の撮影を行った。肩関節は関節軟骨が撮影可能であるかの実験であったため、肩関節に関節症変化の少ない関節を選んで撮影した。その結果、我々の開発したX線暗視野法で正確に関節軟骨の撮影が可能であることが証明された。そこで膝関節の撮影では、軟骨変性の撮影を目指し、変形

性関節症を認める膝関節を用いた。肩関節と同様に、入射角度を変化させることにより、膝関節の関節軟骨を撮影することができた。しかし、膝関節では、関節内に半月板や靭帯が存在し、関節軟骨の面積も大きいため、肩関節と同じ条件ではきれいな関節軟骨の像が得られなかった。そこで、X線暗視野法の装置の改良を行い、暗視野の条件を安定させ、より解像度の高い画像の撮影が可能となった。この改良と平行して、数回のマシンタイムを使って膝関節の関節軟骨の撮影を行い、実験を重ねることで、解像度の高い膝関節の関節軟骨の撮影が可能となった。

また、三次元画像を得るために、断層撮影の理論を応用したshift-and-add法による撮影法の開発を行った。指関節、および膝関節の断層撮影を行い、関節軟骨の断層撮影に成功した。最終的な被曝量は、通常の腰椎の単純X線像とほぼ同等の被曝量が達成されており、安全面でも問題のないことが証明された。この断層撮影による画像を用いることで、関節軟骨の障害を三次元的に把握することが可能である。三次元的に関節軟骨の損傷を把握することは、変形性関節症の治療における治療法選択の有用な情報となりうる。

#### 5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計6件)

1. Numoto K, Yoshida A, Sugihara S, Kunisada T, Morimoto Y, Yoneda Y, Fujita Y, Nishida K, Ouchida M, Ozaki T. Frequent methylation of RASSF1A in synovial sarcoma and the anti-tumor effects of 5-aza-2'-deoxycytidine against synovial sarcoma cell lines. J Cancer Res Clin Oncol. 査読有 2010;1636: 17-25.

2. Takeda K, Kunisada T, Miyazawa S, Nakae Y, Ozaki T. Photodynamic therapy with ATX-S10.Na(II) inhibits synovial sarcoma cell growth. Clin Orthop Relat Res. 査読有 2008;466(7):1726-33.
3. Nishida K, Kunisada T, Shen ZN, Kadota Y, Hashizume K, Ozaki T. Chondrosarcoma and peroxisome proliferator-activated receptor. PPAR Res. 査読有 2008.
4. Kunisada T, Shimao D, Sugiyama H, Takeda K, Ozaki T, Ando M. X-ray dark field imaging of human articular cartilage: Possible clinical application to orthopedic surgery. Eur J Radiol. 査読有 2008;68(3)S:18-21
5. Shimao D, Kunisada T, Sugiyama S, Ando M. Shift-and-add tomosynthesis of a finger joint by X-ray dark-field imaging: Difference due to tomographic angle. Eur J Radiol. 2008;68(3)S:27-31
6. Ando M, Bando H, Endo T, Ichihara S, Hashimoto E, Hyodo K, Kunisada T, Li G, Maksimenko A, Mori K, Shimao D, Sugiyama H, Yuasa T, UenoE. Refraction-based 2D, 2.5D and 3D medical imaging: Stepping forward to a clinical trial. 査読有 Eur J Radiol. 2008;68(3)S:32-36

#### 〔学会発表〕(計4件)

1. 国定俊之、島雄大介、杉山弘、武田健、尾崎敏文、安藤正海：関節軟骨描画と治療の最前線、応用物理学会、2010/9/14～17、長崎市

2. Kunisada T, Shimao D, Sugiyama H,  
Takeda K, Ozaki T, Ando M. Imaging of  
Articular Cartilage: Clinical  
Application to Joint Disease.  
Medical Applications of Synchrotron  
Radiation (MASR 2010), Melbourne,  
Australia, 2010/2/15-18
3. Kunisada T, Shimao D, Sugiyama H,  
Takeda K, Ozaki T, Ando M. X-ray dark  
field imaging of human articular  
cartilage: Possible clinical  
application to orthopedic surgery.  
The 3rd Asian Meeting on Synchrotron  
Radiation Biomedical Imaging, Yunnan,  
China, 2008/10/30-11/2
4. Kunisada T, Shimao D, Sugiyama H,  
Takeda K, Ozaki T, Ando M. X-ray dark  
field imaging of human articular  
cartilage: Possible clinical  
application to orthopedic surgery.  
Research Institute of Medical  
Sciences Symposium: Medical  
Application of Synchrotron Radiation,  
Daegu, Korea, 2008/6/27

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

國定 俊之 (KUNISADA TOSHIYUKI)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准  
教授  
研究者番号 : 80346428

### (2) 研究分担者

安藤 正海 (ANDOU MASAMI)  
東京理科大学・総合研究機構・教授  
研究者番号 : 30013501  
杉山 弘 (SUGIYAMA HIROSHI)  
高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学  
研究所・助教

研究者番号 : 80222058

島雄 大介 (SHIMAO DAISUKE)

茨城県立医療大学・保健医療学部・助教

研究者番号 : 20404907