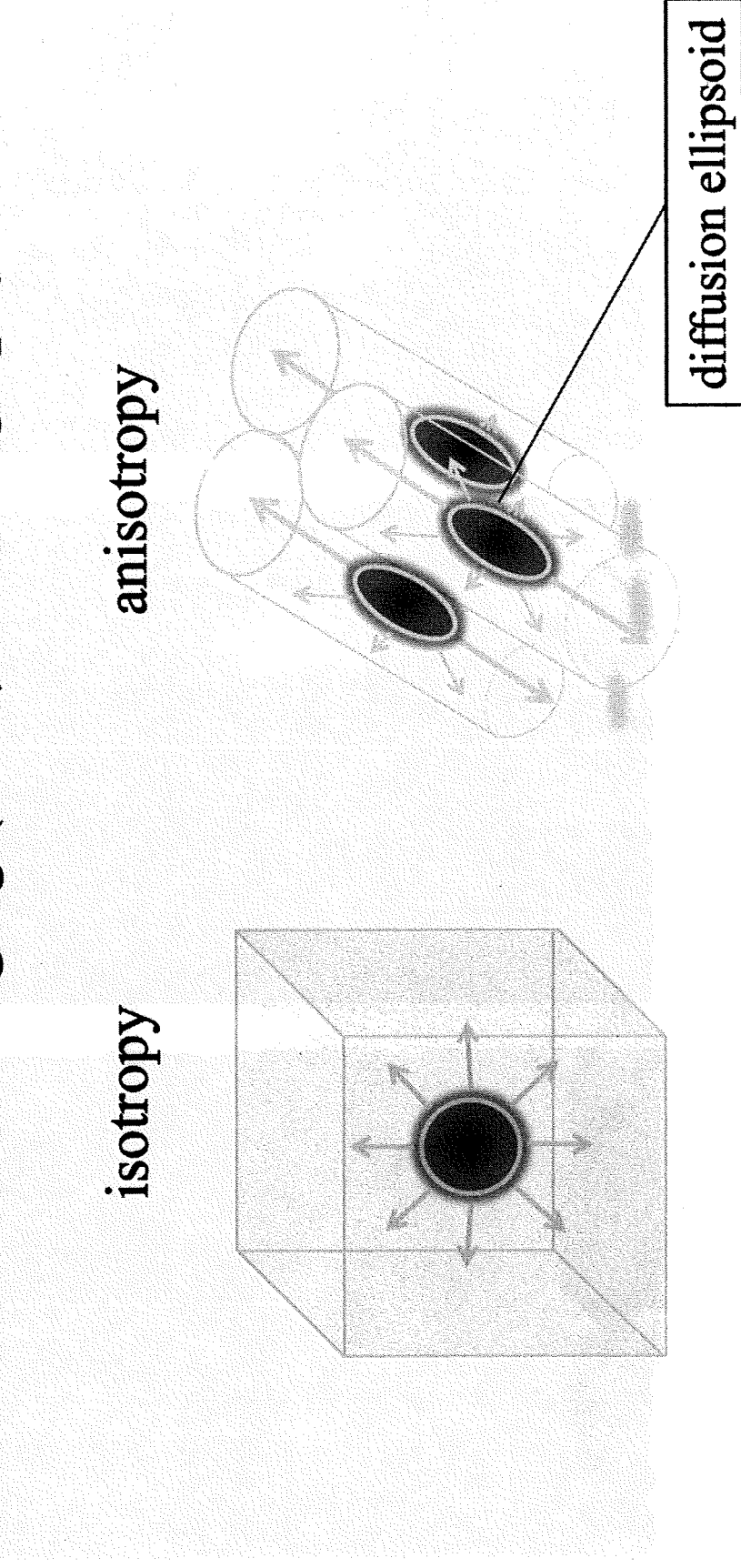
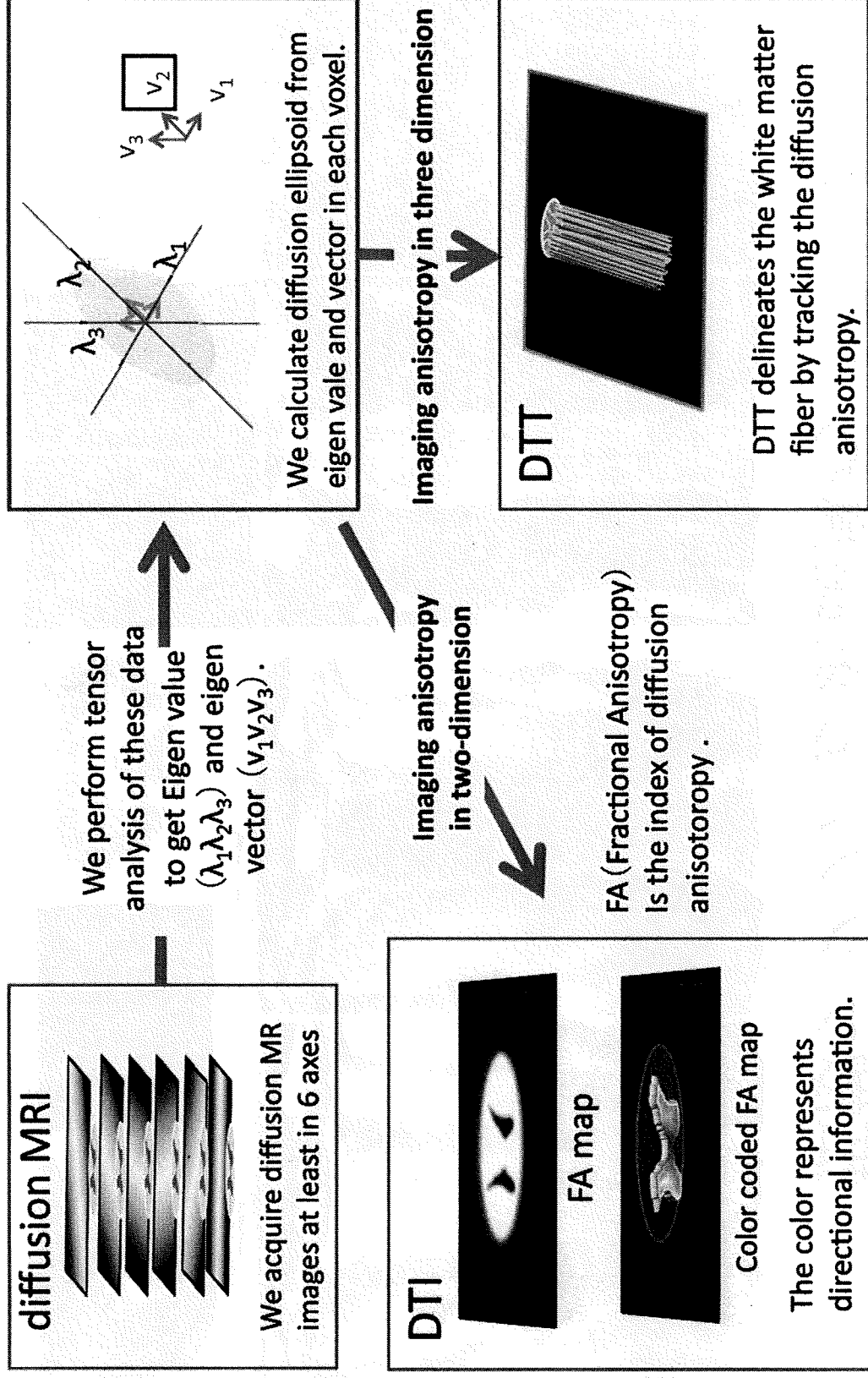


Diffusion Tensor Imaging (DTI) & Tractography (DTT)

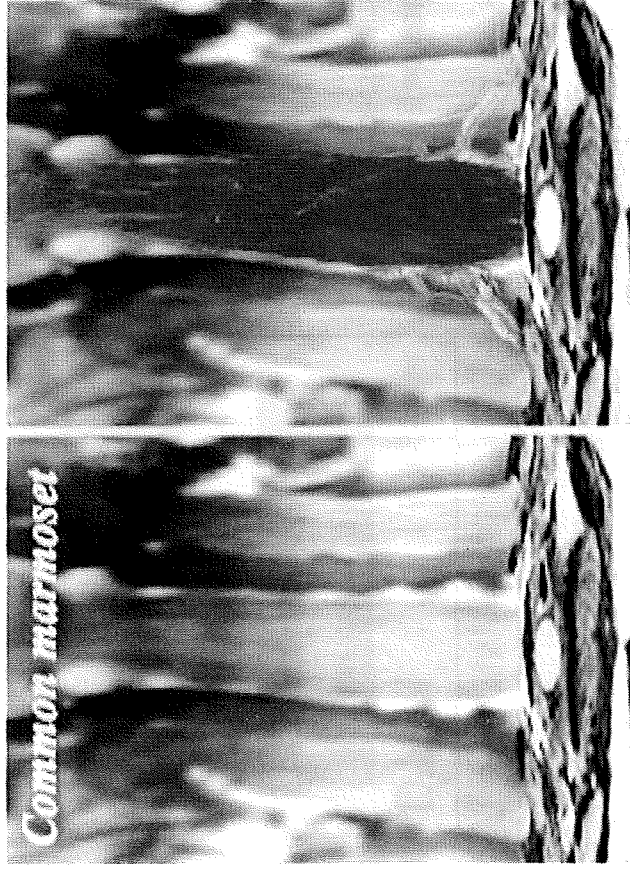


DTI & DTT are new techniques that take advantage of the anisotropic nature of water diffusion in biological tissues.

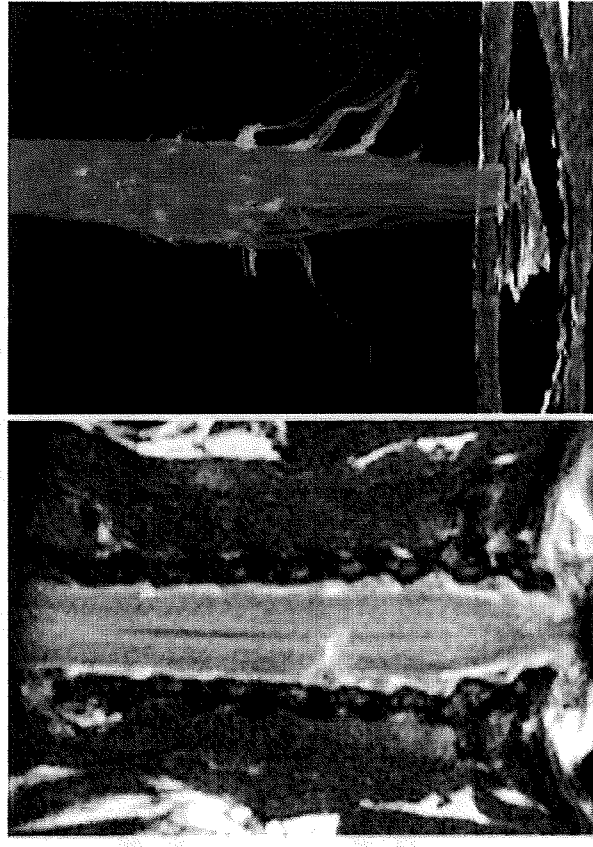
How to obtain DTI and DTT



拡散テンソル投射路撮影 (DTT)

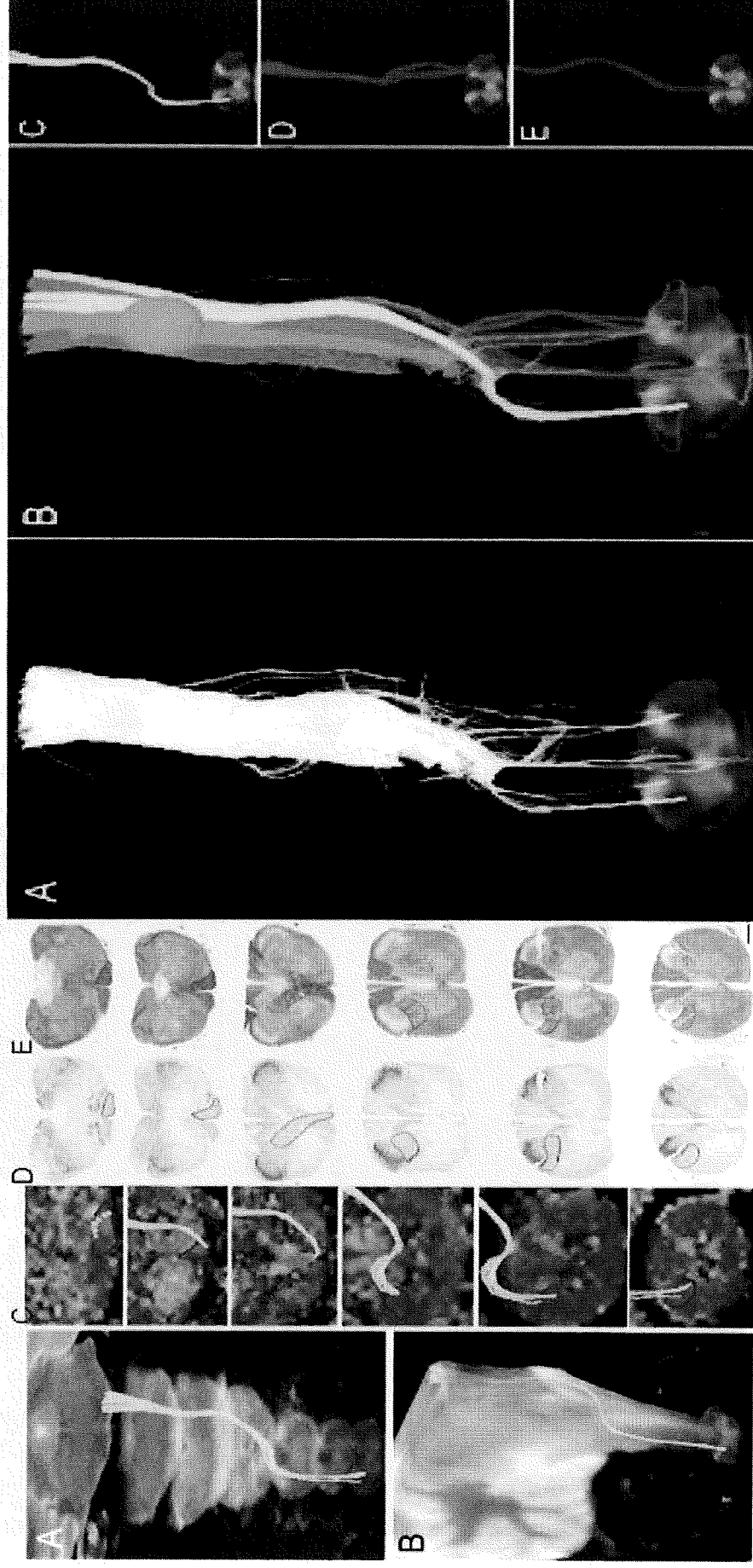


正常

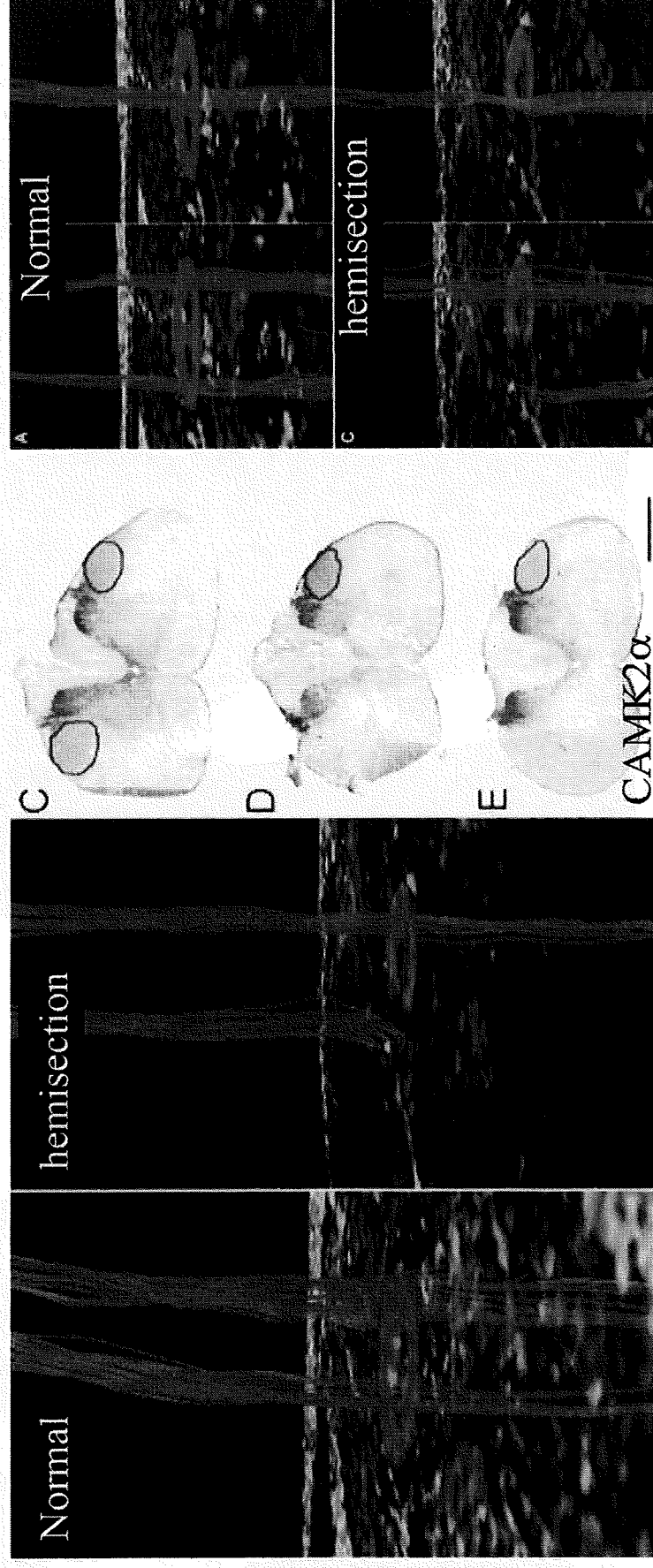


脊髓半切モデル

皮質脊髓路（錐体交叉）の拡散テンソル投射路撮影



皮質脊髓路（頸髄内）の拡散テンソル投射路撮影

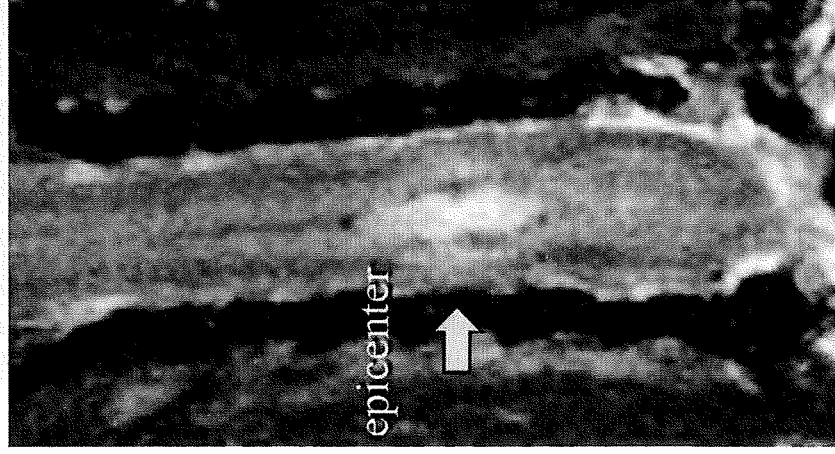


皮質脊髓路

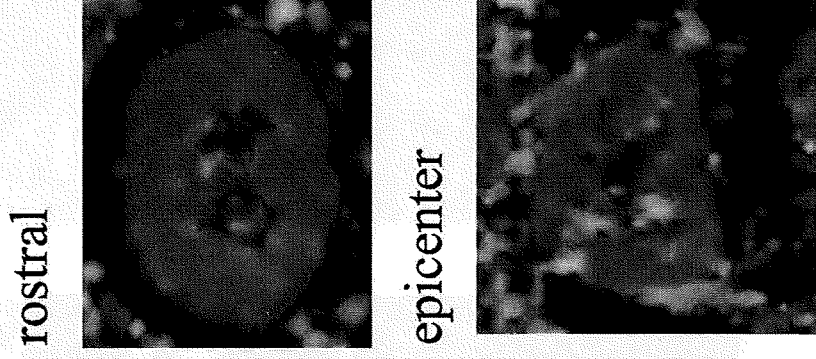
外側脊髓視床路

後索路

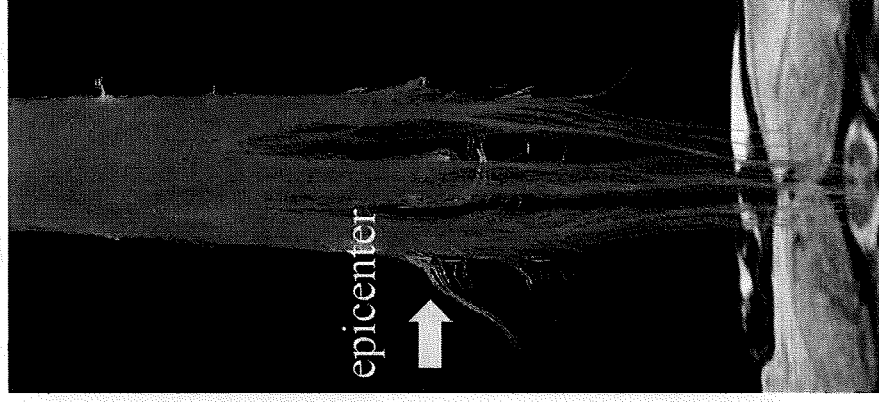
サル圧挫損傷脊髄のDTT



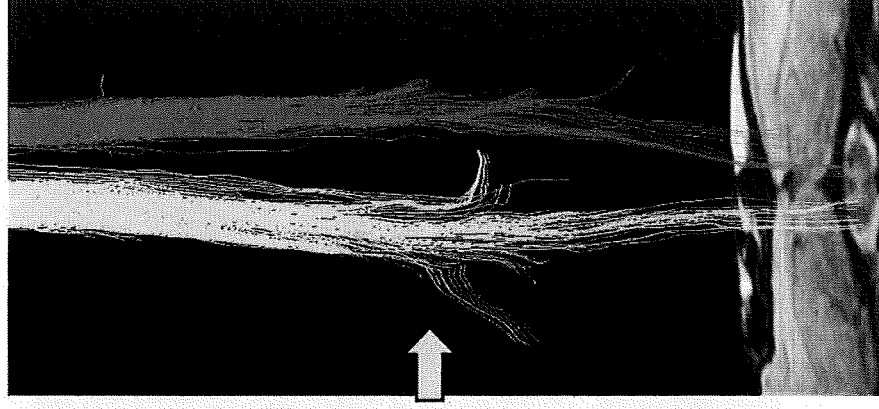
T2W



Color-coded
FA map



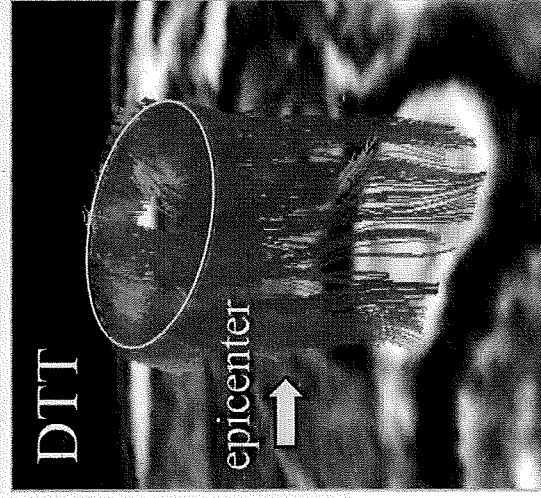
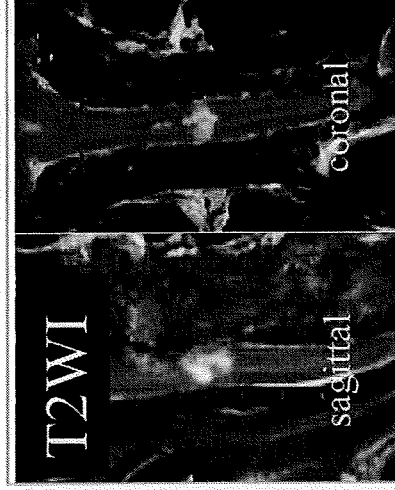
DTT



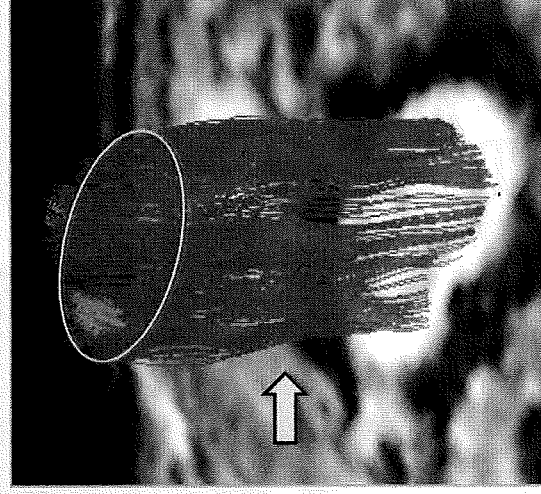
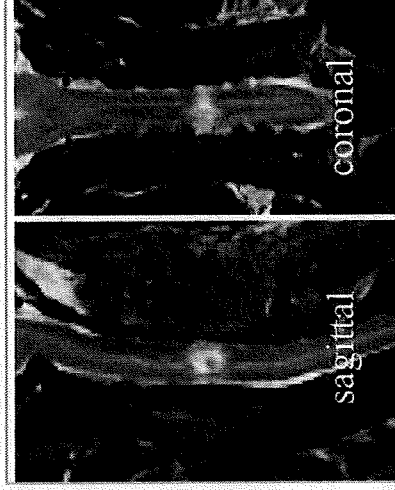
CST-specific DTT

DTT of the contused spinal cord in live animals

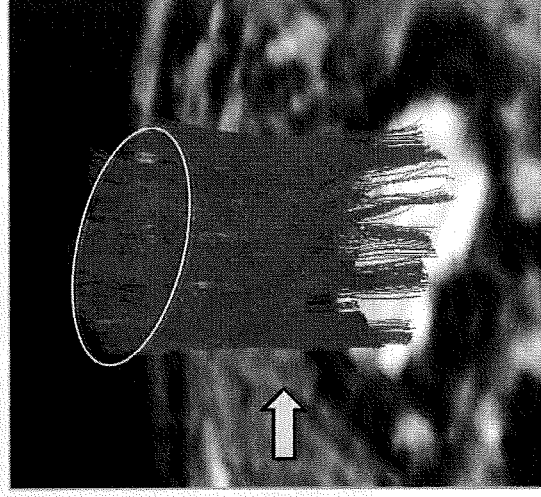
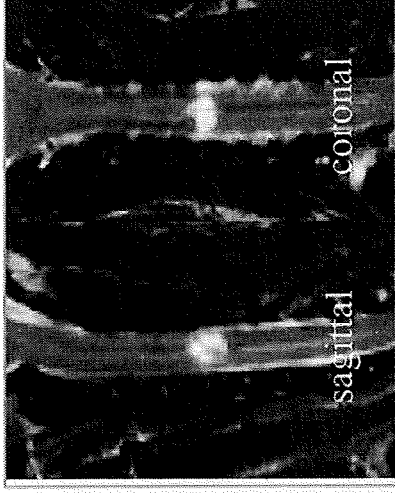
2 weeks



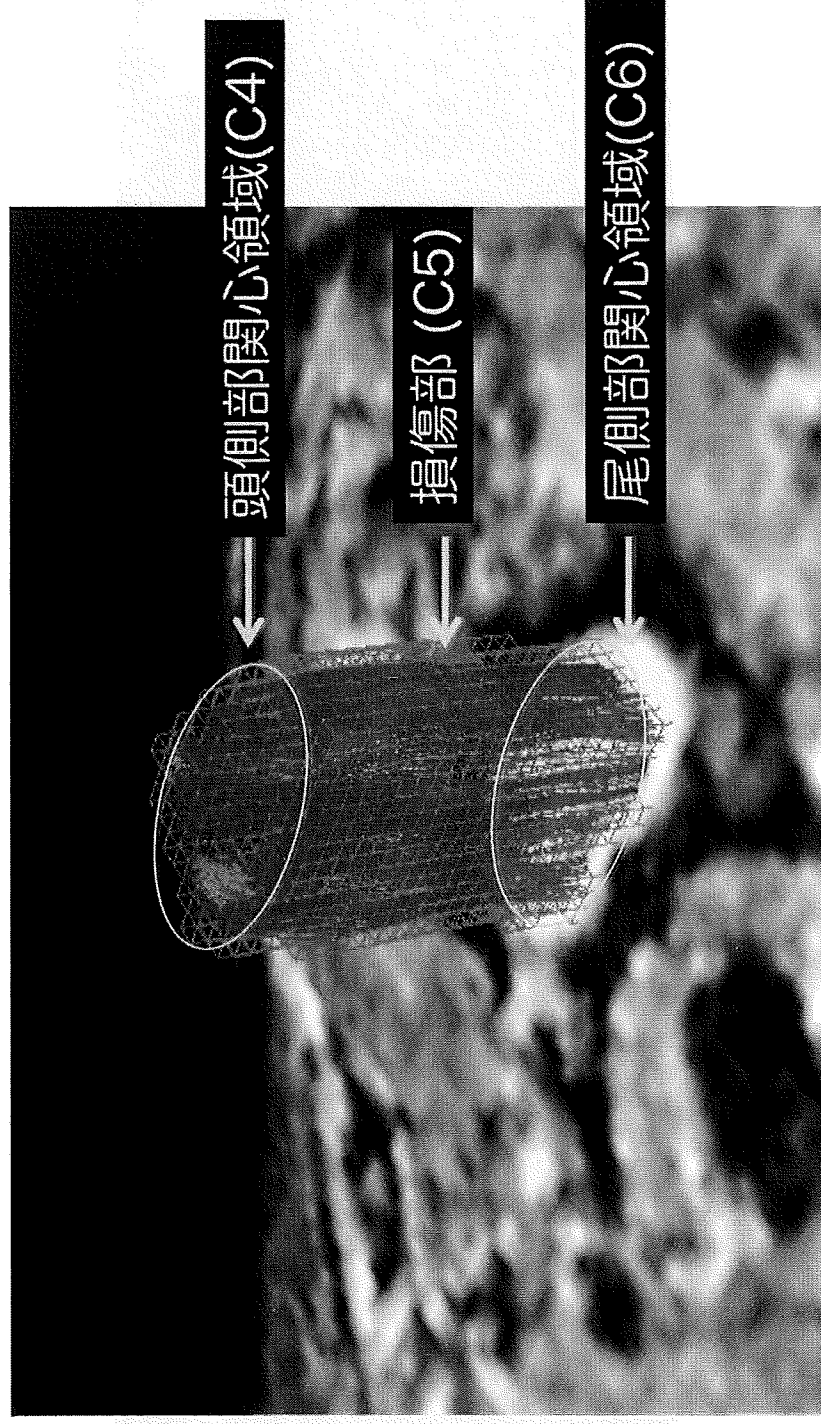
4 weeks



15 weeks



DTTの定量的評価



損傷部を挟む頭側と尾側の両方の関心領域を
通過するファイバーをspared fiberと定義した

Quantitative analysis of spared fibers after injury

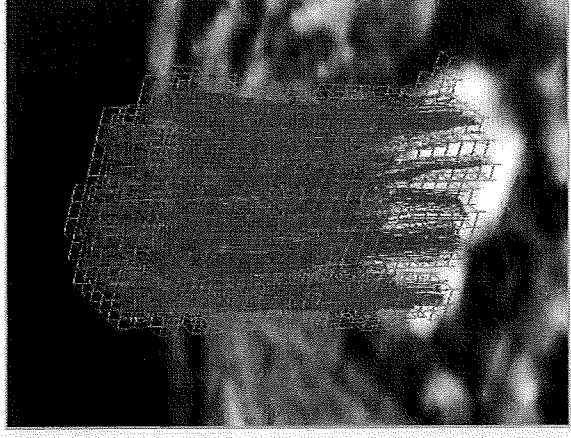
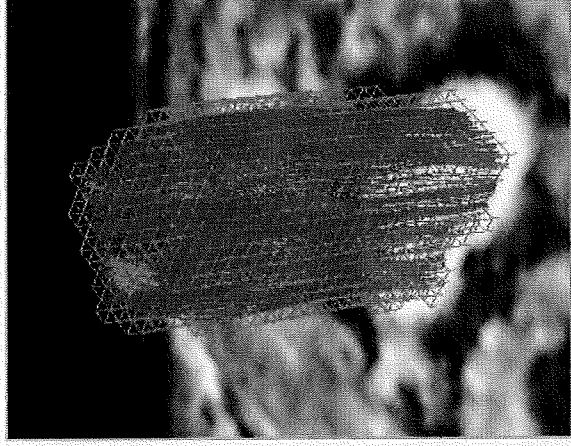
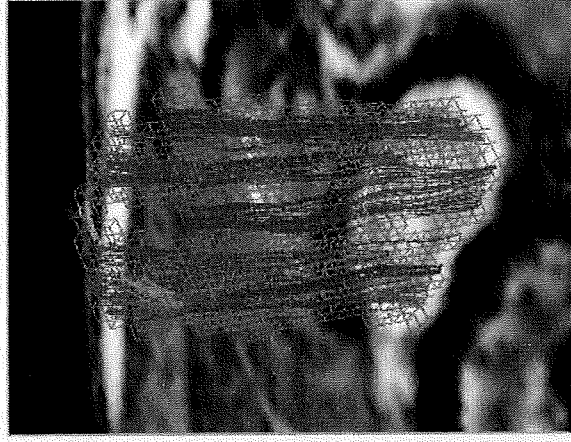
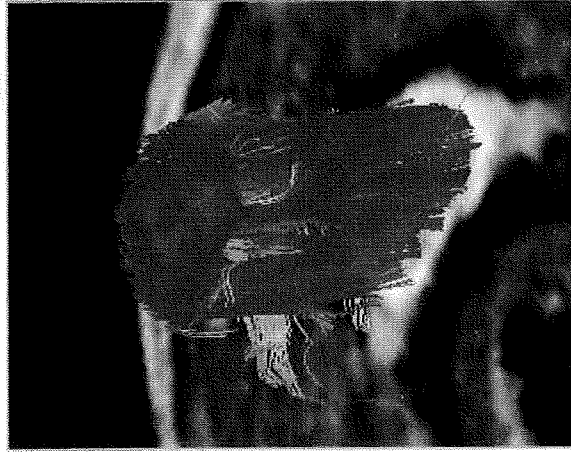
Pre-injury

Post-injury

2 weeks

4 weeks

15 weeks



spared fibers

2349

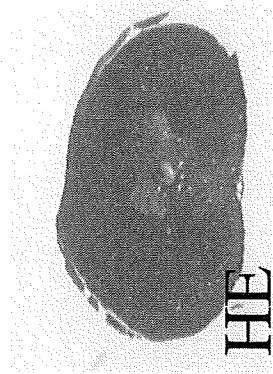
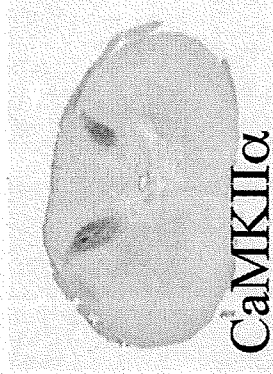
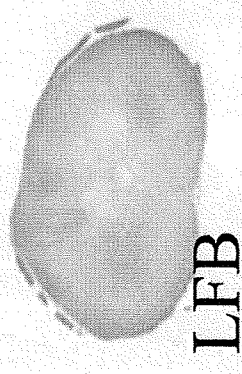
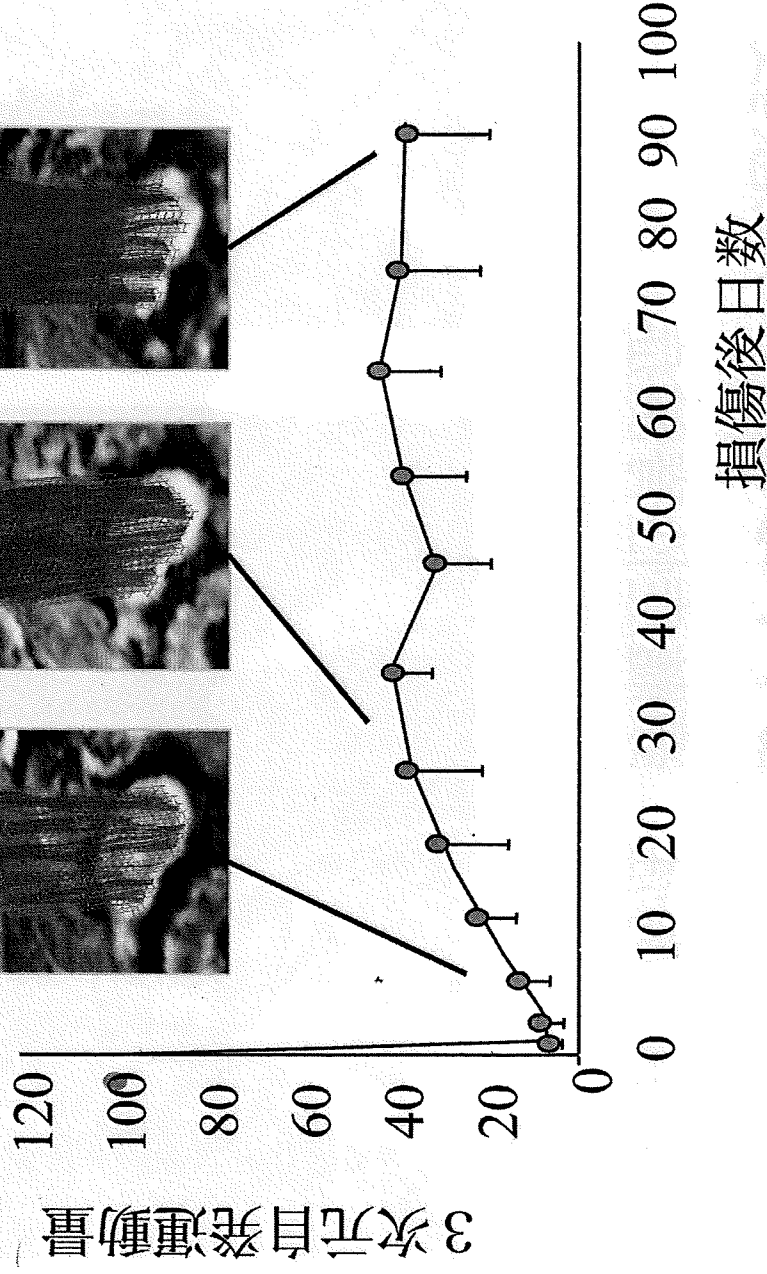
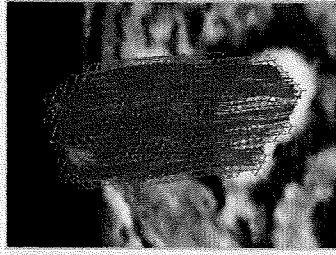
Spare fiber数と運動機能の相関

損傷脊髄の組織学的評価

Spared fiber数 221

679

694

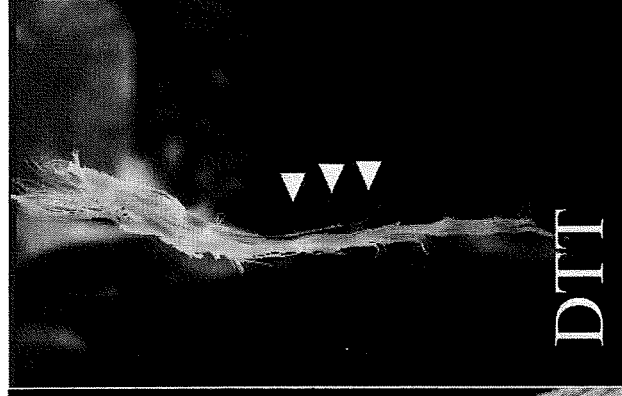
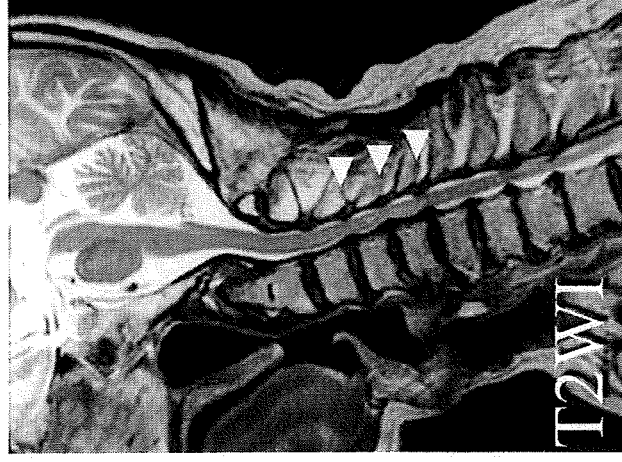


post-injury 13 weeks

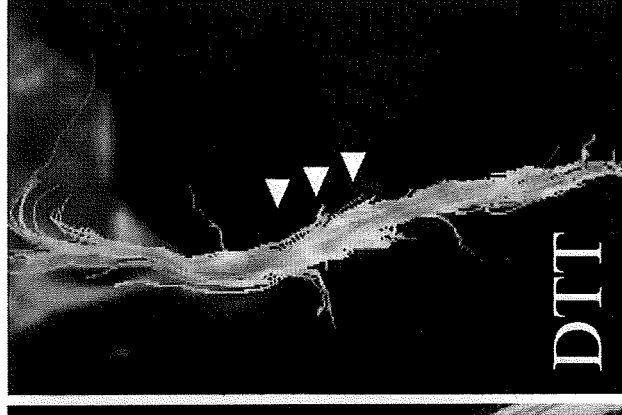
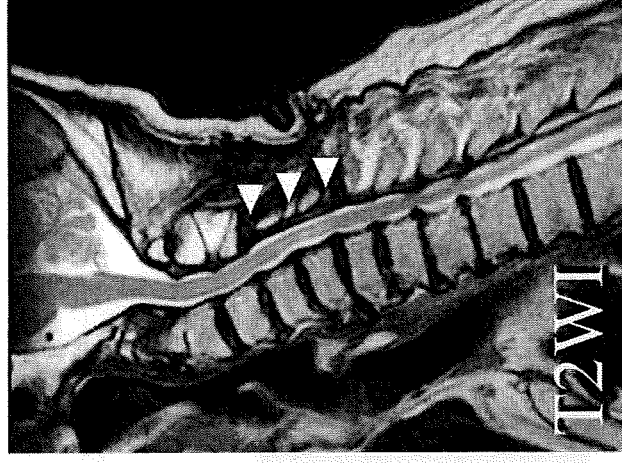
DTTの臨床的意義

68歳、男性 頸髄症性脊髄症

術前



術後6ヶ月

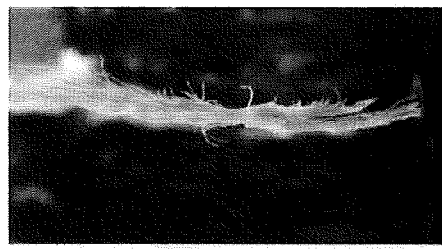
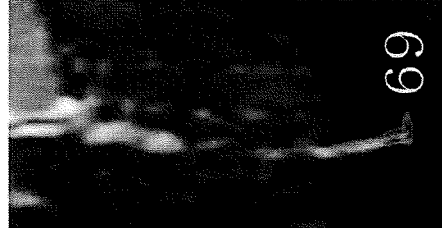
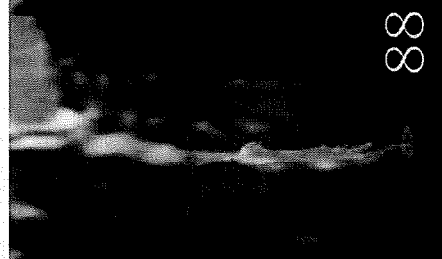
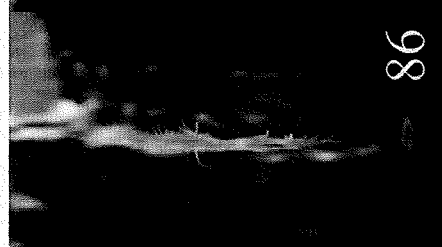
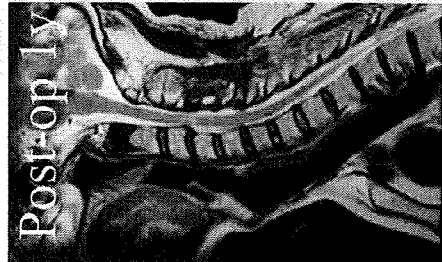
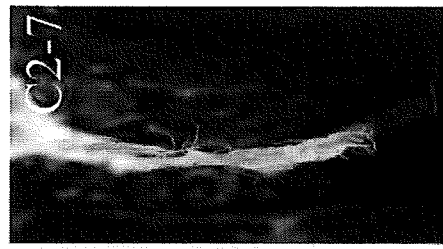
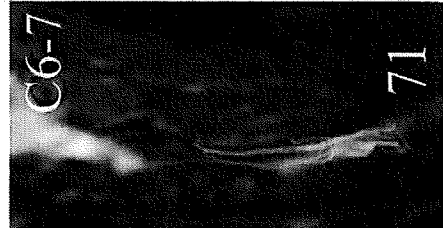
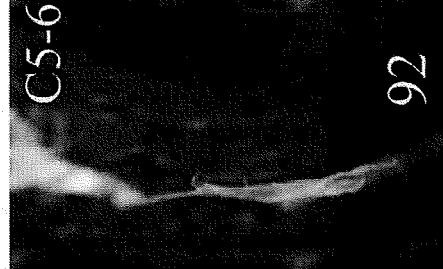
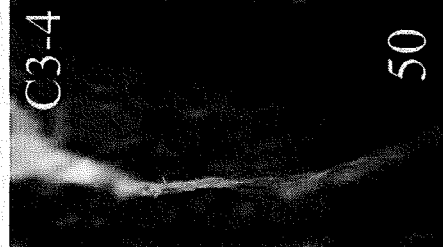


日整会頸髄症治療判定基準スコアー

9 / 17 満点

15 / 17 満点

65歳 男性 CSM



考察

基礎研究

- ・ サル脊髄半切後の投射路のDTTによる可視化に成功
- ・ サル圧挫脊髄損傷後の白質内DTT tract fiberと組織学的所見及び運動機能回復に相関あり

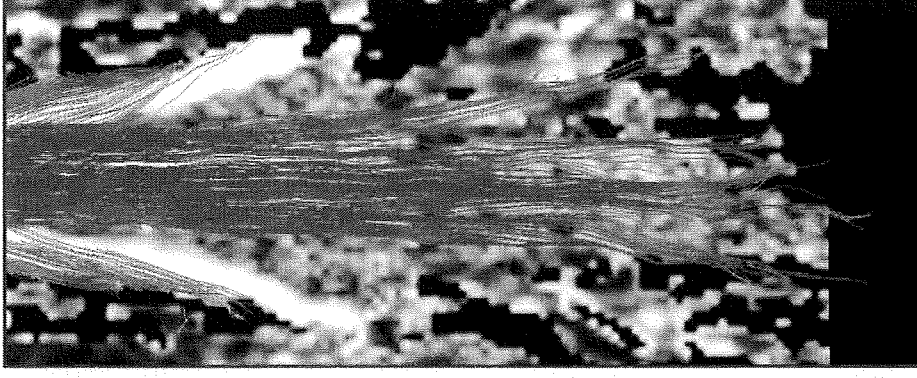
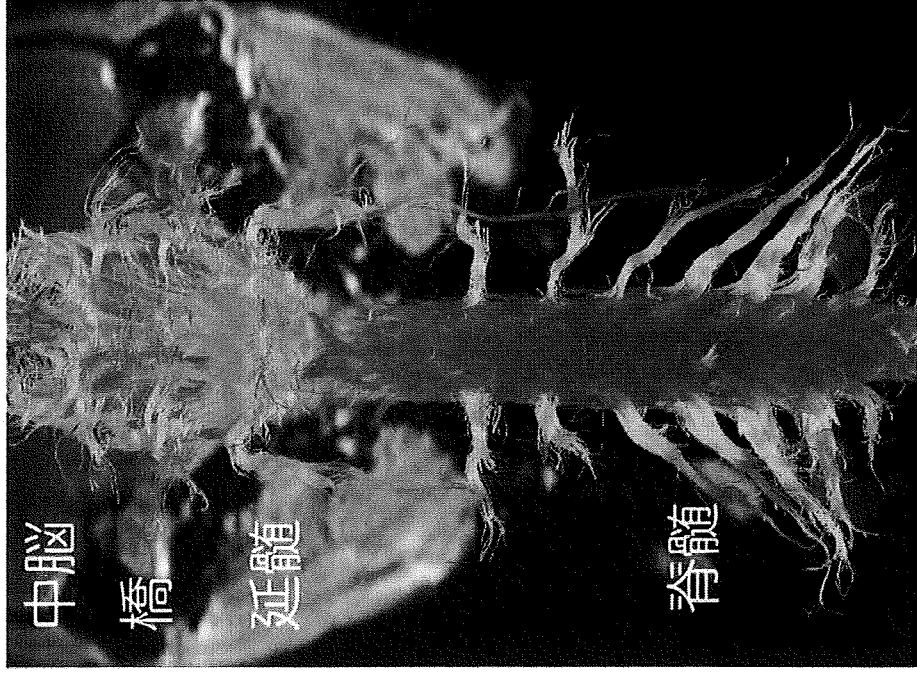
臨床研究

- ・ 脊椎脊髄疾患患者の投射路のDTTによる可視化

既に65人の脊椎脊髄疾患患者をエントリー済み

- ・ 術前神経症状とDTT tract fiberとの相関
- ・ 術後改善率とDTT tract fiberとの相関
- ・ 手術適応のタイミングの新たな指標

次世代DTTによるサル脊髄・馬尾の神経投射路の可視化



腰痛の診断、治療法に関する研究：

痛み・しびれの可視化技術の確立並びに、MRIを用いた脊髄投射路及び末梢神経

イメージング法の確立に関する研究

分担研究報告書

MRI を用いた痛みの可視化のための drug delivery system の開発

研究分担者 田畑泰彦 京都大学再生医科学研究所 教授

研究要旨：磁気共鳴イメージング(MRI)プローブの濃縮および血中安定性の向上を目的として、MRI プローブの Gd^{3+} イオンを水溶性高分子であるデキストランへ修飾することを試みた。 Gd^{3+} イオンと配位するキレート残基であるジエチレントリアミンペンタ酢酸(DTPA)を化学導入したデキストランと Gd^{3+} イオンとを混合することにより、 Gd^{3+} イオンをデキストランへ配位させた。原子吸光法により Gd^{3+} イオン配位 DTPA デキストランの合成を確認した。

- A. 研究目的
- 超高齢者社会を迎え、高齢者の介護予防や健康保持のために、運動器疾患への取り組みが重要な課題になってきた。なかでも腰痛や神経障害による身体活動性の低下、閉じこもりは要介護となる原因の一つであり、高齢者の腰痛や神経障害をきたす疾患の病態解明と早期診断技術の確立は急務といえる。しかし、従来の画像診断技術では神経の物理的な圧迫の描出はできるが、脊髄や馬尾の機能を反映する投射路や疼痛の原因である神経障害部位の炎症を可視化したり、椎体の運動を三次元的に評価したりすることはできなかった。そこで、本研究では MRI 拡散テンソル投射路撮影による神経投射

路の可視化、分子標的イメージングによる神経障害部位の炎症ならびに疼痛の可視化、functional MRI を用いた腰痛に対する脳内変化の可視化、3D-MRI を用いた腰椎変性疾患における腰椎の生体力学的解析を行い、高齢者の腰痛や神経障害をきたす疾患の早期診断、病態の解明、予後予測などを可能とする画像診断技術の確立を目指す。

神経障害部位の炎症ならびに疼痛の可視化や診断は、その病態を解明するための基礎研究の進歩に重要となるだけでなく、それが可能となれば、臨床におけるその必要性和意義はきわめて大きい。その実現のためには、疼痛の原因となる神経障害による炎症部位に特異的に発現する分子に注目し、同部位へのドラッグデリバリーシステム(DDS)を確立することが必要不可欠である。本研究の目的は、神経障害部位の炎症や疼痛に関与する特異分子に対する抗体を Gd^{3+} イオンなどの MRI プローブと組み合わせ、炎症・疼

痛部位への targeting を行い、炎症や痛み
の MRI による可視化を行うことである。
本研究では、MRI プローブを水溶性高分子へ修飾することを考えた。水溶性高分子を用いることで、MRI プローブの濃縮と血中安定性の向上が可能となる。その結果として、MRI プローブの可視化効果の増強が期待できる。

B. 研究方法

水溶性高分子としてすでに臨床応用されているデキストランを用いた。まず、MRI プローブである Gd^{3+} イオンを配位させるために、デキストランへのキレート残基の導入を行った。デキストラン（重量平均分子量：40,000）の脱水ジメチルスルホキシド溶液へ、反応触媒としてのジメチルアミノピジン、続いてキレート残基である DTPA 無水物を異なる量（デキストランのヒドロキシル基に対して 0.1 および 0.5 モル当量）加えた。この混合溶液を、室温、18 時間の条件で反応させ

ることで、デキストランのヒドロキシル基に対して DTPA を化学導入した。この反応溶液を水に対して 2 日間透析、凍結乾燥することにより DTPA 導入デキストランを得た。デキストランのヒドロキシル基に対する DTPA 導入率は、電気伝導度滴定により算出した。得られた DTPA 導入デキストランと異なる量の塩化ガドリニウム(Gd^{3+} イオン, DTPA に対して 0.5, 1.0, 3.0, 5.0, および 10.0 モル当量)とをモルホリノエタン硫酸(MES)緩衝液(pH 6.0)中で室温、3 時間の条件で混合した。この混合液を脱塩カラムにて精製、 Gd^{3+} イオン配位 DTPA デキストランを得た。デキストランへの Gd^{3+} イオン配位量は原子吸光法による Gd^{3+} イオンの測定により算出した。

C. 研究成果

デキストランへの DTPA 導入率は、加える DTPA 無水物の量によって変化した。デキストランのヒドロキシル基に対して

0.1 および 0.5 モル当量の DTPA を反応させた場合、DTPA 導入率はそれぞれ 5.0 ± 0.29 および 10.4 ± 0.40 モルパーセントであった。導入率 5.0 モルパーセントの DTPA 導入デキストランを用いた場合、その Gd^{3+} イオン配位量は加える Gd^{3+} イオン量の増加とともに増加し、DTPA に対して 1.0 モル当量以上の Gd^{3+} イオン量で一定となった。導入率 10.4 モルパーセントの DTPA 導入デキストランを用いた場合には、DTPA に対して 1.0 モル当量以上の Gd^{3+} を加えると沈殿が生じた。これは、 Gd^{3+} イオンによる DTPA 導入デキストランの分子間架橋が原因であると考えられる。

D. 考察

本研究では、水溶性高分子としてデキストランを選択した。デキストランは、代用血漿としてすでに臨床応用されている。また、デキストランは多数のヒドロキシル基をもつため、化学修飾が容易で

ある。今後、デキストランの分子量を変化させることによって、 Gd^{3+} イオンの配位量だけではなく、配位した Gd^{3+} イオンの体内動態をコントロールすることも可能となると考えられる。導入率 10.4 モルパーセントの DTPA 導入デキストランで 0.5 モル当量の Gd^{3+} イオンを加えた場合、デキストラン 1 分子へ Gd^{3+} イオンが 43.5 分子、配位、濃縮されたものを得ることができた。今後は、この Gd^{3+} イオン配位 DTPA 導入デキストランへ神経障害部位の炎症や疼痛に関与する物質に対する抗体を修飾する予定である (図 1)。デキストランを用いることにより抗体の修飾量を変化させることも可能であり、その修飾条件の最適化により神経障害部位の炎症や疼痛の可視化効率を増強させることが可能となるであろう。

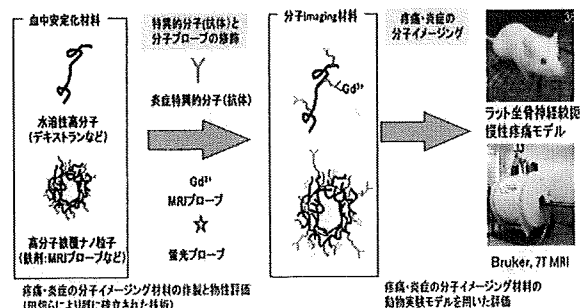


図 1

E. 結論

水溶性高分子のデキストランを用いて MRI プローブの Gd^{3+} イオンを濃縮することができた。今後は、この DDS 技術を基盤として抗体の修飾方法についても検討する予定である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

腰痛の診断、治療法に関する研究：

痛み・しびれの可視化技術の確立並びに、MRIを用いた脊髄投射路及び末梢神経

イメージング法の確立に関する研究

分担研究報告書

仮想腰痛イメージングによる脳活動に関する研究

牛田享宏 愛知医科大学学際的痛みセンター 教授

研究要旨：慢性腰痛は局所だけでなく、脳における痛みの経験の存在が症状増悪に関与していることが考えられる。そこで、腰痛をもつスポーツ選手を対象として、腰痛が引き起こされている事を想起させる写真を提示し、その際に活動する脳部位について functional MRI 技術を用いて調査した。その結果、仮想腰痛タスクを視認した腰痛群では痛みの経験や不快感ならびに健常者とは異なるパターンの脳活動が検出された。このことは通常困っていない程度の腰痛をもつ程度でも痛み経験は脳内で再現されやすくなっていることが考えられた。

A. 研究目的

腰痛についての研究はこれまで局所の病態やそれに伴う疼痛発生メカニズムに主眼がおかれてきた。しかし、慢性腰痛においては局所の病態だけでは説明がつかないことも多く、脊髄・脳における痛覚伝達回路に引き起こされ

た歪みが慢性的に痛みを起こす要因になっているものと考えられている。その歪みの一因には、心理学的機序の関与が知られており、患者に記憶された痛みや繰り返す疼痛行動がADLを低下させ。さらに痛みを増悪させるという悪循環の要因になっていると考えられる。一方、

functional MRI(以下 fMRI)は脳における神経活動部位を同定する方法であり近年広く行われている。

今回の研究では、慢性腰痛患者に「痛みのためとりたくない動作」の動画を視認させることで腰痛を仮想体験させ、慢性腰痛の神経心理学的な因子の関与を明らかにしたい。

B. 研究方法

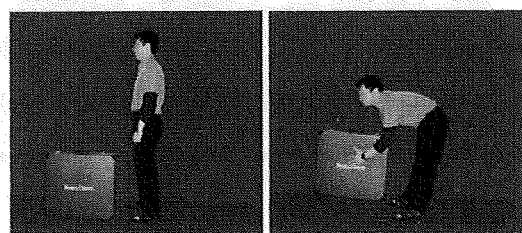
本研究は腰痛を想起する写真と想起しない写真を交互にスクリーンに投影し、被験者は投影された映像をMRI 撮像装置の中で写真を視認しつつ脳の撮像を行うものである。

対象対象は腰痛のあるスポーツ選手(腰痛群:5名 19~22歳)、腰痛のないスポーツ選手(コントロール群:5名 19~24歳)であり、いずれも手術療法の経験はない。腰痛群はRoland Morris Disability Questionersにおいて0~9点(平均3

点)、Oswestry 活動障害インデックスにおいて12~24%(平均 18)%であった。また最近1週間の痛みの頻度は、たまに痛い(4名)、よく痛くなる(1名)であった。一方コントロール群はMorris Disability Questioners、Oswestry 活動障害インデックスのいずれも0点であった。

① fMRI の撮像方法と条件

全脳をGE社製SIGNA 3T, TR 3000mS, EPI法にて撮像を行った。



顔ぼかし写真を用いた仮想腰痛イメージタスク

② 関連脳 fMRI のデータの解析

得られた fMRI のデータを分析用コンピュータ上で動作する解析用ソフトウェア:SPM2で標準脳に変換して、脳のど