

## 論文審査の結果の要旨

氏名：山 崎 文 恵

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Structure and Size-selective Permeability of the Synovial Membrane of the Temporomandibular Joint of the Mouse Measured by MR Imaging at 7T

（7 T MRI を用いたマウス顎関節構造と滑膜における分子量選択的な透過性の解析）

審査委員：（主査） 教授 金田 隆

（副査） 教授 久山 佳代

教授 近藤 壽郎

近年、顎関節内障 (internal derangement: ID) や変形性顎関節症 (osteoarthritis: OA) の滑膜では、毛細血管の増生や充血、炎症性細胞浸潤といった関節炎症状が認められており、炎症病態の形成メカニズムを明らかにすることは有意義である。ID 患者の滑液解析や、患者から採取した滑膜細胞を用いた滑膜炎モデルにおける解析などの分子生物学的な研究により、いくつか顎関節の病態関連因子が報告されているが、実験動物を用いた多くの形態学的研究は組織切片による解析が主であり、断片的に病態を評価するため、同一個体における経時的な変化を追跡し、観察することは困難である。顎関節疾患における組織の変性や進行程度が様々であることから、これらの病態解明には経時的な観察が必要であると考えられる。

顎関節疾患の臨床的な画像検査法として、MRI (magnetic resonance imaging) 検査が頻用されている。MRI は関節周囲の軟組織や関節円板の位置が比較的鮮明に描出されるため、病態評価に有用であるとされている。また、ID や OA 患者の MRI 所見として、比較的高頻度に認められる joint effusion は、顎関節の炎症病態と関連性があるとされ、また、関節痛を有する顎関節において、造影 MRI を撮像した場合、円板後部組織の著しい信号強度増加が認められることから、炎症との相関関係が示唆されている。筆者は、実験動物を用いた顎関節の形態学的研究に MRI を応用し、生存下で構造解析をおこなった、さらに顎関節造影 MRI をおこない、今後の炎症病態変化の基準となりうる正常マウス顎関節滑膜の透過性について解析し、以下の結果を得た。

1) 7T 高磁場 MRI を用いてマウス顎関節を撮像した結果、 $T_1$  強調 MRI 画像より下顎頭、側頭骨は低信号で示された。下顎頭と側頭骨の間には関節円板が中信号で示され、それを囲むように滑液および軟骨と思われる高信号領域が認められた。矢状断像において関節円板の前方肥厚部、中央狭窄部、後方肥厚部はヒト同様にマウスにおいても確認できた。 $T_2$  強調像では水分を多く含む滑液および軟骨が高信号で示された。今回は、これら MRI 画像所見をヘマトキシリン-エオジン染色を施したマウス顎関節組織切片と比較した。下顎頭の形態、関節円板の位置および形態は MRI においても確認できた。

2) 分子量の異なる 4 種類の造影剤を静脈内へ投与した結果、Gd-DTPA および CH<sub>3</sub>-DTPA-Gd において明らかな円板周囲の造影効果を認め、円板の位置と形態が明瞭になった。しかし Gd-polylysine、Gd-albumin においては円板周囲に造影効果は認められなかった。

3) マウス顎関節 Dynamic 造影 MRI 撮像より得た時間-信号強度曲線において Gd-DTPA および CH<sub>3</sub>-DTPA-Gd 投与後、動静脈では速やかに信号強度が上昇した。顎関節においては緩やかな上昇を認め、約 5 分でプラトーとなった。筋肉においては顎関節よりも緩やかな上昇を認め、脳において信号強度変化は認められなかった。時間-信号強度曲線より造影剤の流入速度を解析したところ、Gd-DTPA では  $0.76 \pm 0.22 \text{ min}^{-1}$  (n = 4) であり CH<sub>3</sub>-DTPA-Gd では  $0.63 \pm 0.09 \text{ min}^{-1}$  (n = 3) であり、2 群間に有意差は認められなかった。Gd-polylysine、Gd-albumin においては顎関節の信号強度変化は認められなかった。

本論文は、7T 高磁場 MRI を用いることにより、生存下でマウス顎関節の構造観察を可能とした。また、4 種類の異なる分子量を有する造影剤を用いた造影 MRI の検討から、滑膜透過性は分子量選択性を有することを示した。

本研究の成果により、動物を用いた顎関節の形態学的研究において、長径 3 mm、短径 0.5 mm と極めて小さいマウス顎関節を生存下で観察することが可能となった。よって今後、経時的な病態変化を同一個体で追跡し、観察することが可能となる。さらに、MRI を用いた生体内での滑膜透過性の解析は、非常に

新規性があると考えられる。本手法を用いる事で、過去の報告と併せた、新しい観点からの病態解明に貢献できると考えられ、よって本論文の著者は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年12月18日