

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	富 田 雄 亮
論文審査担当者 主 査 整形外科 中 村 雅 也 解剖学 久保田 義 顕 内科学 中 原 仁 放射線医学 陣 崎 雅 弘 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：久保田 義顕 試問日：2025年 7月 9日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Cerebrospinal Fluid Dynamics Analysis Using Time-Spatial Labeling Inversion Pulse (Time-SLIP) Magnetic Resonance Imaging in Mice (Time-SLIP MRIを使用したマウスの脳脊髄液動態評価)				
思春期特発性側弯症の発症メカニズムとして脳脊髄液動態異常が一つのトピックとなっているが、小動物における髄液動態の評価法は未確立である。本研究ではTime Spatial Labeling Inversion Pulse Magnetic Resonance Imaging (Time SLIP MRI) を使用しマウスの髄液動態評価を行い、その有用性・再現性を確認し、今後小動物における有用な髄液動態評価ツールになる可能性を示した。 審査では髄液動態異常がなぜ側弯変形を引き起こすのか問われた。髄液動態異常が側弯症の結果なのか原因なのかについては未だわかっていないが、運動性繊毛のマスター遺伝子であるPTK7を欠失変異させたゼブラフィッシュは遅発性の側弯変形を来すことが知られており、繊毛の機能回復によって側弯が改善されることが知られていると回答された。繊毛は細胞外液(髄液)の流れを調整し、細胞平面極性を司る役割がある。この細胞内平面極性の乱れによって側弯が生じる可能性があるかと回答された。本研究の最終的な目標は何であるか問われた。PTK7をノックアウトさせたマウスにおいて病理学的に繊毛の形成不全を確認し、その個体において髄液動態異常があることをTime SLIP MRIで確認することで、魚類だけでなく齧歯類についてもPTK7の変異が側弯の原因になることを証明することと回答された。本研究のStir Distanceは2次元の概念だが、Time SLIP MRIにおいて3次元の髄液動態評価を行うことが可能であるかについて問われた。血液の循環動態については3次元での撮影技術が先行して存在しており、今後髄液への応用が期待されていると回答された。Time SLIP MRIを用いて、グリンパティックシステムや髄膜リンパ管などの髄液移動が可視化出来れば認知や神経変性、アルツハイマー病の病態解明に役立つのではと問われた。マウスだけでなくヒトにおいてもTime SLIP法を用いてグリンパティックシステムや髄膜リンパ管におけるneurofluidを可視化するのは、時間的及び空間的分解能の観点から困難と考えられており、現時点で報告はないと回答された。現時点ではガドリニウム造影剤を使用した報告や非侵襲的なarterial spin labeling MRIによる報告が存在すると回答された。Time SLIP MRIは撮影時間が5-6秒だが、IRパルスをつなげることによってさらに長時間の撮影が可能であるのか問われた。理論的には可能であるが現在は実用されていないと回答された。また近年IRパルスを4箇所同時にラベリングするTime SLIP Multi-Tag法が実用化され始めており、より広範囲にわたる髄液移動の可視化が可能になったと回答された。 以上、本研究には今後検討すべき課題は残るものの、マウスなどの小動物においてTime SLIP法を用いて髄液動態評価を行なった初めての研究であり、再現性高く髄液動態異常を検出可能である事が示され、今後有用な評価ツールになりうる可能性が示された点について有意義な研究であると評価された。				