要　　　　　約

報告番号	甲 ㊚ 第　　　　　　号	氏　名	富　田　雄　亮

主 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）

（内容の要旨）

脳脊髄液は、脳や脊髄を保護し、栄養素の代謝を行う、無色透明な液体である。脳脊髄液動態の異常は特発性水頭症や思春期特発性側弯症など様々な病態を引き起こすことが知られているが、その根本的なメカニズムは不明である。その原因の一つとして小動物の脳脊髄液動態評価システムが確立されていないことが挙げられる。

2008年にYamadaらはTime Spatial Labeling Inversion pulse（Time-SLIP）MRIを使用し、ヒトの脳脊髄液動態を評価した。Time-SLIP MRIは髄液そのものをradio frequency pulseでラベリングするため、従来の造影剤を使用した撮影方法と比較し、非侵襲的かつ生理的な髄液動態評価法である。Time-SLIP法による髄液のラベリングは、まずnon-selective IR pulseによって背景信号を抑制し、次に任意の場所の髄液のみをラベリングする。時間をおいて撮像するとラベリングされた髄液が、抑制された背景信号部分に流れ込むことでコントラストがついて、髄液動態の描出が可能となる。そこで本研究の目的は、Time-SLIP MRIを使用し、マウスの脳脊髄液動態評価法を確立することである。

閉塞性髄液動態異常をきたす可能性の高い後縦靭帯骨化症のモデルマウスであるTiptoe Walking Yoshimura（TWY）マウスと健常マウスにおいてTime-SLIP MRIを撮影し解析を行った。マウスの第4脳室における単一時間内の矢状面方向への髄液攪拌距離をStir Distanceと定義し、3名の計測者が撮影した30匹（TWY群 12週齢 10匹、17週齢 10匹 コントロール群12週齢 5匹、17週齢 5匹）のStir Distanceを測定し、各群のStir Distanceのmean±SDおよび3名の計測者における相関係数（ICC）を算出した。また10匹のTWYマウスでは脊柱管狭窄率とStir distanceの相関係数を算出し、狭窄率と髄液動態異常の関連性を検証した。

TWY群のStir Distanceのmean±SD は各計測者で12週齢1.18±0.17, 1.18±0.13, 1.20±0.16mmであり17週齢では1.18±0.23, 1.17±0.22, 1.18±0.33mmであった。Control群は12週齢 1.80±0.13, 1.76±0.12, 1.69±0.20mm、17週齢1.57±0.12, 1.56±0.09, 1.68±0.09mmでありいずれもTWY群でStir Distanceは有意に低かった。またICCは検者内、検者間とも0.96より高く非常に再現性の高い結果であった。

さらに10匹のTWYマウスの脊柱管狭窄率とStir Distanceの相関係数は各計測者で-0.80, -0.84, -0.83と有意に負の相関を認めた（p=0.02, 0.01, 0.02）。

本研究では、我々の仮説のとおり、TWYマウスが健常マウスとは異なる髄液動態を示すことが確認された。また、Time-SLIP法を用いることで、ヒトだけでなくマウスにおいても再現性のある髄液動態の評価が可能であることが示唆された。

さらに、Time-SLIP法を用いた脳脊髄液動態の研究報告はこれまでになく、本手法はマウスをはじめとする小動物のライブイメージングにおいて有用なツールとなり得る。今後、Time-SLIP法の適用範囲を広げることで、様々な脊髄疾患の病態生理を解明するうえで重要な役割を担う可能性が示唆された。