

Title	前臨床用7T-MRIによるUDCA投与大腸炎モデルマウスにおける経時的病態評価
Author(s)	
Citation	令和5（2023）年度学部学生による自主研究奨励事業研究成果報告書．2024
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/95168">https://hdl.handle.net/11094/95168</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 令和5年度大阪大学未来基金「学部学生による自主研究奨励事業」研究成果報告書

ふりがな 氏名	よしかわ みどり 吉川 緑	学部 学科	医学部保健学科	学年	3年
ふりがな 共同 研究者氏名		学部 学科		学年	年 年 年
アドバイザー教員 氏名	齋藤 茂芳・鎌田 佳宏	所属	医学系研究科保健学専攻 生体物理工学講座		
研究課題名	前臨床用 7T-MRI による UDCA 投与大腸炎モデルマウスにおける経時的病態評価				
研究成果の概要	研究目的、研究計画、研究方法、研究経過、研究成果等について記述すること。必要に応じて用紙を追加してもよい。(先行する研究を引用する場合は、「阪大生のためのアカデミックライティング入門」に従い、盗作剽窃にならないように引用部分を明示し文末に参考文献リストをつけること。)				
<p>1. 背景</p> <p>潰瘍性大腸炎は大腸の粘膜に潰瘍などができる原因不明の炎症性疾患である。デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を用いた潰瘍性大腸炎モデルが用いられており<sup>[1]</sup>、ウルソデオキシコール酸(UDCA)の投与はこの病態を改善すると言われている<sup>[2]</sup>。</p> <p>2. 目的</p> <p>本研究では、DSS 投与潰瘍性大腸炎モデルマウスに対して UDCA 投与群と UDCA 未投与群の病態変化を経時的に比較した。10 日間にわたって体重変化を計測したほか、前臨床用 7T-MRI を用いて、UDCA 投与群と UDCA 非投与群の直腸の MRI 撮影を行った。投与前、投与後 3 日目、5 日目、8 日目における直腸の各 MRI 定量値の算出を行い、病態の進行を評価した。</p> <p>3. 方法</p> <p>[使用機器、動物]</p> <p>実験は Bruker 社製水平型 7 T-MRI を用いて行った。動物は C57BL/6JmsSlc マウス 7 週齢オス 16 匹として 1%の DSS (MP Biomedicals) を自由引水させて DSS 投与モデルの作成を行い、うち 8 匹には 500mg/kg/日の UDCA を毎日経口投与した。マウスはイソフルラン麻酔下で撮影を行い、体温管理は循環高温水槽により行った。呼吸モニターを用いて呼吸数を観察し、マウスの生理状態の維持を行った。</p> <p>[撮影条件]</p> <p>撮影は軸位断で行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T<sub>2</sub> 強調画像</li> </ul> <p>病態観察のため、T<sub>2</sub> 強調画像を取得した。Repetition Time(TR)を 2500ms、Echo Time(TE)を 33ms に設定した。分解能は 125×125μm で撮影時間は 5 分 20 秒とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T<sub>1</sub> -map</li> </ul> <p>各定量値検出のため、T<sub>1</sub> -map を取得した。TR を 100, 200, 400, 800, 1600, 5500ms、TE を 16ms</p>					

に設定した。分解能は  $250 \times 250 \mu\text{m}$  で撮影時間は 6 分 04 秒とした。

#### ・ $T_2$ -map

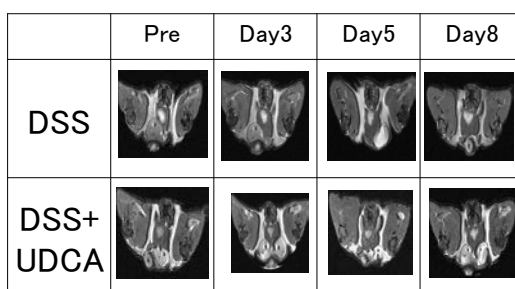
各定量値検出のため、 $T_2$  -map を取得した。TR を 3000ms、TE を  $= 10 - 120 \text{ ms}$  (step = 10 ms) に設定した。分解能は  $250 \times 250 \mu\text{m}$  で撮影時間は 6 分 24 秒とした。

#### 4. 結果

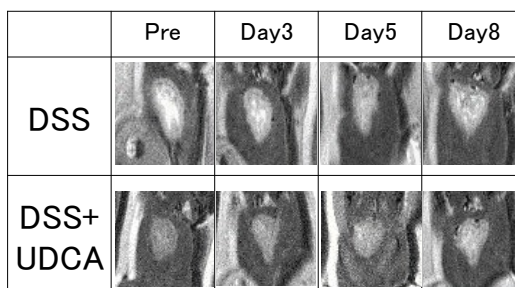
マウスの体重は、DSS のみを投与した UDCA 未投与群内では初日と 9 日目 ( $p < 0.001$ )、初日と 10 日目 ( $p < 0.0001$ ) で有意に減少し、DSS に加えて UDCA を投与した UDCA 投与群では有意な変化は見られなかった。UDCA 未投与群と UDCA 投与群の体重を比較すると、8 日目 ( $p < 0.1$ )、9 日目 ( $p < 0.1$ )、10 日目 ( $p < 0.1$ ) で DSS のみを投与した群の方が有意に減少していた。

$T_2$  強調画像は下の画像に示すような経時的な変化が見られた。

#### $T_2$ WI 経時的変化

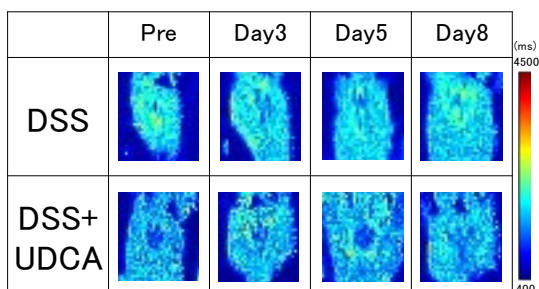


#### $T_2$ WI 経時的変化(拡大像)



$T_1$  -map は下の画像に示すような経時的な変化が見られた。

#### $T_1$ -map 経時的変化



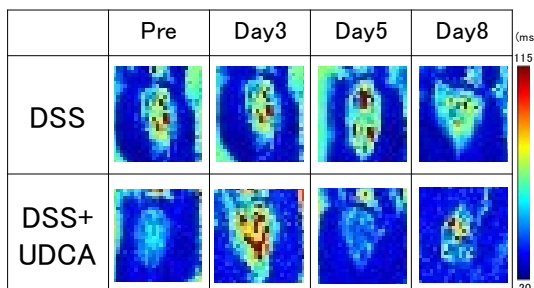
UDCA 未投与群マウスの  $T_1$  値は投与前 ( $1785.2 \pm 218.8 \text{ ms}$ ) と投与 8 日目 ( $2079.8 \pm 77.2 \text{ ms}$ ) ( $p < 0.05$ )、投与 3 日目 ( $1733.0 \pm 187.3 \text{ ms}$ ) と投与 8 日目 ( $p < 0.01$ )、投与 5 日目 ( $1572.3 \pm 184.2 \text{ ms}$ ) と投与 8 日目 ( $p < 0.001$ ) で有意に延長した。UDCA 投与群では有意な変化はなかつ

た。

UDCA 投与群の投与 8 日目の  $T_1$  値 ( $1677.7 \pm 187.0$  ms) と UDCA 未投与群の投与 8 日目の  $T_1$  値は有意に延長した ( $p < 0.001$ )。

$T_2$ -map は下の画像に示すような経時的な変化が見られた。

$T_2$ -map 経時的変化



UDCA 未投与群マウスの  $T_2$  値は投与前 ( $55.3 \pm 11.5$  ms) と投与 8 日目 ( $68.9 \pm 5.6$  ms) ( $p < 0.05$ )、投与 3 日目 ( $51.6 \pm 9.1$  ms) と投与 8 日目 ( $p < 0.05$ ) で有意に延長した。UDCA 投与群では有意な変化はなかった。

UDCA 投与群の投与 8 日目の  $T_2$  値 ( $68.9 \pm 5.6$  ms) と UDCA 未投与群の投与 8 日目の  $T_2$  値も有意に延長した ( $p < 0.01$ )。

## 5. 考察

UDCA 未投与群では  $T_1$  値、 $T_2$  値が有意に延長し、UDCA 投与群では  $T_1$  値、 $T_2$  値ともに有意な変化はなく、UDCA 未投与群と UDCA 投与群を比較すると、 $T_1$  値、 $T_2$  値ともに投与 8 日目で UDCA 未投与群が有意に延長した値が得られた。

先行研究<sup>[3]</sup>では  $T_2$  値の延長は浮腫の存在を示し、造影剤を使った場合の  $T_1$  値が炎症の有無に関係することを述べている。浮腫が起こると水を多く含むようになることが関係して今回の造影を行っていない  $T_1$  値も延長したと考えられる一方、造影していない  $T_1$  値も炎症の有無に関係した値をとると考えられる。

このことから、本研究では、UDCA 未投与群は  $T_2$  値の延長によって腸壁で浮腫が起こったことがわかったため潰瘍性大腸炎の発生を定量的に推測することができ、UDCA 投与群では潰瘍性大腸炎が発生しなかったことを推測できる。よって、UDCA の投与によって潰瘍性大腸炎の重症化が抑えられたことを経時的に評価することができた。

## 6. 結語

MRI を用いることで同一個体の直腸壁の経時的観察が可能であり、さらに直腸壁における  $T_1$  値、 $T_2$  値の延長が観察できた。UDCA を投与することで  $T_1$ 、 $T_2$  値の延長が抑制され、UDCA の効果が定量的に確認された。

## 7. 参考文献

[1] Anna E. Larsson et al. Lippincott Williams & Wilkins 2006;12:478 – 485

[2] Henri Duboc et.al. Gut 62(4), 2012.

[3] Larsson AE et.al. Dis. 2006 Jun;12(6):478-85