

【14】

氏 名（本籍）	山 口 雅 之（茨 城 県）		
学 位 の 種 類	博 士（医 学）		
学 位 記 番 号	博 甲 第 4154 号		
学位授与年月日	平成 18 年 7 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	磁気共鳴分光法および磁気共鳴画像法による造精機能評価に関する基礎的検討		
主 査	筑波大学教授	医学博士	松 村 明
副 査	筑波大学教授	医学博士	赤 座 英 之
副 査	筑波大学教授	理学博士	岡 村 直 道
副 査	筑波大学講師	博士（医学）	河 合 弘 二

論文の内容の要旨

（目的）

磁気共鳴分光法（magnetic resonance spectroscopy；MRS）及び磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging；MRI）を用いて、非侵襲的な生体内測定による造精機能評価法の確立を目指し、実験動物を対象に試行的研究を行う。第一に、*in vivo* ^1H MRS にて、精巣が含有する低分子量代謝物信号の検出能向上を目指す。第二に、精巣の高分解能 MRI 測定を行い、微細構造の描出を試みる。第三に、精巣の *in vivo* ^1H MRS で得られる低分子量代謝物の信号が造精機能の指標となりうるかどうか検討する。

（対象と方法）

測定には、静磁場強度 4.7 Tesla 装置に接続した分光計を用いた。自家製のボリューム・コイルおよび精巣測定専用のクアドラチャータコイルにてラジオ波送信、信号受信を行った。Wistar 種雄ラットに全身吸入麻酔を施し測定を行った。*In vivo* ^1H MRS 測定には、短エコー時間 stimulated echo acquisition mode (STEAM) 法を用いた。また、脂肪信号を抑制したスペクトルを得るために、STEAM 法に反転回復法 (short TI inversion recovery；STIR) を併用した。高分解能 MRI（面内分解能 66 μm ）は、スピン・エコー法およびグラジエント・エコー法で得られた。正常精巣の他に、虚血精巣及び慢性的な造精障害に陥った精巣を測定対象とした。低濃度グリセロールの精巣内注入およびジエチルスチルベストロール (diethylstilbestrol；DES) の全身投与により慢性的な造精障害モデル動物を作製した。グリセロール投与により慢性的な造精障害に陥った精巣の *in vivo* ^1H MRS 測定を行い、代謝物の信号強度変化について検討した。測定後、摘出精巣を病理組織学的に解析し、Johnsen score を用いて造精障害の重症度を判定した。代謝物信号強度と Johnsen score との間の相関を評価した。

（結果）

①ラット精巣にて高感度 *in vivo* ^1H MRS 測定に成功した。精巣では、脂肪信号の混入が著明で、低分子量代謝物の信号検出の妨げとなっていたが、STIR 法を併用した脂肪信号抑制に成功し、さらに代謝物信号の検出能が向上した。その結果、正常例では、クレアチン、コリン、グリシン、グルタミン酸の信号が検出された。虚血精巣では乳酸の信号検出に成功した。②次に、高分解能 *in vivo* MRI では、 T_2 強調画像にて精

巢内部に多数の管状構造が描出された。摘出精巢の *ex vivo* MRI 所見や病理組織標本との対比から、この管状構造は精細管と考えられた。また、精巢内部で微小血管の描出にも成功した。発症早期の虚血精巢では、 T_2^* 強調画像上、血管に沿った強い低信号陰影が現れ、静脈内に存在する非酸化ヘモグロビンによる信号変化と考えられた。虚血発症一日後では、 T_2 強調画像および T_2^* 強調画像にて精細管陰影は消失し、精巢は均一な高信号を呈した。これは梗塞によって生じた精細管の壊死および間質浮腫を反映していると考えられた。慢性的な造精障害に陥った精巢では、MRI 上、径の縮小した精細管が観察された。③慢性的な造精障害に陥った精巢では、 ^1H MRS 上クレアチン、コリン、グリシン、グルタミン酸の信号強度がコントロールと比べ有意に低下していた。Johnsen score とクレアチン、コリンの信号強度との間には、強い相関関係(各々、相関係数 0.85, 0.80) が認められた。

(考察)

① 4.7 Tesla という高い静磁場強度と短エコー時間 STEAM による測定が、 ^1H MRS の信号感度上昇に寄与している。スペクトル上に認められた脂肪信号の由来は精巢内部にあると考えられ、低分子量代謝物の信号検出能改善のために STIR 法を併用した脂肪信号抑制は必須である。今回、精巢の *in vivo* ^1H MRS 観測において初めて、グリシン、グルタミン酸、及び乳酸の検出に成功した。②高い静磁場強度による信号強度上昇に加え、高い検出感度を有するコイルの開発により、高精細画像の取得が可能となった結果、精細管の生体内 MRI 観測に初めて成功した。造精障害が起こると、管壁を構成する生殖細胞数の減少や管腔内に存在する精細管液の減少により、精細管の直径は縮小する。高分解能 MRI により、精細管の直径を指標とした造精機能評価が可能と考えられた。また、 T_2^* 強調画像で認められる特徴的な低信号の存在は、精巢虚血の早期診断に有用と考えられた。③慢性的な造精障害に陥った精巢における ^1H MRS 測定では、クレアチン及びコリンの信号が造精機能の指標として有用と思われた。クレアチンはセルトリ細胞によって産生され、精巢内に豊富に存在する。慢性的な造精障害では、セルトリ細胞のクレアチン合成が低下するか、または血液精巢関門の破綻や生殖細胞の傷害によりクレアチンが精巢外へ流出するため、精巢内の含有量は低下すると思われる。一方、コリン信号は、細胞膜を構成するリン脂質の前駆化合物あるいは変性化合物の含有を反映する。正常な造精を営む精巢には多くの生殖細胞が存在し、盛んな細胞分裂を繰り返しており、コリン含有量が多い状態が予想される。反対に、造精が障害されると、生殖細胞数は減少し、活発な細胞分裂も生じないので、コリン信号が低下すると思われる。

(結論)

^1H MRS では、精巢内に存在するクレアチン、コリンの信号強度を指標として、また高分解能 MRI では、精細管のサイズを指標として、造精機能を評価可能であった。*In vivo* ^1H MRS 及び MRI は、非侵襲的な造精機能測定法として、その有用性が期待される。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は磁気共鳴分光法 (MRS) ならびに磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて、ラットにおける精巢の形態、機能、代謝を評価しようとした実験的研究であり、これまで MRS で困難であった代謝物の評価を種々の新規手法 (STIR-STEAM 法, Tnu11 法, 専用受信コイルの開発など) を用いて可能としたオリジナリティーの高い、新規性の高い内容である。また、現在ヒト精巢ではまだ応用されていない 4.7 T の超高磁場を用いた高解像度の MRI による研究も新知見が得られており、今後の臨床応用に期待が持たれる意義深い内容である。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。