

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15776

研究課題名（和文）化学交換飽和移動イメージング法を用いた新規精巣機能イメージング法の確立

研究課題名（英文）Establishment of Novel Testicular Imaging Using Creatine Chemical Exchange Saturation Transfer (CrCEST) Imaging

研究代表者

高橋 佑典 (Takahashi, Yusuke)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・上級研究員

研究者番号：70880912

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではクレアチン分子を対象とした化学交換飽和移動イメージング法（CrCEST）の精巣機能評価における有用性を明らかにすることを目的とした。精巣虚血モデルにおいて、虚血精巣でCrCEST信号が進行性に低下すること、その低下と虚血時間が相関関係を持つことを明らかにした。抗癌剤ならびに放射線照射による男性不妊モデルにおいて、CrCEST信号が低下すること、その低下と造精能の指標であるJohnsenスコアが相関関係を持つことを明らかにした。更に鉛板を利用して作製した放射線局所照射モデルの精巣をCrCEST法で評価したところ、同一精巣内で部位毎に異なる残存造精能を可視化することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

男性不妊症や精巣捻転症の治療方針決定・治療成績改善のためには、精巣機能を非侵襲的に評価するイメージング法の開発が望まれており、本分野にはアンメットメディカルニーズが存在するが、未だ開発されていない。本研究では精巣CrCEST-MRIの精巣機能評価における有用性を検証し、精巣機能イメージングとしての前臨床コンセプトを確立した。現在はヒトを対象とした精巣CrCEST研究を進めており、本評価法が不妊症治療や精巣捻転症の診療におけるブレイクスルーにつながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to elucidate the usefulness of Creatine Chemical Exchange Saturation Transfer (CrCEST) imaging, targeting creatine molecules, in the evaluation of testicular function. In testicular ischemia models, we demonstrated progressive reduction of CrCEST signals in the ischemic testes and established a correlation between the signal reduction and ischemic duration. In male infertility models induced by anticancer drugs and rX-ray irradiation, we revealed a decrease in CrCEST signals and established a correlation between the signal reduction and the Johnsen score. Furthermore, in localized irradiation models using a lead plate, we successfully visualized varying residual spermatogenic function at different sites within the same testis using the CrCEST technique.

研究分野：放射線科学

キーワード：化学交換飽和移動イメージング MRI クレアチン分子イメージング

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

精巣捻転症(急性虚血性障害) 精巣は男性ホルモンや精子を産生するなど、男性にとって重要な機能をもつ臓器である。精巣捻転症は思春期の男子に好発し、精巣機能障害をきたす緊急疾患であり、外科手術による速やかな虚血解除を必要とする。虚血時間が長くなると、不可逆的な精巣機能障害を認めるだけでなく、精巣摘出術が必要となるため、早期診断が重要となる。しかしながら、現在の主流である超音波検査の診断精度は検査実施医の習熟度に強く依存するため、より客観的な画像診断法が望まれている。また、精巣摘出術の適応は症状の持続時間から判断されることが多いが、間欠的もしくは不完全虚血を呈する場合には精巣摘出術が過剰に行われてしまう可能性がある。以上より、精巣捻転症を高い精度で診断でき、精巣機能障害を客観的に評価できる精巣イメージング法の確立が望まれている。

抗がん剤関連合併症(遠隔期精巣機能低下)

抗がん剤を含む治療法の進歩により、悪性腫瘍患者の長期生存が可能となる中で、治療関連晩期合併症を防ぐ治療戦略が注目され始めている。精子産生能低下による男性不妊は治療関連晩期合併症の一つであり、悪性腫瘍完治後、成人になってから初めて判明することが多い。治療経過中に精巣機能を非侵襲的に評価し、遠隔期の精巣機能予後を予測することができれば、生殖能力温存の観点から治療戦略を最適化することが可能となる。

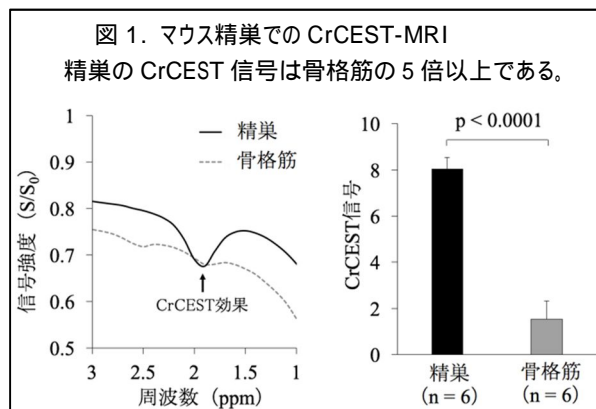
無精子症

精巣機能低下の最重症型である無精子症を呈した場合、妊娠成立のためには、顕微鏡下精巣内精子採取術を用いた体外受精が唯一の方法となる。しかし侵襲に比べ採取率は34%と高くない。術前に残存精巣機能の程度や分布を非侵襲的に評価できる高空間分解能イメージング法の開発は治療成績の向上にも寄与すると考えられ、臨床的有用性は高い。

化学交換飽和イメージング法(Chemical exchange saturation transfer: CEST)

CEST-MRI はプロトン交換を利用した新しい分子イメージング法として、近年注目されている。アミドプロトンやアミノプロトンに選択的な飽和パルスを用いることで、対象分子の濃度を反映したMRI画像を作成できる。Cr分子のアミノプロトンを対象としたCEST-MRI(CrCEST-MRI)はCr分子イメージング法として用いられ、Cr濃度の高い骨格筋や脳で行われているが、精巣での報告はない。申請者は、マウス骨格筋でCrCEST-MRIの確立し、下肢虚血モデルにおけるCr濃度変化の可視化に成功した(Takahashi Y, et al. J Magn Reson Imaging. 2020;51(2):563)。

その際に精巣のCrCEST信号が骨格筋と比べ5倍以上高いことを見出し(図1)。精巣CrCEST信号は精巣機能を反映する感度のよいバイオマーカーとなる可能性を見出した。Crはエネルギー需要の高い筋肉や脳に多く存在し、エネルギー代謝に重要な役割を果たしている。精巣内Cr濃度は全組織中2番目に高く、CrCESTの標的である非リン酸化状態のCr濃度は全組織で最大であることが報告されている(PNAS 1988;85(19):7265)。これまでCrCEST-MRIはCr濃度の高い骨格筋や脳で行われていたが、精巣では過去に報告がない。CrCEST-MRIは精巣機能を反映する新しい評価系として理想的であるにもかかわらず、見過ごされてきたモダリティであるといえる。これらの経緯を経て、精巣CrCEST-MRIの精巣機能イメージングとしての前臨床コンセプトを確立するために、精巣捻転モデルや男性不妊モデルでのCrCEST信号の変化を詳細に検証することが重要であると考えた。



2. 研究の目的

精巣CrCEST-MRIの有用性を、急性および慢性マウス病態モデルを用いて検証する。

3. 研究の方法

(A) 急性病態モデル-精巣虚血モデルでの精巣CrCEST-MRIの有用性の検証

本研究計画では精巣動脈結紮による精巣虚血モデルを作製し、虚血精巣でCrCEST信号の変化や虚血時間との関連を検討する。

(B) 慢性病態モデル-抗がん剤投与による男性不妊モデルでの精巣CrCEST-MRIの有用性の検証

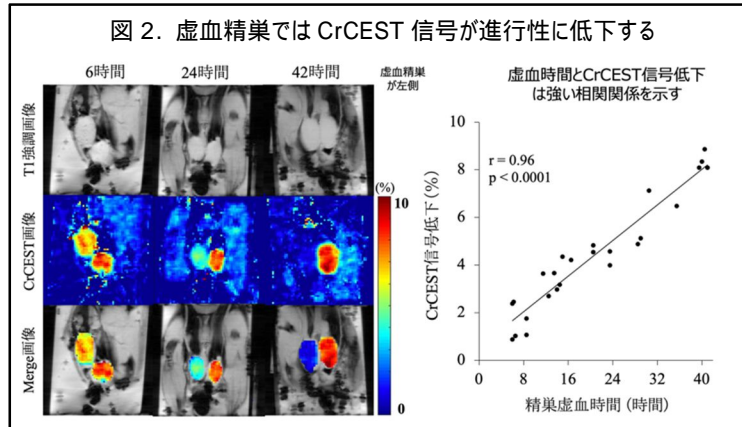
本研究計画では、強い精巣毒性をもつ抗がん剤であるブスルファンもしくはシスプラチンの投与により、精子産生能の障害された男性不妊モデルを用いる。ブスルファンによる精子産生能の障害は用量依存性であるため、15mg/kgと45mg/kgの2種類の投与量によって残存精子数を変化させ、投与4週後のCrCEST信号の変化を検討する。シスプラチンは15mg/kgの投与量で投与18日後にCrCEST信号の変化を評価する。更に、HE染色像で評価する精子産生能を反映するJohnsenスコアとの関係性も検討する。

(C) 慢性病態モデル-放射線照射モデルを用いた残存精巣機能の部位診断への挑戦
 本研究計画では、放射線照射により精子産生能の障害された男性不妊モデルを用いる。6Gyの放射線照射後10日、15日、20日、30日に精巣CrCEST-MRIを撮像する。同じタイミングで組織診断によるJohnsenスコアも評価し、CrCEST信号との関係性も検討する。更に鉛板による遮蔽効果を利用して放射線局所照射モデルを作製し、同一精巣内における残存精子産生能の部位診断が可能かどうか検証する

4. 研究成果

(A) 急性病態モデル-精巣虚血モデルでの精巣CrCEST-MRIの有用性の検証

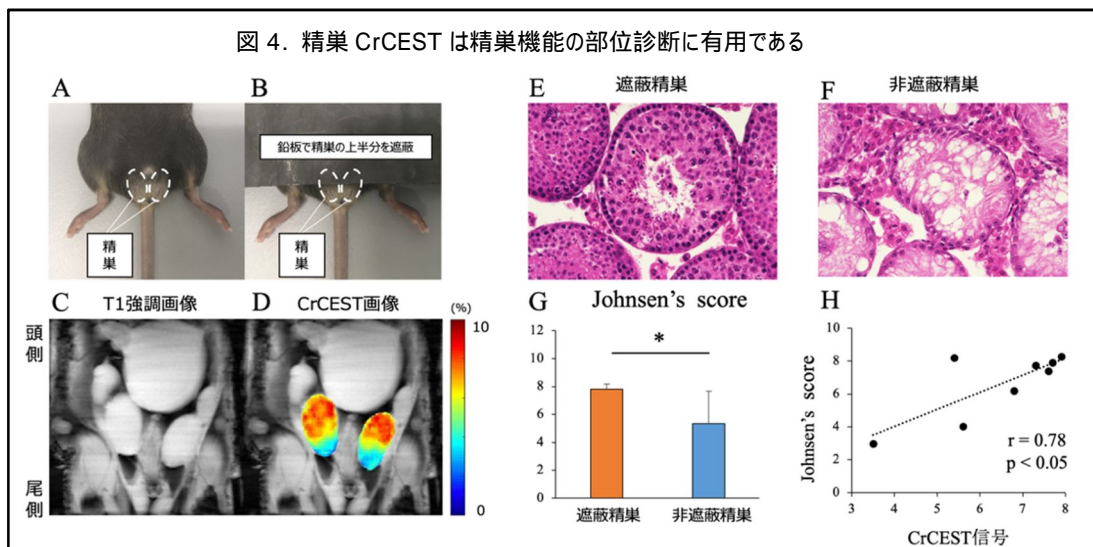
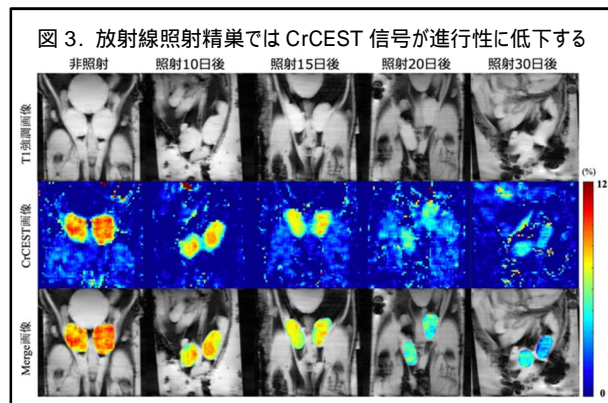
精巣動脈結紮による精巣虚血モデルで精巣CrCEST-MRIを撮像したところ、虚血精巣でCrCEST信号が進行性に低下することを明らかにした。また、CrCEST信号の低下と虚血時間が強い相関関係を持つことを明らかにした(図2)。これらの結果をまとめた原著論文を発表した(JMRI. 2021: 53(5):1559-1567)。



(B) 慢性病態モデル-抗がん剤投与による男性不妊モデルでの精巣CrCEST-MRIの有用性の検証
 プスルファンもしくはシスプラチン投与による男性不妊モデルは、どちらのモデルでも同様にCrCEST信号の低下を認めた。またプスルファン投与量が多い群でCrCEST信号もより低下した。シスプラチン投与群ではCrCEST信号とJohnsenスコアに強い相関を認めた。これらの結果をまとめた原著論文を発表した(Magn Reson Med Sci. 2022)。

(C) 慢性病態モデル-放射線照射モデルを用いた残存精巣機能の部位診断への挑戦

放射線照射による男性不妊モデルで精巣CrCEST-MRIを撮像したところ、虚血精巣でCrCEST信号が進行性に低下すること、CrCEST信号とJohnsenスコアが有意な相関をもつことを明らかにした(図3)。また、放射線局所照射モデルでは同一精巣内の不均一なCrCEST信号を可視化することに成功した(図4)。更に、部位毎に評価したJohnsenスコアとも有意に相関することを明らかにし、精巣CrCEST-MRIが精巣機能の部位診断に有用であることを示した。これらの結果をまとめた原著論文を発表した(JMRI 2021:54(5):1457-1465)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hakui Hideyuki, Kioka Hidetaka, Miyashita Yohei, Nishimura Shunsuke, Matsuoka Ken, Kato Hisakazu, Tsukamoto Osamu, Kuramoto Yuki, Takuwa Ayako, Takahashi Yusuke, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Loss-of-function mutations in the co-chaperone protein BAG5 cause dilated cardiomyopathy requiring heart transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.abf3274	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Yusuke, Kioka Hidetaka, Fukuhara Shinichiro, Kuribayashi Sohei, Saito Shigeyoshi, Asano Yoshihiro, Takashima Seiji, Yoshioka Yoshichika, Sakata Yasushi	4. 巻 54
2. 論文標題 Visualization of Spatial Distribution of Spermatogenesis in Mouse Testes Using Creatine Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 1457 ~ 1465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.27734	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kuribayashi Sohei, Saito Shigeyoshi, Sawaya Reika, Takahashi Yusuke, Kioka Hidetaka, Takezawa Kentaro, Kiuchi Hiroshi, Fukuhara Shinichiro, Nonomura Norio	4. 巻 -
2. 論文標題 Creatine Chemical Exchange Saturation Transfer (Cr-CEST) Imaging Can Evaluate Cisplatin-induced Testicular Damage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2021-0125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kuribayashi Sohei, Fukuhara Shinichiro, Tsujimura Go, Imanaka Takahiro, Okada Koichi, Ueda Norichika, Takezawa Kentaro, Kiuchi Hiroshi, Saito Shigeyoshi, Takahashi Yusuke, Kioka Hidetaka, Oura Seiya, Shimada Keisuke, Ikawa Masahito, Nonomura Norio	4. 巻 22
2. 論文標題 Evaluation of the efficacy of creatine chemical exchange saturation transfer imaging in assessing testicular maturity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------