

卵巣腫瘍を有する婦人の治療戦術を立てる際、術前の画像診断特に MRI は最も有用な検査であると言えるが、腫瘍内充実性部分を見落とさない為には US、CT、MRI を組み合わせ、総合的に判断することが望ましい。

また、画像診断における腫瘍内の充実性部分の存在に着目することは非常に重要であり、特にそれが5 mm 以下という微小なものであったとしても境界悪性もしくは悪性腫瘍を示唆する根拠となる。この事実は摘出組織標本からの後方視的調査からではなく、術前の画像診断からも証明された。

学位論文の価値があるものとして評価できる。

氏 名	小 萩 克 守
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 8 8 8 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Gonadal Hormones and Gonadal Function in Type 2 Diabetes Model OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty) rats (2 型糖尿病モデルOLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty) ラットにおける、性ホルモンと性機能について)
論文審査委員 (主 査)	教 授 青 木 矩 彦
(副主査)	教 授 伊 藤 浩 行
(副主査)	教 授 星 合 昊

論文内容の要旨

【目的】

肥満や2型糖尿病と性腺機能障害は密接な関係があるが、その詳細は未だ不明である。OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty) ラットおよびその対象である LETO (Long Evans Tokushima Otsuka) ラットを用いて、糖尿病と性腺機能の研究を行った。

【方法】

4週齢、5週齢、32週齢、40週齢、64週齢のOLETFラット、またコントロールとしてLETOラットを対象とし、16時間以上絶食の上、体重を測定し、採血しその後屠殺した。精巣重量(精巣重量g/除脂肪体重kg)、精子数、精巣組織標本、空腹時血糖、血清ラットインスリン、血清遊離テストステロン、血清17βエストラジオール、血清ラット黄体化ホルモン、ラット性ホルモン結合グロブリンの比較を行った。インスリン抵抗性の指標としてHOMA (Homeostasis Model Assessment) 指数を用いた。

【結果】

各週齢において血清17βエストラジオール、血清遊離テストステロン、血清黄体化ホルモン、SHBGの値は、OLETFラットLETOラット間に有意差を認めなかった。体重、空腹時血糖値は32週齢以降において、OLETFラットはLETOラットに対し有意な増加を認めた。精巣重量/除脂肪体重比は4、5週齢にてOLETFラットLETOラット間に有意差を認めなかったが、32週齢以降において、OLETFラットはLETOラットに対し有様に低下を認めた。精巣組織の光学所見は64週齢において、OLETFラットはLETOラットに対し精細管の萎縮傾向を認めた。64週齢において、OLETFラットはLETOラットに対して有意な精子数の減少を認めた。HOMA指数および空腹時血糖値と精巣重量/除脂肪体重はOLETFラットにおいて有意な負の相関を認めた。糖尿病ラットにおいて精巣重量の減少、精子数の減少を認めたが、性ホルモンやSHBGは対照ラットと有意差は認めなかった。

【考察】

2型糖尿病ラットで認めた性腺機能障害はホルモン異常と伴わず、高血糖およびインスリン抵抗性と密接な関係を認めた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2005年6月日公表	出版物名 Endocrine Journal Vol. 52 No. 3
	公 表 内 容	2005年6月日発行
	全 文	

論文審査結果の要旨

論文内容の要旨

【研究の背景と目的】

男性の2型糖尿病患者においては、性腺機能障害の存在が従来から報告されているがその詳細な機序は未だ不明である。

性ホルモン結合グロブリン(SHBG)はテストステロンと結合し、その活性を低下させるので糖尿病性性腺機能低下におけるSHBGの動向は興味あるが、糖尿病ラットにおけるSHBGの検討のデータは全くない。

本研究は人の2型糖尿病モデルであるOLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty) ラットを用いて、性腺機能障害の実際について精子数の算定、精巣重量の測定、性ホルモンの測定などを行うとともに、性腺機能低下の原因因子としてのSHBGの測定も行って、その意義を検討した。

【方法】

OLETFラットは大塚製薬(株)徳島から雄のみが供給された。このラットは供給者からの報告の通り10週齢になると交配可能となり、20週齢になるとほぼ全例が2型糖尿病を発症した。本研究ではその4週齢、5週齢、32週齢、40週齢、64週齢を対象にコントロールとしてLETO(Long Evans Tokushima Otsuka)ラット(上記から同時に供給)を用いながら体重、血糖、SHBGの測定を行った。残りの血清で性ホルモンの血中濃度を測定した。OLETFラット、LETOラットを16時間以上絶食の上、体重を測定し、エーテル吸入麻酔下にて下大静脈より採血しその後屠殺した。この時、精巣を摘出し重量(精巣重量g/除脂肪体重kg)を測定した。血清SHBG濃度の測定はDanzoらの方法を改変した著者独自の方法を用いた。他に空腹時血糖、同インスリン(IRI)濃度を測定するとともに、性ホルモンとしては、遊離テストステロン、エストラジオール(E2)、黄体化ホルモン(LH)の血中濃度を測定した。(ラジオイムノアッセイ)精巣穿刺を行い精子の採取を行い、精子数の比較を行った。

インスリン抵抗性の指標として

HOMA (Homeostasis Model Assessment) 指数

HOMA 指数 = 空腹時血糖 (mg/dl) \times IRI (μ U/ml) / 405 を用いた。

除脂肪体重 (LBM: lean body mass) は

LETO ラット: 除脂肪体重 (g) = 体重 - 0.07 \times 体重 + 10

OLETF ラット: 除脂肪体重 (g) = 体重 - 0.21 \times 体重 + 40

を用い計算した。

統計学的検定として有意差検定は t 検定により統計処理し、結果は Mean \pm SD で示した。

【結果】

体重は OLETF ラットにおいては LETO ラットと比較して 4、5 週齢においては有意差を認めなかったが 32 週齢以降において有意な増加を認めた。空腹時血糖は、OLETF ラット、LETO ラット間において 4、5 週齢においては有意差を認めなかったが 32 週齢以降において有意な増加を認めた。インスリン抵抗性の指標である HOMA 指数は OLETF ラットにおいては LETO ラットと比較して 5 週齢以降各週齢において高値を示していた。

SHBG の血清濃度は 4、5、32、40、64 の各週齢において OLETF ラット、LETO ラット間に有意差を認めなかった。性ホルモン関連では、遊離テストステロン、E2、LH は OLETF ラット、LETO ラット間に上記各週齢で有意差を認めなかった。

両ラットにおける Testis/LBM ratio を比較検討したところ 4、5 週齢では有意差を認めなかったが、32、40、64 週齢において OLETF ラットにおいて有意に低値であった。OLETF ラットにおける精巣重量は空腹時血糖値、HOMA 指数と有意な負の相関を認めた (各 $P < 0.001$ 、 $P < 0.0001$)。精子数を 64 週齢において測定し比較検討したところ OLETF ラットは LETO ラットに比較し減少を認めた。

【結論】

OLETF ラットにおける性腺機能異常の原因機序として SHBG は重要でないことが示された。OLETF ラットにおける精巣重量の減少は著明であったが、これは性ホルモン濃度の影響というよりむしろ、より密接に高血糖やインスリン抵抗性など糖代謝異常に関連していることが示された。

論文審査の結果の要旨

糖尿病における性腺機能異常を検討した従来の論文では、性腺重量、性ホルモンの血中濃度などそれぞれ別個に検討したものが多く、両者を同時に比較観察したものは少ない。本論文の新しいところはそれらに加えて精巣の光学顕微鏡的組織所見、精子数の測定、また血中の性ホルモン結合蛋白 (SHBG) の測定を行った事である。これらの包括的検討より、糖尿病ラットにおいては SHBG の変化は対照ラットの間になく、性腺萎縮が HOMA 指数や高血糖状態にむしろ強く関連していることを明らかにした。

このように今回の研究は糖尿病患者における性腺萎縮が性ホルモンや SHBG 経由ではなく、おそらくインスリン抵抗性に基づいて原発的に生じ得ることを明瞭に論じた。

糖尿病性性機能障害に関する、今後の研究の方向性がこの論文によって示されて意義は大きく、すでに Endocrine Journal 2005, 52(3), 345-351 に受理掲載されたという評価を得ている。

審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会 (平成 18 年 1 月 31 日) での審査を行った結果、本論文を博士 (医学) 学位論文に値するものと認めた。