



Title	31P Magnetic Resonance Spectroscopy Demonstrates Expansion of the Extracellular Space in the Skeletal Muscle of Starved Rats.
Author(s)	溝端, 康光
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39476">https://hdl.handle.net/11094/39476</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	溝 端 康 光
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 0 0 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 5 月 1 6 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	$^{31}\text{P}$ Magnetic Resonance Spectroscopy Demonstrates Expansion of the Extracellular Space in the Skeletal Muscle of Starved Rats. (骨格筋の細胞内、外液分布に関する研究— $^{31}\text{P}$ MRSを用いた新しい測定法の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 田 暉 (副査) 教 授 岡 田 正 教 授 吉 矢 生 人

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【背景と目的】

細胞内・外における体液の分布は手術、外傷等の侵襲、栄養障害時に変化する。このような体液分布の変化は細胞内の電解質、アミノ酸分子による浸等圧較差により調節されており、細胞のエネルギー状態、細胞膜機能と合わせ統合的に評価されるべきである。しかし従来、組織の体液分布は *in vitro* で測定したクロライドイオン濃度を用いて Nernst 式から算出し、細胞のエネルギー状態は別に採取した組織を用いて測定されていた。 $^{31}\text{P}$  MRS は組織の高エネルギーリン酸濃度を *in vivo* で測定する非侵襲的な方法であるが、今回我々はこの  $^{31}\text{P}$  MRS と  $^{31}\text{P}$  MRS marker を用いて組織の体液分布を測定する方法を開発した。本研究は、 $^{31}\text{P}$  MRS によりエネルギー状態とともに組織の体液変化を測定する事が、飢餓による栄養障害モデルにおいて可能か、否かを検討したものである。

### 【対象及び方法】

雄性ウイスターラットを用い、右外頸静脈にカテーテルを留置した後、4日間水分のみを与えた飢餓群 ( $n = 16$ ) と、水に加えて rat chow を自由に摂取させたコントロール群 ( $n = 15$ ) の2群を作成した。

$^{31}\text{P}$  MRS スペクトルの測定はカテーテルを留置した直後と、4日間の処置後に実施した。腓腹筋の高分解能 (8.45 Tesla)  $^{31}\text{P}$  MRS スペクトルを、表面コイルを用いて測定した後、外頸静脈カテーテルより、細胞内・外分布のマーカーである DMMP (Dimethyl methylphosphonate, 1.0cc/100g body weight bolus) と細胞外分布のマーカーである PPA (Phenylphosphonate, 2.0 cc bolus and 2.0 cc/hr infusion) を投与し、両者が平衡状態に達する30分後に再びスペクトルを測定した。得られた PPA シグナルを体重で補正した後、骨格筋の総水分量、細胞外液量、総水分に対する細胞外液量の指標として各々、DMMP/Total Phosphate, PPA/Total Phosphate, PPA/DMMP 比を計算し、*in vitro* の測定結果と比較した。また、PPA が侵襲下でも細胞外腔にのみ分布し、平衡に達した時の濃度が両群で差がないことを明らかにするため、各群4匹のラットでは PPA 投与を中止した後にスペクトルを経時的に測定し、PPA の半減期、クリアランスを算出した。加えて、体液変化の評価と並行して骨格筋細胞のエネルギー状態の指標である PCr (phosphocreatine) /ATP 比, Phosphorylation ratio を算出した。

## 【結果および考案】

$^{31}\text{P}$  MRSで得られたPPAのシグナル幅, 投与中止後のPPAの半減期 (コントロール群 vs 飢餓群,  $44.9 \pm 7.6$  vs  $47.1 \pm 10.1\text{min}$ ), およびクリアランスには両群で差がなく, PPAが飢餓モデルでも細胞外腔にのみ分布し, 平衡に達した時の濃度が両群で同等であり, 細胞外液量のマーカーとして使用しうることを確認した。

総水分量の検討ではDMMP/Total Phosphate 比が飢餓により変化せず ( $0.086 \pm 0.003$  vs  $0.084 \pm 0.002$ ), 乾燥法でも同様の結果を示したことから, DMMPを細胞内・外液量のマーカーとして使用しうると判断した。

処置後のPPA/DMMP比はPPA/Total Phosphate 比と正の相関を認め ( $r = 0.92$ ,  $p < 0.001$ ), DMMP/Total Phosphate 比とは相関しなかった。このことよりPPA/DMMP比の変化は, PPA量, つまり細胞外液量の変化を表していると考えられた。PPA/DMMP比はコントロール群では変化せず, 飢餓群では有意に上昇した ( $0.67 \pm 0.05$  vs  $0.87 \pm 0.04$ )。以上の $^{31}\text{P}$  MRSの結果は, 飢餓により腓腹筋の水分が細胞内から細胞外へ移動し, 細胞外液が26%増加したことを示した。一方, 飢餓により細胞内, 外液量に同様の変化が生じることをクロライドイオン濃度とNernst式を用いた方法でも確認した。

PCr/ATP比は飢餓群で有意に低下した ( $4.11 \pm 0.06$  vs  $3.61 \pm 0.06$ )。骨格筋のADP濃度は4日間の飢餓の後に上昇し ( $54.3 \pm 4.1$  vs  $77.1 \pm 6.0 \mu\text{mol/L}$ ), Phosphorylation ratio は低下した ( $76.8 \pm 8.0$  vs  $44.2 \pm 2.9$ )。処置後のPPA/DMMP比は, PCr/ATP比 ( $r = -0.61$ ,  $p < 0.001$ ), およびPhosphorylation ratio ( $r = -0.61$ ,  $p < 0.002$ ) と負の相関関係を示し, 細胞外液量の増加が大きいラット程, 細胞のエネルギー状態の低下が強いことが明らかとなった。

## 【総括】

$^{31}\text{P}$  MRSと $^{31}\text{P}$  MRS marker を用いて骨格筋の細胞内・外液の分布を測定しうるか否かを調べた。PPA 及びDMMPは, 飢餓時でも各々, 細胞外腔, 細胞内・外腔に分布し, その水分量のマーカーとして有用であった。飢餓により骨格筋の細胞内液が減少し, 細胞外液が増加するという変化が $^{31}\text{P}$  MRSにより測定できた。さらに同時に, この体液分布の変化が細胞のエネルギー状態の低下と相関していることが明らかとなった。 $^{31}\text{P}$  MRSを用いた測定法は細胞の体液分布とエネルギー状態の変化を非侵襲的に in vivo で, 同時に測定することができるため, 侵襲時の細胞の反応を知る上で有用な測定方法であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

飢餓モデルラットの骨格筋における細胞内外液量の変化を,  $^{31}\text{P}$  MRSとMRSマーカーを用いて, 初めて in vivo で測定した論文である。同時に, 細胞内の高エネルギーリン酸量を測定し, 飢餓における骨格筋での細胞外液の増加とエネルギー状態の低下が相関することを明らかにした。この新しく開発した $^{31}\text{P}$  MRS法は, 細胞内外液の分布を in vivo で, 繰り返し測定することが可能であり, 今後の同分野の研究に大きく寄与するものと考えられる。

以上より, 本論文は学位に値するものと認める。