

氏名	かね とう まさ こ 兼 藤 雅 子
学位(専攻分野)	博士(農学)
学位記番号	論農博第2367号
学位授与の日付	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	EVALUATION OF SPERMATOGENIC DYSFUNCTION BY COMPUTER-ASSISTED SPERM ANALYSIS IN THE RAT (コンピュータ解析装置によるラット精子機能障害評価系の開発に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 今井 裕 教授 宮本 元 教授 矢野 秀雄

論文内容の要旨

精子の運動性は雄の生殖能を左右する重要な要因の一つである。最近、その評価にコンピュータ解析(CASA)システムが取り入れられつつあり、運動性に直接障害を及ぼす化合物を投与したモデル動物を用いた報告がいくつかなされてきた。しかし、精巣障害や精巣上体機能障害の結果としておこる精子機能の変化については、評価のためのパラメーターがより複雑なため十分な検討はなされていない。本論文は、ラットにおける精子の機能障害について、CASAを用いた評価系の確立とその有用性について検討することを目的としたものである。

まず、近交系SD/gShiラットをモデルとして、精子形成障害が検出できるか否かについて検討を行った。病理組織学的および内分泌学的解析の結果、SD/gShiラットはプレプトテン期の精母細胞の増殖抑制を特徴とする精子形成障害をもつことが明らかになり、それはセルトリ細胞の機能低下が原因であることを示した。CASAを用いた解析で、この精子機能の変化は運動精子率の低下としてとらえることが明らかになった。さらに、精子の運動の活性や運動パターンを示すパラメーター値は、週齢が進むとある時点から低下し、そのとき同時に受胎能も低下することを明らかにした。これらの結果から、CASAを用いた評価系により、精子形成障害および受胎能低下に関連する精子機能変化の検出が可能であり、特に運動の活性や運動パターンを示すパラメーター値の変動が受胎能の変化をとらえるのに有効であることを示した。

ついで、CASAによる各種精子運動性パラメーターの変化の特徴について検討を行った。精巣上体精子への直接作用と精巣中の生殖細胞障害の結果おこる運動性変化の特徴を検討するために、 α -ChlorohydrinとNitrazepamを用いて、それぞれの要因により精子の運動性が変化するモデルラットを作製した。 α -Chlorohydrinによる精子への直接作用は、精子運動の活性や運動パターンを示すパラメーター値の様な低下としてとらえられた。一方、Nitrazepamによって精巣内の生殖細胞に障害を与えた場合には、運動精子率は低下するが、運動の活性や運動パターンを示すパラメーター値は大きな変異を示した。両化合物に共通してみられた変動は、運動性パラメーターのうち頭部振幅値と運動速度であった。以上の結果から、精巣上体精子への直接作用と精巣中の生殖細胞障害の結果おこる運動性の変化は異なる特徴を示すが、頭部振幅値と運動速度パラメーター値によって精子機能障害の評価が可能であることが示された。

最後に、性腺系の内分泌制御に影響を及ぼす合成エストロジェン(Ethinylestradiol)により精巣上体に機能障害をもつモデルラットを作製し、内分泌変化および受胎能との関係から精子機能評価系について検討した。病理組織学的変化、内分泌学的変化および精巣上体タンパク質の変化から、Ethinylestradiolによる精子の変化は、視床下部・下垂体へのフィードバック作用を介したテストステロンの分泌低下による精巣上体機能障害が原因であることを明らかにした。このときの精子機能の変化も、頭部振幅値と運動速度の低下としてとらえることが明らかとなった。また、これらのパラメーター値が低下した動物では、血中テストステロン濃度の低下と受胎能の低下が同時に認められた。以上の結果から、精巣上体機能が低下した場合の精子運動性変化の検出にも、頭部振幅値と運動速度のパラメーターが有効であること、また、これらは他の生殖能を評価する指標の変化とも一致することを明らかにした。

これらのことから、CASAを用いた評価系は、精巣上体精子への直接作用だけでなく、精巣障害や精巣上体機能障害の

結果としておこる精子機能の変化もとらえうることを示した。これらの機能変化をとえるのにもつとも有効なパラメーターは頭部振幅値と運動速度であり、これらのパラメーターの変化は精巣障害、内分泌変化、受胎能変化を反映することが示された。本論文により、CASA システムを用いた精子運動性評価による総合的な精子機能の評価系が確立された。

論文審査の結果の要旨

精子の運動性は雄の生殖能を左右する重要な要因の一つであり、すでにそれを評価するシステムはいくつか知られている。しかし、薬物投与など外的要因の結果、精巣内で引き起こされる精子機能障害を精子の運動性によって予知することはこれまで困難であった。本論文は、精子の運動性を構成する多様なパラメーターをコンピューターで解析（CASA）することによって、ラットにおける精子の機能障害と雄の生殖能の客観的評価を試みたものであり、得られた主な結果は以下の通りである。

1. 精子形成障害をもつ近交系ラット（SD/gShi）を病理組織学的及び内分泌学的に解析した結果、セルトリー細胞の機能低下による精母細胞の増殖抑制が精子形成障害の原因であることを明らかにした。

2. CASA によって SD/gShi のラット精子を解析した結果、精子形成障害は運動精子率の低下としてとらえることができた。このラットは、週齢とともに受胎能が低下し、その変化は CASA によって精子運動の活性と運動パターンのパラメーター値の低下としてとらえることができた。

3. 精子に対して直接作用を及ぼす α -Chlorohydrin と精巣中の生殖細胞に障害を与える Nitrazepam を投与したラットを用いて精子の運動性を CASA によって解析した。 α -Chlorohydrin では、精子運動の活性や精子運動パターンに変動が見られた。一方、Nitrazepam では両者のパラメーターに大きなバラツキが見られた。両化合物に共通してみられた変動パラメーターは精子頭部振幅値と運動速度であり、これらのパラメーターが精子機能障害の評価に有効であることを明らかにした。

4. 性腺の内分泌制御に影響を及ぼすことが知られている合成エストロジェン（Ethinylestradiol）処理したラットを病理学的・内分泌学的に検討した結果、このラットはテストステロンの分泌低下による精巣上体機能障害のモデルとして有用であることを明らかにした。

5. 合成エストロジェン処理ラットを用いて、精巣上体機能障害を CASA によって予知可能か否かを検討した結果、精子頭部振幅値と運動速度のパラメーター値の変動はテストステロンの分泌低下や受胎能の低下と連動することを明らかにした。

以上のように、本論文はコンピューターを用いた精子の運動性の解析によって、精巣や精巣上体の機能障害によっておこる精子機能の変化を予知する評価系を確立したものであり、家畜繁殖学、実験動物学、生殖毒性学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成13年1月18日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。