

Title	精巢での誘導型ヘムオキシゲナーゼによるストレス応答と精細胞へのアポトーシス誘導を介した造精機能制御
Sub Title	
Author	小澤, 伸晃(Ozawa, Nobuaki)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.1 (2003. 3) ,p.7-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030303-0007">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030303-0007</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# 精巣での誘導型ヘムオキシゲナーゼによる ストレス応答と精細胞へのアポトーシス誘導を介した造精機能制御

小澤 伸晃

## 内容の要旨

Heme oxygenase (HO) は遊離ヘムの解毒酵素であると同時に、その反応生成物である鉄、一酸化炭素 (CO)、ビリルビンなどの生理学的作用を通じて、生体防御機構など様々な生物学的役割を生体内で担っている。精巣ではHO活性が高いことが知られていたが、その詳細な発現部位や存在意義に関してはこれまでほとんど解明されていなかった。本研究では重金属ストレス負荷時における精巣でのHOアイソザイムの発現と精細胞でのアポトーシスの誘導を中心とした造精機能制御への可能性に関して解明することを目的とした。誘導型であるHO-1はコントロールにおいてはSertoli細胞と間質マクロファージにのみ発現が認められていたが、カドミウム暴露によりLeydig細胞を中心にその発現が顕著となり、酵素活性ならびに蛋白質量の変化も同様の傾向であった。一方構成型であるHO-2はコントロールでは成熟した精細胞であるelongated spermatidや遺残体に発現が認められ、総活性の約2/3を占めていたが、カドミウム暴露に伴い次第に発現は減弱した。HOの反応生成物であるビリルビンの染色性はHO-1発現細胞で陽性となり、カドミウム暴露時には間質を中心にHO活性が生体内で高まっていることが推察された。またHOに対する特異的阻害剤を用いた実験により、HO-1活性の上昇によりミクロソーム分画中のP450量が低下することが明らかとなり、精巣における性ステロイドホルモンの産生調節をHOが行っている可能性も考えられた。一方カドミウム暴露により精細管周囲の精細胞であるspermatogoniaやprimary spermatocytesなどでアポトーシスが検出され、その出現頻度は暴露12時間後の検討ではHO活性の特異的阻害により抑制されたが、CO供与体の追加投与によりその抑制効果は明らかに抑えられた。鉄キレート剤やテストステロンによるアポトーシス抑制効果は認められなかった。またFasは精細胞全体に発現が認められたものの、Fas ligandはカドミウムの投与さらにはHO活性阻害時でもCO供与体の追加投与によりSertoli細胞あるいはspermatogonia, primary spermatocytesなどの精細胞で発現が増強した。以上よりカドミウム暴露後急性期においてはHO-1誘導により生成されたCOによりFas/Fas ligand系を介して減数分裂直前の精細胞がアポトーシスに陥り、精子形成が制御されている可能性が考えられた。さらに停留精巣モデルの実験ではHO-1の発現増強がSertoli細胞を中心に起きていることより、精巣では各ストレスに応じてLeydig細胞あるいはSertoli細胞がストレス感知細胞として働き、HO-1の発現を通じて性ステロイド産生や精子形成を制御していると考えられた。

## 論文審査の要旨

本研究は、精巣でのHeme oxygenase (HO) の発現と造精機能に対する存在意義を解明するために、重金属であるカドミウムをラットに暴露し、HOアイソザイムの発現動態と精細胞でのアポトーシスの誘導を中心とした造精機能への関与について検討したものである。その結果、コントロールではSertoli細胞と間質マクロファージに発現の認められていた誘導型であるHO-1は、カドミウム暴露によりLeydig細胞を中心にその発現が顕著に増加することが明らかにされ、HO-2は成熟した精細胞で認められることが示された。またHO-1活性の上昇に伴う造精機能への影響として、P450量の減少によりステロイド産生能が制御されること、ならびにHO反応生成物であるCOによりFas/Fas ligand系を介して精細胞でのアポトーシス誘導が引き起こされる可能性が示された。

審査においては、まず本研究で使用したカドミウムについて、その暴露が持たす生理的な意義に関して質問がなされた。これに対して、カドミウムはHOを顕著に誘導すると同時に精子形成などの生殖能力を抑制することが示されており、HOと造精機能との関係を解明するためには適切な化学物質であると述べられた。一方、慢性暴露では金属を捕捉するメタロチオネインの誘導のためにHO自体の誘導が生じにくくなることも追加された。また、定常状態でのHOアイソザイムの存在意義に関しても質疑がなされ、Sertoli細胞のHO-1は通常の精子形成過程における精細胞のアポトーシスを誘導している可能性があり、HO-2に関してはHO反応生成物であるビリルビンの染色性の欠如よりその意義は不明であると回答された。これに対し審査担当者から成熟精細胞でしかも顕著に発現していることより、HO活性自体に関与しない生理学的役割に関しても検討すべきであるとの指摘があった。さらに停留精巣や抗癌剤投与などの病態での造精機能への影響についても質問があったが、両者において精細胞でアポトーシスが出現し、ステロイド産生が抑制されているとの報告があることが述べられた。最後にヒトの生殖機能への応用の可能性に関しても質疑がなされた。精細胞でアポトーシスが生じる種々の動物実験モデルにおいてHO-1が誘導されている可能性があることより、各病態でのHOと造精機能との関係をさらに追求していくと回答されたが、男性不妊症や抗癌剤による精子減少など実際の臨床に直結する病態でのHOの存在意義を解明し、臨床への応用を考えていく必要性についての指摘を受けた。

以上のように本研究は、更に発展させて検討すべき幾つかの課題を残してはいるものの、ストレス負荷時に造精機能が制御されるメカニズムとしてHO-1/COシステムの存在意義をはじめ指摘できた点で、生殖医学の発展に寄与する有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 吉村 泰典  
医化学 末松 誠 産婦人科学 野澤 志明  
泌尿器科学 村井 勝 解剖学 相磯 貞和  
学力確認担当者：北島 政樹、末松 誠  
審査委員長：末松 誠

試問日：平成14年10月10日