

Inhibition of sperm production in mice by annexin 5 microinjected into seminiferous tubules : Possible etiology of phagocytic clearance of apoptotic spermatogenic cells and male infertility

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15702

学位授与番号	医博甲第1518号		
学位授与年月日	平成14年3月22日		
氏名	前田 雄 司		
学位論文題目	Inhibition of sperm production in mice by annexin V microinjected into seminiferous tubules: possible etiology of phagocytic clearance of apoptotic spermatogenic cells and male infertility (アネキシンV精細管内注入による精子産生の抑制：アポトーシス精子形成細胞の貪食除去と男性不妊症の関連)		
論文審査委員	主 査	教 授	井 関 尚 一
	副 査	教 授	須 田 貴 司
		教 授	井 上 正 樹

内容の要旨及び審査の結果の要旨

精子への分化過程において、半数以上の精子形成細胞がアポトーシスを起こすとされるが、組織切片上で観察されるアポトーシス細胞は非常に少ない。これは、不要になったアポトーシス細胞が組織中から迅速に貪食除去されているからと考えられる。これまでの *in vitro* の解析により、アポトーシス精子形成細胞は、表層に露出した膜リン脂質ホスファチジルセリン (PS) が目印となってセルトリ細胞に貪食されることが見出された。しかし、この現象が実際に動物精巣内で起きているか、またアポトーシス精子形成細胞の除去が精子の分化にとってどんな意味を持つかは不明であった。マウス精巣細胞を用いた *in vitro* の貪食アッセイでは、PS結合性タンパク質アネキシンVの培地中への添加により、用量依存的にセルトリ細胞によるアポトーシス精子形成細胞の貪食が抑制された。そこで *in vivo* でPSへの結合による効果的な貪食阻害を行うため、アネキシンVを精巣精細管内に注入した。正常マウス精巣への注入では、精巣切片での形態的变化はほとんど認められなかったが、TUNEL法で検出されるアポトーシス細胞数は増加し、注入3日後では注入前の約10倍にのぼった。アポトーシスは精子形成細胞の様々なステップで認められた。貪食担当細胞であるセルトリ細胞の数には差を認めなかった。また、アネキシンVを精巣初代培養の培地に添加しても、精子形成細胞のアポトーシスを誘導することはなかった。これらの結果から、アネキシンV注入によるアポトーシス細胞数の増加は、正常で起こるアポトーシス精子形成細胞の貪食除去が阻害されたためと考えられた。次にアポトーシス精子形成細胞の貪食除去が精子分化にとってどのような意味を持つのかを調べた。抗癌剤ブスルファンをマウスに投与すると、速やかに精子形成細胞が減少し、4～8週後には精巣組織内はほぼセルトリ細胞だけになるが、その後わずかに残った精子形成細胞が分化して、20週の時点ではほぼ元通りになる。この精子形成が回復する過程の精細管にアネキシンVを注入し、精巣組織切片の形態観察、および精巣上体中の精子数算定を行った。その結果、アネキシンV注入による明らかな精子形成阻害および精子数減少が認められた。以上、本研究は精巣内でアポトーシス精子形成細胞のPS依存性の貪食除去が起こること、この現象が精子の分化に必要なであることを初めて明らかにしたものであり、生殖科学の発展に寄与し、学位授与に値すると認められた。