

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 梁 季 鴻

最近、先進諸国で成人男子の造精機能低下に伴う精液中での精子濃度減少が報告されており世界的な関心を集めている。DDTのような内分泌攪乱化学物質は暴露された動物に対し不妊を誘発すること、またダイオキシンは生殖系に対し有害作用を示す事が示唆されている。一方、地球上にはすでに過剰な人口が存在するとの指摘がなされ、開発途上国における人口増加を抑制する事が、多くの政府の緊急課題となっている。霊長類に関する生殖機能の発達や加齢の研究は、このような人類が直面している課題に対し解決の糸口を与えるものと期待される。

ヒトの生殖機能や加齢変化の動物モデルとして、進化的にヒトに最も近縁な動物種であるサル類の中でも、アジア産マカカ属カニクイザルは実験動物として広範に用いられている。しかし、年齢が明確なカニクイザルでの出生直後から成長過程、さらには老化に到る個体を対象として精巣中のテストステロンの存在様式、 3β -HSDやPCNAの発現状況等についての免疫組織学的検索は行なわれてこなかった。そのため本論文はカニクイザルの精巣機能の加齢変化について、主として形態学的側面から検索したものである。論文は以下の構成になっている。

第1章の序論ではヒトを含め霊長類雄性生殖系の発達、性ホルモンの合成、代謝等について概要が述べられている。

第2章では27頭のカニクイザルを用い、その発育段階によって新生仔期、幼仔期初期、幼仔期後期、春機発動期および成体に分け、各時期における精巣の形態学的加齢変化について解析している。幼児期初期には新生仔期に比べ精巣組織全体がコンパクトになり、細胞の密度が高まるがライジッヒ細胞数は減少する。精細管の細胞は増加するが中空様構造はみられない。幼仔期後期では精原細胞、セルトリ細胞が精細管の周辺に配置され、精細管内に管空を生ずるようになりその直径も太くなる。春期発動期では、減数分裂像および精子形成が確認がされる。部分的に成熟精子が確認される細精管もあるが大部分の精細管では成熟精子は確認されない。成熟個体では大部分の細精管で成熟精子が確認された。

第3章では免疫学的に精巣組織中のテストステロンおよび 3β -HSDの検出を試みている。カニクイザルではライジッヒ細胞で両者を検出する事が出来た。この事からライジッヒ細胞で雄性ホルモンが生合成され、貯蔵、分泌されることが確認された。さらに、 3β -HSDがカニクイザルの精巣セルトリ細胞より検出され、ライジッヒ細胞のみならずセルトリ細胞でもステロイド合成が行われているという事が実

証されたのは新知見である。さらにブアン固定によるカニクイザル精巢のパラフィン切片は、その組織構造を良く保存しており形態学研究に適しているのみならず、テストステロンや 3β -HSDの免疫学的な検出にも適していることが明らかにされた。

この結果に基づきカニクイザル精巢組織中のテストステロンおよび 3β -HSDの分布の加齢変化について検討した。新生仔期、幼仔期後期、春機発動期および成体の精巢では、一部のライジッヒ細胞でテストステロンの強い反応が検出されたが、幼仔期初期の精巢ではテストステロン陽性の反応を呈しているライジッヒ細胞はほとんど認められなかった。 3β -HSDに関しても新生仔期、幼仔期後期、春機発動期および成体の精巢では、一部のライジッヒ細胞とすべてのセルトリ細胞でその存在が検出された。しかし、幼仔期初期の精巢ではごく一部のライジッヒ細胞が弱い陽性反応を示しただけであった。またすべてのセルトリ細胞で 3β -HSDの存在は検出されなかった。このように新生仔期にカニクイザル精巢がステロイド合成に関する機能的な組織像を呈し、一度、幼仔期初期に機能低下状態になり、幼仔期後期以降に再び活性化するという二相型変遷を示した。このことはすでに報告されている出生後のカニクイザル血中テストステロン濃度の二相型変遷と完全に一致するものである。雄カニクイザル胎児の血中生殖腺刺激ホルモン濃度は妊娠末期の胎仔期に増加し、その反映として出生直後の新生仔の精巢機能亢進がもたらされると考えられる。その後、血中濃度は低下し、それとともに精巢は停止状態になるが、春機発動期直前の幼仔期後期になって脳下垂体は生殖腺刺激ホルモンの分泌を開始し、精巢機能の再亢進がもたらされるのであろう。

また、本章ではカニクイザル精巢組織中のPCNA陽性細胞の分布の加齢変化についても検討を加えた。新生仔期の精巢ではPCNA陽性の精原細胞、セルトリ細胞、精細管近傍細胞、ライジッヒ細胞等が見られた。幼仔期初期の精巢ではPCNA陽性の細胞は、ほとんど認められなかった。他方、幼仔期後期の精巢ではPCNA強陽性の精原細胞およびセルトリ細胞、精細管近傍細胞のうちPCNA陽性細胞の割合が増加した。春機発動期後の精巢では、PCNA陽性の精原細胞、精母細胞、セルトリ細胞、精細管近傍細胞、ライジッヒ細胞の数が顕著に増加した。成体では、かなりの割合で精原細胞、精母細胞は陽性を呈した。しかし、精細管近傍細胞、ライジッヒ細胞の陽性の割合は低かった。第二精母細胞、精子細胞およびセルトリ細胞は陰性であった。PCNAを免疫学的に検出する事により、カニクイザルの精巢の成長過程での増殖能を評価する事が可能であると判断された。また幼仔期初期精巢細胞の増殖能の低下と春機発動期の増殖亢進という二相性の変化を明確に示す結果を得た。

以上、本論文で明らかになったカニクイザル精巢の生後発達と加齢変化はヒトへの外挿が可能であり、この分野の研究に有用な知見を提供した。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。