

Title	モルモットの実験的不妊に関する免疫学的研究
Author(s)	浮田, 寿
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28423
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 12 】

氏名・(本籍)	浮田 寿 うき た ひさし
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 281 号
学位授与の日付	昭和 37 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科 外科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	モルモットの実験的不妊に関する免疫学的研究 (主査) (副査)
論文審査委員	教授 足高 善雄 教授 天野 恒久 教授 堀 三津夫

論文内容の要旨

〔研究目的〕

1899 年 Landsteiner に依って抗精子抗体が発見されて以来、これに関する多数の業績が報告されているが、抗精子抗体による実験的不妊症発症に就いては賛否両論あり、何れとも決定し難かった。しかるに 1959 年 Isojima および Grahams は Freund's adjuvant を用いて雌モルモットに睾丸免疫を行い確実に不妊症を惹起し得ることを発表し、ついで Katsh も精子免疫により同じく実験的不妊症の発症することを証明した。これまで睾丸および精子免疫による実験的不妊症の発症機序については、

1. 被免疫モルモット子宮が精子の接触によりアナフィラキシー反応を起して収縮し、子宮頸管の精子通過障害および受精卵の着床障害を起す可能性 (Katsh の子宮アナフィラキシー説)
2. 血中の抗精子抗体 (循環抗体) が子宮頸管、腔内に分泌されるために直接精子を不動化する可能性
3. ツベルクリン型感作が受精および妊卵着床障害を起す可能性 (ツベルクリン型感作)
4. 精子あるいは睾丸注射による性ホルモン分泌態度の変化、あるいは性器管、卵巢の器質的变化を起す可能性等が考えられているが、まだ未解決のまま残されている。よって著者は免疫による実験的不妊症の成因にいずれが最も重要な役割を演じているかを究明せんとして次の実験を試みた。

〔研究方法〕

1. 免疫方法：モルモット睾丸組織とモルモット精子 Tyrode 氏液浮游液を Potter's homogenizer にかけて睾丸・精子ホモジネートを作製し、等量の complete Freund's adjuvant とよく混合して油中水滴 (water in oil emulsion) とする。雌モルモットにこの emulsion を 1カ所 0.1ml, 6カ所に皮内注射し、2週間および5週間後同様の処置を反復した。
2. Schultz-Dale 法：睾丸および精子免疫を受けたモルモット子宮が精子の子宮腔部および子宮腔内壁接触によつて収縮を起すや否やを本法によつて検討した。

3. 被免疫モルモット腔内容物中の精子不動化抗体の証明：

I) *in vitro* での証明：腔内容物を採取し，その遠沈上清 0.1 ml. をウエル・スライド上で精子液 (1×10^7 /ml.) 0.2 ml, 補体 0.1 ml. と混合し，37°C に保ちつつ精子の不動化される度合を顕微鏡下に時間的に観察，精子運動が $\frac{1}{3}$ 以下になるまで追跡し，その時間 (分) で補体対照の運動精子が $\frac{1}{3}$ 以下になる時間 (分) を除した値を不動化指数として表現した。

II) *in vivo* での証明：精子液 (1×10^7 /ml.) 0.2 ml. をネンブタール麻酔した被免疫モルモット腔内に注入し，以後腔内容を時間的に毛細ガラス管を用いて採り出し，その中の運動精子が10%になる時間を対照の非免疫モルモットと比較した。

4. 発情周期の観察：Papanicolaou 染色により腔内容物中の角化細胞の出現態度を目標にした。

5. 性ホルモン投与：プロゲステロン製剤として Progesterone 5mg. と 0.5mg. 並にエストロゲン製剤として Estradiol-3-benzoate 1mg と 0.1mg. のそれぞれ臀筋内注射の 2 群を設け，12 時間後観察した。

6. タンニン酸処理赤血球凝集反応：Boyden のタンニン酸処理赤血球凝集反応の変法である Stavitsky の方法を用いた。

〔研究成績〕

1. 被免疫モルモット子宮は子宮腔部あるいは子宮腔内壁に精子を接触せしめても何等収縮を起さず，子宮外側，すなわち漿膜側に接触せしめて初めて強い収縮を惹起した。

2. 腔内容物の精子不動化試験で *in vitro* では不動化指数の最高値は免疫群は全例 3.0 以上を示したのに比し対照群では全例 2.9 以下であった。平均値を見ても免疫群では 2.0~7.9 であったに比し，対照群では全例 1.9 以下であった。また，*in vivo* では免疫群では 40 分以内に全例，精子運動が10%になったのに比し，対照群では 40 分にして初めて不動化が始まり，80 分にして漸くその大部分において精子運動が 10% になった。

3. 腔内容物中の精子不動化抗体価の変動と発情周期とは直接関係がなかった。

4. 腔内容物中の精子不動化抗体価はプロゲステロン，エストロゲン等の性ホルモン投与によっては影響されなかった。

5. 血中精子不動化抗体価と腔内容物中精子不動化抗体価は平行関係を示さなかった。

6. 同一抗血清について精子不動化抗体価と赤血球凝集反応抗体価をそれぞれ比較測定すると，モルモットによって両抗体価の比率が一定でないことが判明した。

〔結 論〕

睾丸あるいは精子免疫によるモルモットの実験的不妊症の発症機序に関して先ず Katsh の子宮アナフィラキシー説について検討し，その可能性を否定した。他方，血中の精子不動化抗体(循環抗体)が腔内容物中に出現することが確実に証明された。また，精子抗原に対して皮膚反応は例外なく陽性でありツベルクリン型感作の成立していることが証明されたが，不妊症発症への関与についてはなお，今後の研究に俟たねばならない。ホルモン分泌異常の可能性については発情周期に変化を認めなかった点より否定される。

すなわち睾丸および精子免疫による実験的不妊症発症の一つの有力な原因としては血中の精子不動化抗体がまず腔内容物中に分泌混合され，運動精子の不動化によって妊卵の成立が妨げられることであること

を知った。

論文の審査結果の要旨

睪丸あるいは精子を用いて同種雌動物を免疫し抗体を産生せしめることによって実験的に不妊を起すことの可能性については決定的な結論に到達していない。1959年にいたって Freund's adjuvant を導入することによりモルモットの実験的不妊が確実に惹起されるようになった。

その成因として Katsh は感作子宮が精子の接触によりアナフィラキシー反応を起して収縮し、精子の子宮頸管通過障害を起すためであると主張している。

本研究はまず精子を子宮腔部または子宮内膜に接触させても被免疫モルモット子宮は収縮を惹起しないが、漿膜側に接触させると初めてアナフィラキシー反応によって収縮することを Magnus 装置を用いる実験により証明し、さらに子宮が収縮した場合でも、なお腔内の精子が子宮腔内にまで進入し得る可能性のあることを証明して Katsh の説を否定した。

他方、被免疫雌モルモットの腔内容物について、*in vitro* および *in vivo* の精子不動化試験により精子不動化抗体が確実に存在する事実を証明し、これが免疫学的不妊の発症に有力な役割を演じていることを証明した。

さらに血中精子不動化抗体の腔内容物中への出現態度を種々な面より観察検討し、血中精子不動化抗体の腔内容物への移行は発情周期およびエストロゲン、プロゲステロン等の女性ホルモンによって影響を受けることなく、その血中抗体価と腔内容物中抗体価は必ずしも平行しないことを実験的に究明した。

要するに本研究によって睪丸および精子免疫によるモルモットの実験的不妊症の発症機序が明確に示され、かつ血中の抗精子抗体産生の事実とその抗体の腔内容物への移行の態度についても新発見が得られたことはこれまで免疫学的に未開拓であった人類の不妊症との関連性についても示唆するところ少からず学位論文として価値あるものと認められる。