The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Effect of 1, 25-Dihydroxyvitamin D on Testicular Morphology and Gene Expression in Experimental Cryptorchid Mouse : Testis Specific cDNA Microarray Analysis and Potential Implication in Male Infertility
Author(s)	平井, 利明
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49915
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【75】

氏　　名	平　井　利　明（ひら い とし あき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２２７８４　号
学位授与年月日	平成21年３月24日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D on Testicular Morphology and Gene Expression in Experimental Cryptorchid Mouse : Testis Specific cDNA Microarray Analysis and Potential Implication in Male Infertility （実験的停留精巣マウスにおける活性型ビタミンＤの精巣組織および遺伝子発現に対する影響：精巣特異的マイクロアレイを用いた解析と男性不妊症治療における意義）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　奥山　明彦 （副査） 教　授　木村　　正　　教　授　大薗　恵一

論 文 内 容 の 要 旨

〔　目的　〕

ビタミンDは体内で活性型ビタミンDとなり、標的細胞の核内のビタミンD受容体（VDR）を介して遺伝子発現、タンパク質合成を促し、生理作用を発現している。活性型ビタミンDは骨粗鬆症、乾癬の治療に臨床応用されており、近年、白血病治療薬としての有用性、免疫抑制剤としての作用なども見出されており、その作用は多岐にわたる。ビタミンDと精巣との間に何らかの作用・関連があることはこれまでにも報告されているが、その作用機序や治療的効果に関しては未だ不明である。今回、実験的停留精巣による造精機能障害に対するビタミンDの治療効果および作用機序について検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

マウスに停留精巣術を施行し、2週間後に精巣固定術を行った。これらを活性型ビタミンD投与・非投与群に分け4週間投与し、精巣組織所見および精巣重量を測定したところ、活性型ビタミンD投与群では、組織所見・精巣重量ともに有意差はなかったものの改善する傾向を認めた。次にマウス精巣におけるビタミンDレセプター（VDR）の局在を免疫染色法にて確認したところ、精粗細胞、精母細胞、セルトリ細胞に発現を認めた。また正常精巣、停留精巣、培養セルトリ細胞におけるVDRのmRNAの発現強度をリアルタイムPCR法にて比較したところ、停留精巣と培養セルトリ細胞における発現は正常精巣に較べそれぞれ約8倍、20倍強く発現していた。正常精巣 ＜ 停留精巣 ＜ 培養セルトリ細胞の順にセルトリ細胞由来のRNA量の比率が高くなることから、精巣内ではセルトリ細胞において最も強くVDRが発現していると考えられた。また精巣内でのビタミンDの集積部位をマイクロオートラジオグラフィー法にて確認したところ、セルトリ細胞に一致して強い集積を認めたことからも、精巣内でのビタミンDのターゲットはセルトリ細胞であることが予想された。さらに、精巣特異的マイクロアレイ法を用いて停留精巣マウスのビタミンD投与・非投与群間での精巣内遺伝子の発現変動を比較、検討した結果、2483遺伝子中、19遺伝子の発現上昇を認めた。このうち、セルトリ細胞内で脂質輸送に関連し、かつその欠損により妊孕性の低下、精子数減少など不妊症との関連もあるABCA1遺伝子に着目した。培養セルトリ細胞にビタミンDおよびコントロールとしてFSHやテストステロンを添加してABCA1タンパクの発現の強度をウエスタンブロット法にて確認したところ、ビタミンD投与群ではコントロール群に比べ、2～4倍の発現増強を認めた。これらの結果より、ビタミンDは精巣内においてセルトリ細胞内のABCA1遺伝子の発現に関与している可能性が示唆された。

〔　総括　〕

活性型ビタミンD投与により、造精機能障害は改善する傾向を認め、精巣内のVDR局在やビタミンD集積から、セルトリ細胞に作用することが考えられた。また、活性型ビタミンDはABCA1遺伝子の発現など、セルトリ細胞などの働きによって間接的に精巣機能の維持・改善に作用している可能性が示唆された。活性型ビタミンD単独では造精機能障害を回復させる十分な効果を得ることは困難であるものの、今後マイクロアレイ法を用いた遺伝子診断などにより、男性不妊症においても個別に原因検索が可能となれば、症例によってはビタミンDが有用な治療となる可能性があると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

男性不妊症の原因の約90%は造精機能障害によるものであるが、現時点で造精機能を亢進させるような治療薬は開発されていない。以前よりビタミンB12やビタミンEなど、ビタミン製剤が広く男性不妊症の治療に用いられているものの、ビタミンDに関しては造精機能障害に対する治療効果および作用機序については未だ不明である。本研究は精巣内のビタミンDレセプターの局在やビタミンDの集積部位から、活性型ビタミンDがセルトリ細胞を介して造精機能に作用する可能性を明らかにし、また活性型ビタミンDの投与が造精機能関連遺伝子の発現を誘導することや、造精機能障害そのものを改善させる傾向がある事も明らかにした。これらの結果により、活性型ビタミンDが造精機能障害または男性不妊症の治療薬として有効となる可能性が示唆された。以上の研究は学位の授与に値すると考えられる。