

氏 名 山崎 一恭
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 博乙第 3069 号
学位授与年月 令和 5 年 3 月 24 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当
審査研究科 人間総合科学研究科
学位論文題目 精子機能の分子調節機構に基づく精子の質の評価法
についての研究

主 査	筑波大学教授	博士 (医学)	濱田 洋実
副 査	筑波大学教授	薬学博士	橋本 幸一
副 査	筑波大学准教授	博士 (医学)	臼井 丈一
副 査	筑波大学助教	博士 (医学)	川西 邦夫

論文の内容の要旨

山崎一恭氏の博士学位論文は、精子表面に結合したセメノジェリンと、精液検査所見ならびに妊娠成績との関係性について検討するとともに、精液中の酸化ストレスレベルに基づく、抗酸化剤サプリメント、あるいはメチルコバラミンによる抗酸化剤併用療法の効果を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

第 I 章では、著者は本論文の研究背景として、まず男性不妊症の疫学と、診断および治療の現状を概説するとともに、現在行われている精液検査の問題点を明らかにしている。次に先行研究を概観して、精囊分泌液中の主要タンパク質であるセメノジェリンが、精子が女性の膣～卵管を通過する際に、膣～子宮では精子表面に結合することで受精能の獲得を阻害しつつ精子の生存を助け、卵管膨大部に至ると精子から外れることで精子が受精能を獲得することが知られてきたにもかかわらず、セメノジェリンに関する臨床的な研究はまだ少ないことを述べている。一方、精液中の酸化ストレスが精子にダメージを与えることが明らかであるものの、抗酸化剤の男性不妊治療効果については一定の結論が得られていないことを述べている。これらの背景をふまえて、著者は、精子の妊孕性の評価のためには精子機能の分子調節機構に関する最新の知見に基づいた新規検査導入が必要であることを強調し、セメノジェリンならびに酸化ストレスに基づく精子の質の評価が可能であるかどうかを明らかにすることを目的として、本研究を行ったものである。

第 II 章では、著者は精子表面に結合したセメノジェリンと、精液検査所見ならびに妊娠成績との関係性に関する研究について述べている。この研究において、著者は、単一医療機関の男性不妊外来に通院中の男性患者 142 名を対象として、これら対象者の精液検査所見、およびフローサイトメトリにより精子表面結合セメノジェリンを測定している。また、対象者全員に対して質問票を送付し、パートナーの妊娠の有無や妊娠手段について後方視的に検討している。そして、得られたデータを解析して、精子表面結合セメノジェリンと精液検査所見との関係性、ならびに妊娠の有無および妊娠手段と精子表面結合セメノジェリンとの関係性を検討したものである。これらの結果、著者は、セメノジェリン結合精子の割合と精子運動率との間に弱いながらも有意な負の相関が認められるものの、精子濃度、精子生存率と

の間には有意な相関はないことを明らかにしている。さらに、著者は、パートナーが妊娠した群と妊娠しなかった群との間で、精液検査所見、セメノジェリン関連パラメーター（セメノジェリン陽性精子率、セメノジェリン陰性精子率、総セメノジェリン陽性精子数、総セメノジェリン陰性精子数）に差はないものの、妊娠した群を経子宮妊娠群（自然妊娠＋人工授精妊娠）と非経子宮妊娠群（生殖補助医療による妊娠：体外受精妊娠・顕微授精妊娠）とに分けて精液所見、セメノジェリン関連パラメーターを比較して、総セメノジェリン陰性精子数が経子宮妊娠群で高い傾向を示すことを明らかにしている。

第 III 章では、著者は精子中の基礎酸化還元電位レベルに基づく、精子形成障害に対する抗酸化剤併用療法の効果に関する研究について述べている。この研究において、著者は、3 施設の男性不妊外来を受診し精液検査異常を認めた 84 名を対象として、これらの対象者にビタミン C、ビタミン E、コエンザイム Q10 を含む抗酸化剤サプリメント、あるいはメチルコバラミンを 3 ヶ月間投与し、投与前後で精液検査、精液中酸化ストレスマーカー（酸化還元電位：ORP、8-hydroxy-2'-deoxyguanosine：8-OHdG）を測定している。そして、これらの薬剤投与による精液検査所見および酸化ストレスマーカーの変化、薬剤投与前の酸化ストレスマーカー高値および低値の対象者間での薬剤効果の差について検討したものである。これらの結果、著者は、抗酸化剤とメチルコバラミンはともに精液検査所見を有意に変化させないことを見出している。また、治療前の精液中 ORP がカットオフ値より高い場合、どちらの治療によっても精子濃度を有意に増加させることを明らかにしている。さらに、著者は、治療前精漿中 8-OHdG は、治療による精子濃度の上昇を予測するマーカーにはならないことを明らかにしている。

第 IV 章では、著者は研究結果に関する考察を行っている。セメノジェリン関連パラメーターが妊娠群、非妊娠群間で差を示さなかったことから、セメノジェリンは不妊男性の全般的な妊孕性の予測因子とはならないのに対して、総セメノジェリン陰性精子数は、経子宮妊娠の成立を予測するパラメーターであると考えられることから、セメノジェリン陰性精子の濃度ではなく総数が *in vivo* 受精の可能性に直接関連するパラメーターであることを示唆していると述べている。一方、治療前の精液中 ORP 値は、精液検査異常を示す男性不妊患者に対する抗酸化剤を投与する際に、精子濃度改善の予測因子となりうることを示されたことから、男性不妊患者に対する抗酸化剤治療の効果に関する報告が一致した結論を示せていない理由の一つとして、治療前の酸化ストレスレベルが考慮されていない可能性が示唆されると考察している。また治療前 8-OHdG は抗酸化剤の効果の予測因子とはならなかったことから、酸化ストレスマーカーの種類によって、その表現する精液中酸化ストレス状態は異なると述べている。

本研究の総括として、著者は以下のように結論づけている。本研究により、従来の精液検査では難しかった“精子の質”を評価する、精子機能の分子調節機構に基づく評価法の臨床的意義、およびそれに基づく治療法の選択について明らかとなった。つまり、総セメノジェリン陰性精子数測定により、自然な経子宮妊娠から生殖補助医療を用いた非経子宮妊娠による方法へとステップアップすべき症例を選別できる可能性がある。一方、精液中酸化ストレスに関しては、ORP の測定結果を基に、抗酸化療法により精液検査所見の改善が見込める男性不妊症例を選別できる可能性があることを明らかにしている。

審査の結果の要旨

（批評）

著者は、“精子の質”に着目して研究を遂行し、総セメノジェリン陰性精子数が生殖補助医療を用いた非経子宮妊娠による方法へとステップアップすべき男性不妊症例を選別できる可能性、ならびに ORP 値を基に、抗酸化療法により精液検査所見の改善が見込める男性不妊症例を選別できる可能性を初めて示した。本論文は、今後の男性不妊治療法の進歩に大きく寄与する、これらの新しい重要な知見を提供するものであり、博士論文としてきわめて優れていると評価できる。

令和 4 年 12 月 27 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。