

氏 名 (本 籍)	た じま 田 島	ゆたか 裕 (群馬県)
学 位 の 種 類	医 学 博 士	
学 位 記 番 号	博 甲 第 558 号	
学 位 授 与 年 月 日	昭和63年 3 月25日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当	
審 査 研 究 科	医学研究科	
学 位 論 文 題 目	STUDIES ON THE ROLE OF BICARBONATE IN THE ACTIVATION OF MAMMALIAN SPERM UPON EJACULATION (射精時の精子活性化現象における重炭酸の役割)	
主 査	筑波大学教授	医学博士 小 磯 謙 吉
副 査	筑波大学教授	医学博士 稲 田 哲 雄
副 査	筑波大学教授	医学博士 眞 崎 知 生
副 査	筑波大学助教授	医学博士 小 山 哲 夫
副 査	筑波大学助教授	医学博士 目 崎 登

## 論 文 の 要 旨

### 〈目 的〉

哺乳動物の精子は精巣にて生成されたのち、精巣上体で成熟し射精までこの尾部に蓄えられる。この段階の精子は殆ど静止しておりその代謝活性も低いが、射精と共に短時間に活性化を受け、活発に前進運動を始めるようになる。この現象に対して従来までは、射精により精巣上体の抑制的な環境から解放されて精子は運動を開始すると信じられてきたが、最近では細胞内 pH の上昇や Ca イオン等が運動開始のトリガーではないかと考えられている。

一方, cyclic adenosine (3', 5') monophosphate, cAMP は精子の運動性に関与していることは認められていたが, その細胞内濃度調節機構が体細胞のものと異なっており, その精子内濃度を上昇せしめる生理的な因子は知られておらず, 生理的な意義づけについては不明であった。これに対し本学の岡村らは, 重炭酸イオンが精子のアデニレートシクラーゼを直接活性化することを示したが, 重炭酸イオンの精子に対する効果は, 細胞内 pH の上昇・炭酸固定・Ca イオンの取り込み増大等によるとの考え方が一般的であった。本研究は, 精巣上体精子は射精時に重炭酸イオンを含んだ精囊液と混合される解剖学的位置関係にあることから, 射精時の精子活性化現象を重炭酸イオン・シクラーゼ・cAMP 系で統一的に論じようと試みたものである。

#### 〈対象及び方法〉

- ① 射精時の精子活性化現象を解明するために、ブタ精巢上体精子を用いて運動性・呼吸量・細胞内 cAMP 濃度・細胞内 pH を測定し活性化の条件を系統的に検討した。
- ② 重炭酸イオンがブタ精子の運動開始のトリガーであることが判明したので、男性不妊症患者の精液中の pH・果糖濃度・重炭酸濃度・精子密度を測定し、その病態への重炭酸イオンの関与を検討した。
- ③ ブタ精子の陰イオン輸送活性についてヒト赤血球と比較するため、赤血球の陰イオン輸送体に対する阻害剤の効果を検討した。
- ④ 細胞外より加えた重炭酸イオンが精子のシクラーゼを活性化したため、精子の陰イオン輸送活性についてヒト赤血球と比較検討した。
- ⑤ 内因性の重炭酸イオンも精子を活性化すると示唆されたため、陰イオン輸送阻害剤の精子に対する生理的な効果について検討した。

#### 〈結 果〉

① 高細胞密度・低 pH・低酸素分圧・呼吸基質の欠如等の精巢上体の抑制的な環境を単に解除しても、精巢上体精子は射出精子のような高い運動性は示さず、細胞内 pH の上昇や Ca イオンも精子に運動性を賦与することはできなかった。ところが、重炭酸イオンは生理的濃度で、短時間に細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、精巢上体精子を射出精子のレベルまで活性化した。ブタ精漿は精子を活性化したが、それから重炭酸イオンを除くと活性化効果は消失した。そして重炭酸イオンによる精子の活性化の程度は、細胞外液中の重炭酸イオンの濃度よりむしろ炭酸ガス分圧と比例した。

② ブタの場合と同じく（正常）ヒトにおいても、重炭酸イオンは精子のシクラーゼを活性化し、精囊より分泌されることが判明した。男性不妊症の患者の精子の運動性は、精液の pH・果糖濃度・精子密度などとは相関せず、精液中の重炭酸イオンの濃度とよく相関した。及び、同一個体で精液中の重炭酸濃度と精子の運動性とがパラレルに推移する患者群が存在した。

③ リンタングステン酸等のポリアニオンが、ヒト赤血球の陰イオン輸送活性を拮抗的に阻害することが判明した。この阻害作用はリンタングステン酸の構成成分であるタングステン酸やリン酸よりも強力であった。同様の結果は、ブタ精子においても認められた。

④ ブタ精子の陰イオン輸送活性は、二重逆数プロットで直線性を示した。ヒト赤血球の陰イオン輸送体に比して、阻害剤に対する感受性が低いことと重炭酸の輸送速度が低く現れたことを除けば、精子と赤血球の陰イオン輸送体の性質は、温度依存性・pH 依存性・阻害剤に対する定性反応の面でよく一致した。

⑤ 陰イオン輸送体の阻害剤は単独では殆ど効果はないが、重炭酸イオンと共存すると精子内 cAMP 濃度を著しく上昇させ、重炭酸イオンの精子に対する活性作用を増強することが判明した。増強作用の程度は、陰イオン輸送活性の阻害の強さと相関した。なおこれらの阻害剤は、精子のシクラーゼの活性は低下させたが、精子内部よりの陰イオンの排出を阻害した。

#### 〈考 察〉

① ブタ精巢上体精子が射精時に活性化されるのは、精巢上体の抑制的な環境から解放されるため、あるいは細胞内 pH や Ca イオン濃度が上昇するためではなく、精囊液中の重炭酸イオンと混合されるためと考えられた。そして、このメカニズムは哺乳類一般について成り立つものと期待された。また、重炭酸イオンの精子活性化における作用機序は、細胞内 pH の上昇・炭酸固定・Ca イオンの取り込み増大等の間接的なものでなく、精子のシクラーゼを活性化するためであることが示された。さらに、精子内部で発生する炭酸ガスに由来する内因性の重炭酸イオンも、シクラーゼを活性化するものと示唆された。

② ヒトの場合も、精液中の重炭酸イオンは精囊の一つの機能を反映し、ヒト精子の運動開始のトリガーであると考えられた。男性不妊症の患者中には、重炭酸イオンによる活性化が効率よく行われなかった結果、見かけ上低い運動性を示すと考えられる一群があり、治療の対象になるものと期待された。

③ リンタングステン酸等のポリアニオンの、精子及び赤血球の陰イオン輸送活性に対する阻害効果は、これらの物質がその分子中に多くの陰電価を持つため、陰イオン輸送体の活性中心と強く相互作用するためと考えられた。

④ 精子の陰イオン輸送は何等かの輸送体によって行われ、その性質は赤血球の輸送体と類似していると考えられた。また重炭酸イオンの輸送速度が低いことについては、精子内部で生ずる内因性の重炭酸イオンが外部からの取り込みを抑制するためと考えられた。

⑤ 陰イオン輸送体の阻害剤の、重炭酸イオンによる精子の活性化を増強する作用については、これらの阻害剤が内因性の重炭酸イオンの排出を阻害して、精子内の重炭酸イオンの濃度を高めてシクラーゼをより活性化するためと考えられた。

## 審 査 の 要 旨

射精時における精子の活性化現象は長い間未解決のままであったが、これに対し田島氏はブタ精巢上体精子の運動及び代謝の活性化条件を系統的に検討し、精囊液中の重炭酸イオンが精子のシクラーゼを活性化し、細胞内 cAMP 濃度が上昇するためであると結論した。また、男性不妊症における精子の運動不全の原因の一つにこのメカニズムがあてはまることを示唆した。さらに、精子の陰イオン輸送が担体によって行われていること、及び陰イオン輸送阻害剤の精子に対する生理効果を通して、精子の活性化に対する内因性の重炭酸イオンの関与を示した。

以上の成果は、一部は既に定評ある国際誌に発表されており、精子の活性化機構における新知見であるばかりでなく、男性不妊症に対する臨床応用への道を開くものとして高く評価しうる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。