

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1192 号	氏 名	原 田 由 紀 子
論文審査担当者	主 査 石 塚 修 副 査 駒 津 光 久・菅 野 祐 幸		

(論文審査の結果の要旨)

2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-D) は水田や芝に広く用いられている除草剤である。2,4-D 散布者に精子異常症の頻度が高いことが報告されているが、これらの因果関係と分子機構を調べた研究は皆無である。2,4-D は肝細胞においてペルオキシソームを増殖させること、それを仲介する α 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR α) が精巣ではライディッヒ細胞に多く発現することから、原田は 2,4-D による精巣毒性が PPAR α を介して生じるのではないかとの仮説を立てた。そこで、野生型・PPAR α ノックアウトマウス (16-20 週齢、Sv/129 系統) に 2,4-D (130 mg/kg/day) あるいは vehicle を 2 週間経口投与し (各群 8 匹)、精巣の変化を解析した。また 2,4-D 投与マウスからライディッヒ細胞を単離し、コレステロール含量や定量 PCR 法によるコレステロール・テストステロン代謝関連遺伝子の発現を計測した。最後にオス野生型・PPAR α ノックアウトマウスに 2,4-D を投与しつつメス野生型マウスと交配させ、妊娠率や総出生児数を調べた。

その結果、以下の成績を得た。

1. 2,4-D 投与により、野生型マウスだけに精巣内テストステロンの著明な減少、精子細胞やセルトリ細胞の変性が見られた。
2. ライディッヒ細胞ではテストステロンの前駆物質であるコレステロール滴の消失が認められ、これはコレステロール合成酵素である HMG-CoA synthase 1 と HMG-CoA reductase の発現低下に起因していた。
3. 一方、コレステロールからテストステロンに変換する酵素群の発現量には顕著な変化が見られなかった。
4. 妊娠率や出生児数は 2,4-D 投与下の野生型マウスで低下した。
5. 上述の変化は、2,4-D を投与した PPAR α ノックアウトマウスでは観察されなかった。

以上より、PPAR α が 2,4-D による精巣毒性に関与しており、その分子機構としてライディッヒ細胞でのコレステロール・テストステロン恒常性の破綻が考えられた。本研究は、代表的除草剤である 2,4-D による精巣毒性や男性不妊の発生機構を解釈する上で、新たな知見を提示していると考えられた。したがって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。