

令和4年3月8日
国立大学法人浜松医科大学
国立成育医療研究センター

子宮内低栄養は精巣機能障害の原因となる： 予防可能な環境因子関連疾患の同定

<研究成果のポイント>

- 子宮内低栄養におかれた雄マウスが、出生前に男性ホルモン分泌不全を、そして出生後に精子数減少を示すことを世界で初めて見出しました。
- この成果は、子宮内発育不全で出生した男児・男性が高率に外性器異常や不妊症を有する原因を明らかとし、さらに、胎児期の低栄養環境が成人期の糖尿病・高血圧・メタボリック症候群などの発症に関与するという DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) の概念に「精巣機能障害」を加えるものです。
- 本研究は、わが国において高頻度に認められる子宮内発育不全およびそれに起因する精巣機能障害の予防のために、女性の低栄養状態（やせ願望）の是正に向けた社会啓発活動を推進することの重要性を示すものです。

※本研究成果は、米国内分泌学会雑誌「Journal of the Endocrine Society」に日本時間3月8日午前9時に掲載されました。

<概要>

浜松医科大学緒方勤特命研究教授（浜松医療センター院長補佐）と小児科藤澤泰子病院准教授・小野裕之助教、国立成育医療研究センター分子内分科学研究部深見真紀部長らは、九州大学諸橋憲一郎教授のグループと共同で、子宮内低栄養におかれた雄マウスが出生前に男性ホルモン分泌不全を、そして出生後に精子数減少を示すことを世界で初めて見出しました。これは予防可能な環境因子による精巣機能障害が存在することを示すものであり、女性の低栄養状態（やせ願望）の是正に向けた社会啓発活動の重要性を認識させるものです。

<研究の背景>

先行研究により、(1) 子宮内発育不全で出生した男児・男性が高率に外性器異常（尿道下裂など）や不妊症を有すること、(2) 胎児期の低栄養環境が成人期の糖尿病・高血圧・メタボリック症候群などの発症に関与すること～DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説～が報告されています。しかし、子宮内発育不全が精巣機能障害を招く機序、ならびに精巣機能障害が DOHaD スペクトラムに含まれるか否かは不明でした。

<研究手法・成果>

われわれは、妊娠メスマウスにたいして妊娠6.5日から栄養摂取量を50%に制限する実験を行い、2つの成果を得ました。第1は、在胎17.5日（妊娠末期）の精巣内男性ホルモン濃度と男性ホルモン産生酵素遺伝子発現量が、栄養制限を受けたメスマウスから出生した雄（R-マウス）において通常食で飼育されたメスマウスから出生した雄（C-マウス）に比し、半減していたことです。第2は、生後6週の精巣上体内精子数が、R-マウスにおいてC-マウスに比し、生殖細胞のアポトーシス亢進により約2/3に減少していたことです。これらのデータは、子宮内発育不全が外性器異常や不妊症を招く原因を明らかとし、さらに、精巣機能不全が DOHaD スペクトラムに含まれることを示すものです。そして、わが国において高頻度に認められる子宮内低栄養という環境因子に起因する精巣機能不全（尿道下裂や精子数減少）の予防に向けて、妊婦の栄養状態改善という社会啓発活動を推進することの重要性を再確認

させるものです。

<今後の展開>

全ての子宮内発育不全出生した男児・男性が臨床的に明らかな精巣機能不全を呈するわけではないことから、子宮内低栄養の他にも精巣機能に影響する因子が存在すると考えられます。われわれは、この共役因子の同定に向けて現在2つの研究を進めております。第1は、遺伝的感受性因子の同定で、既にエストロゲン受容体遺伝子に世界共通の感受性因子を見出しております。第2は、遺伝-環境相互作用の解析で、既に遺伝的に脆弱な性分化疾患発症遺伝子変異を有するマウスにおいて子宮内低栄養実験を進めております。これらの研究で、多因子疾患としての精巣機能不全の発症機序が解明され、その予防法が進展すると期待されます。

<発表雑誌>

Journal of the Endocrine Society (DOI: 10.1210/jendso/bvac022)

<論文タイトル>

Intrauterine hyponutrition reduces fetal testosterone production and postnatal sperm count in the mouse.

<著者>

Fujisawa Y, Ono H, Konno A, Yao I, Itoh H, Baba T, Morohashi K, Katoh-Fukui Y, Miyado M, Fukami M, Ogata T

<研究グループ>

浜松医科大学グループ：藤澤泰子、小野裕之、紺野在、矢尾育子、伊東宏晃、緒方勤
九州大学グループ：馬場崇、諸橋 憲一郎
国立成育医療研究センターグループ：福井 由宇子、宮戸真美、深見真紀

<研究支援>

本研究は、日本学術振興会基盤研究 A「多因子疾患としての性分化疾患・生殖機能障害発症機序の解明」および新学術領域研究「性スペクトラム」などの支援により行われました。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人浜松医科大学 医学部 〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

特命研究教授 緒方勤 Email: tomogata@hama-med.ac.jp

国立研究開発法人国立成育医療研究センター 広報企画室 Email: koho@ncchd.go.jp

<参考図>

