

精子形成に必要な栄養素群を解明 ～男性不妊症の病態解明や治療法開発に期待～

横浜市立大学大学院生命医科学研究科 創薬再生科学 小川毅彦教授らの研究グループは、理化学研究所生命医科学研究センター 有田 誠チームリーダー（横浜市立大学大学院生命医科学研究科 客員教授、慶應義塾大学薬学部 教授）、東京大学薬学部 青木淳賢教授、扶桑薬品工業株式会社 八尾竜馬上席研究員の各研究グループとの共同研究により、精子形成に必要な栄養素・物質群を網羅的に解析し、その全容を解明しました。今回の発見は、男性不妊症の病態解明や治療法開発への展開が期待されます。本研究は、『The FASEB Journal』に掲載されました。

研究成果のポイント

- 精子形成の開始と維持には脂質、特にリゾリン脂質*1が重要
- 脂質の酸化を抑える抗酸化物質としてビタミンE、ビタミンC、グルタチオンが有効

研究の背景

子供を望む夫婦にとって、男性不妊症は重大な問題のひとつです。その主たる原因は、精子形成障害という精子が作られにくい精巣内の状態にあります。治療法は限られ、その効果も不十分です。精子形成は、精子幹細胞が精子になるまでに、マウスでは35日間、ヒトでは74日間という長期間を要します。ホルモン濃度、温度（陰嚢内）、酸化ストレス等、精子形成は様々な体内環境要因に影響されます。また、膨大な数の精子を造るには十分な栄養が必要ですが、どの栄養素が必要で、それらがどう機能しているかの詳細は分かっていません。

小川教授らは、マウス精巣を用いた組織培養法により、体外で精子形成を再現することに世界で初めて成功し、2011年に発表しています。（*Nature*. 2011 Mar 24;471(7339):504-7. doi: 10.1038/nature09850.）

今回の研究では、この方法を用いてマウスの精巣組織片を培養し、培養液中に様々な栄養素、ビタミン、ホルモン等を加えて精子形成効率を検討しました。

研究の内容

従来の組織培養液には市販の血清代替物を用いており、未知の物質も多く含まれていました。そこで研究チームは化学組成の明らかな培養液を独自に作製し、実験を繰り返しました。その過程で、従来の組織培養法で用いていた血清代替物に特異的に含まれる物質をメタボローム解析の手法を用いて探索したところ、ビタミンEが浮かび上がってきました。

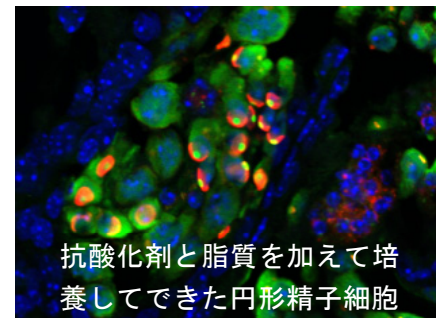
培養液の化学組成	
ウシ血清アルブミン	Et-BSA
ビタミンA	Retinoic acid Retinol
ホルモン	LH FSH Testosterone Triiodothyronine
遊離脂肪酸	Stearic acid Palmitic acid Oleic acid Linoleic acid Linolenic acid
その他の脂質	Cholesterol Phosphatidylcholine Sphingomyelin
抗酸化物質	ビタミンE ビタミンC グルタチオン
リゾリン脂質	LPC LPSA or LysOPS

(表1)

培養実験を実施すると、ビタミン E だけでは効果は乏しいものの、ビタミン C とグルタチオンを一緒に加えると精子形成が顕著に亢進することを見出しました。さらに、血清代替物には脂質が豊富に含まれていることから、それらの脂質を網羅的に解析するリポドミクス解析（理研・有田チームリーダー）を行い、さらにリゾリン脂質に特化したリポドミクス解析（東北大学・青木教授（現・東京大学））を行って重要な脂質種を絞り込みました。リゾフォスファチジルコリン（LPC）やリゾフォスファチジル酸（LPA）等のリゾリン脂質を培養液に添加すると精子形成効率の向上が確認できました。最終的には、（表 1）の物質群を調合した培養液で精子形成を効率よく誘導できることが確認され、精子形成に必要な栄養素・物質群をすべて明らかにしました。

今後の展開

精子形成に必要な栄養素の全容は分かりましたが、それらのバランスについては更なる研究が必要です。また、今回の実験はマウスを用いたものですが、他の動物、特にヒトにおける研究に発展させることが期待されます。



抗酸化剤と脂質を加えて培養してできた円形精子細胞

用語説明

*1 リゾリン脂質：

細胞膜を構成するリン脂質は 2 本のアシル基（脂肪酸）をもっているが、それが 1 本なのが、リゾリン脂質。血液中に存在するリン脂質からホスホリパーゼの作用によって産生される。

掲載論文

Antioxidant vitamins and lysophospholipids are critical for inducing mouse spermatogenesis under organ culture conditions

Hiroyuki Sanjo, Tatsuma Yao, Kumiko Katagiri, Takuya Sato, Takafumi Matsumura, Mitsuru Komeya, Hiroyuki Yamanaka, Masahiro Yao, Akio Matsuhisa, Yuta Asayama, Kazutaka Ikeda, Kuniyuki Kano, Junken Aoki, Makoto Arita, Takehiko Ogawa

The FASEB Journal. 2020;00:1–18. 31 May 2020 DOI: 10.1096/fj.202000245R

※本研究は、JSPS 科研費 新学術領域研究「配偶子インテグリティの構築（研究代表者：小川毅彦）」、「脂質クオリティが解き明かす生命現象（研究代表者：有田 誠）、日本医療研究開発機構(AMED) 革新的先端研究開発支援事業インキュベータータイプ (LEAP) 「リゾリン脂質メディエーター研究の医療応用（研究代表者：青木淳賢）、横浜市立大学戦略的研究推進事業「研究開発プロジェクト（研究代表者：小川毅彦）」等の支援を受けて行われました。

YCU
横浜市立大学

お問い合わせ先

（研究内容に関するお問い合わせ）
大学院生命医科学研究科 創薬再生科学 教授 小川 毅彦
TEL：045-787-2784 E-mail：ogawa@yokohama-cu.ac.jp

（取材対応窓口、資料請求等）
研究・産学連携推進課長 山崎 理絵
TEL：045-787-2510 E-Mail：kenkyupr@yokohama-cu.ac.jp