様式 3

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Role of dynamic changes in human sperm heat shock protein A2 in male infertility

（ 精子の HSPA2（ ヒートショックプロテイン）の局在変化と男性不妊との関連の検討 ）

兵庫医科大学大学院医学研究科
医科学専攻 器官・代謝制御系
産科学婦人科学（指導教授 馬淵 誠士）
氏 名 夏目 明子

学位論文要約

不妊症の原因の約半数は男性因子であると報告されているが、従来の精液検査では精子の受精能や機能を十分に評価することは困難である。近年、世界的に受精に関与する分子を用いた新たな精子機能評価法の研究が進められているが、標準化された評価法は未だ確立されていない。我々は、精子形成に関与する分子シャペロンである Heat Shock Protein A2（HSPA2）に着目した。HSPA2 は受精過程での卵子への透明帯結合に関与する可能性があると示唆されているが、男性不妊症における HSPA2 の発現や局在の動態、及び受精能との関連については十分に解明されていない。本研究では HSPA2 の体外受精の培養下における局在や、男性不妊症病態との関連を解析し、HSPA2 の新たな精子機能バイオマーカーとしての有用性を検討した。

2024 年 5 月から 11 月までに当院を受診した 85 例を対象とし、2021 年 WHO 基準に基づき正常群、男性不妊症群(乏精子症群、精索静脈瘤正常精液所見群、精索静脈瘤乏精子症群)の 4 群に分類した。密度勾配遠心法および swim-up 法により精子調整を行い、24 時間 6.0% CO_2 下で培養を行った。Western blot 法により各群の HSPA2 蛋白発現量を測定するとともに、免疫蛍光染色により精子頭部における HSPA2 局在を経時的に評価した。

その結果、HSPA2 蛋白発現量は正常群と比較して乏精子症群および精索静脈瘤群で有意に低下しており、総運動精子数および精子運動率と有意な正の相関を示した。また、受精に重要な役割を果たす精子頭部の先体部の局在変化を解析したところ、正常群では精子調整直後に先体部への HSPA2 局在が著明に増加し、その後徐々に減少した。一方、乏精子症群および精索静脈瘤群では正常群と比較し、調整直後の先体部局在率が有意に低く、ピーク到達時間も 3 から 6 時間遅延していた。これらの局在動態は乏精子症と精索静脈瘤の間で大きな差は認められず、男性不妊に共通する特徴であった。

HSPA2 は男性不妊症と関連することがわかり、特に先体部への局在の減少および局在ピークの遅延は、受精能の障害を反映している可能性が示唆された。以上より、HSPA2 局在の時間的変化は、従来の精液検査では評価できない精子機能を反映する新規バイオマーカーとして有用であり、生殖補助医療における精子評価や培養条件の最適化に寄与することが期待される。