

プレス発表資料(研究成果)



平成 29 年 7 月 10 日
秋 田 大 学

「GIP は精巣に作用し、受精能に影響を与える」 —肥満・糖尿病による男性不妊の機序解明に寄与—

秋田大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝・老年内科学講座 山田祐一郎教授・清水辰徳医師、産婦人科学講座 寺田幸弘教授らの研究グループは、消化管ホルモンである GIP が精子細胞に作用し、受精能に影響を与えること、過食・高脂肪食による男性不妊の一因がこの過程の障害にある可能性を報告しました。

この研究は、文部科学省科学研究費補助金、公益財団法人日本応用酵素協会の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、2017 年 7 月、米国内分泌学会の機関紙である国際科学雑誌 Endocrinology で発表されています。

* 「GIP」 gastric inhibitory polypeptide

【ポイント】

- ・不妊は世界中で大きな問題となっており、不妊の原因の約半数は男性側にあるとされています。
- ・今回、我々は、糖尿病の病態や治療に関係する消化管ホルモン GIP の受容体が精子細胞にも発現していること、GIP 受容体を持たない精子は Psg17 の発現が低下し、通常の精子と比較して、有意に卵との受精率が悪いことを突き止めました。
- ・高脂肪食を摂取させたマウスの精巣では、通常食を摂取しているマウスの精巣と比較して、GIP 受容体と Psg17 の発現量が低下していることがわかり、過食によりもたらされる肥満・糖尿病の男性不妊の原因の一つとして、精巣における GIP の作用不足が考えられました。
- ・本研究結果は、消化管ホルモンの新たな作用を示し、今もなお謎が多い男性不妊の病態解明に寄与する成果であり、GIP のシグナルを精巣に適切に伝えることが、肥満・糖尿病における男性不妊の新たな治療法となることが期待されます。

研究の詳細については別紙のとおりです。

【お問合せ先】

秋田大学大学院医学系研究科
内分泌・代謝・老年内科学講座
山田 祐一郎
TEL : 018-884-6769 (医局)
Mail : yamada@gipc.akita-u.ac.jp

【研究の背景】

不妊に悩む夫婦は世界で 4850 万組に及ぶとも報告され、不妊は世界的な問題となっています。肥満や糖尿病は女性における不妊の原因としてよく知られていますが、男性不妊の原因でもあることが疫学的にわかっています。しかしながら、女生とは異なり、肥満・糖尿病男性の不妊のメカニズムはよくわかっておりませんでした。

GIP(gastric inhibitory polypeptide)は摂食によって小腸から分泌されるホルモンであり、膵臓に働きかけ、インスリン分泌を促進することが知られていますが、我々はこれまでに、GIP が脂肪細胞や骨芽細胞にも働き、脂肪の蓄積やカルシウムの取り込み作用を有していることを報告してきました。

今回、我々は、GIP の受容体が精子細胞にも発現していることを見出し、GIP の精巣における作用と肥満・糖尿病における男性不妊との関係について研究を行いました。

【研究成果の概要】

GIP 受容体の mRNA がマウス・ヒトにおいて精巣に強く発現していることがわかりました。in situ hybridization の結果、精子細胞への特異的な発現を確認しました(精細管ステージVII、VIII、IXに特異的に発現)。GIP が精子細胞でどのような作用を持っているのかを解明するために、GIP 受容体を持たないマウス(GIP 受容体欠損マウス)の精子と野生型マウスの精子を用いて、卵との人工受精実験を行ったところ、野生型マウスの精子と比較して、GIP 受容体欠損マウスの精子の受精能が有意に低いことがわかりました。この違いのメカニズムを探るため、それぞれのマウスの精巣の網羅的遺伝子検索を行い、変化している遺伝子を抽出し、GIP 受容体欠損マウスで有意に低下している遺伝子群の中から、我々は、受精に必須とされる卵側の因子である CD9 に結合することが報告されていた Psg17 に着目しました。Psg17 は GIP 受容体と同様に精子細胞に発現していること、GIP を投与することによって発現が上昇し、GIP 受容体がないと発現が低下することから、Psg17 の低下が、GIP 受容体欠損マウスでの受精能の低下の原因であることが示唆されました。GIP は食事摂取によって増加するホルモンであることから、絶食中のマウスと比較して、食後のマウスの血中 GIP 濃度は高く、精巣内の Psg17 も上昇します。しかしながら、4 週間高脂肪食を摂取させたマウスをみると、血中の GIP 濃度は高いものの、精巣内の GIP 受容体の発現とともに Psg17 の発現も低下してしまいました。これらのことは、適切な食事による GIP の上昇は Psg17 の発現を増加させ、受精に有利に働くこと、一方で、過食・高脂肪食を慢性的に続けると、GIP の血中濃度は高いものの、その受け手である GIP 受容体の発現が低下してしまうことによって受精能の低下を招くことを示唆するものであり、この過程が、肥満・糖尿病における男性不妊の一因と考えられました。

【研究成果の意義】

肥満・糖尿病における男性不妊のメカニズムは不明な点が多く、またその治療は生殖補助療法に頼るものとなっていますが、本研究により、GIP のシグナルの低下が肥満・糖尿病における男性不妊の一因となりえることが明らかになったことで、GIP のシグナルを適切に精巣に伝達するための薬剤や食事法の開発が、肥満・糖尿病における男性不妊の新たな治療法として応用されることが期待されます。