

|           |  |
|-----------|--|
| 氏 名（本 籍）  | さいとう わたる<br>齋藤 渉（広島県）  |
| 学 位 の 種 類 | 博士（医学）   |
| 学位授与番号    | 甲 第 745 号  |
| 学位授与日付    | 令和 7 年 3 月 13 日  |
| 学位授与の要件   | 学位規則第 4 条第 1 項該当   |
| 学位論文題目    | Preliminary study for predictive indicators focused on semen analysis of inflammation for male infertility |
| 審 査 委 員   | 教授 上原 慎也      教授 向井 知之      教授 伊藤 達男   |

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

従来、不妊症の原因は主に女性側にあるとされていたが、近年の研究により、約半数は男性側にも原因があることが明らかになっている。本研究は、未だはっきりしない男性不妊症の原因を検索すべく、精液所見の障害とサイトカインを介した炎症反応との関連性を検討したものである。具体的には、体外受精を行ったカップルの精液（89 例）を用いて、精液分析を行い、精子運動率の高い上位 4 例を正常群、下位 4 例を精子運動率低下群と分類、精子濃度の高い上位 4 例を正常群、下位 4 例を精子濃度低下群と分類した。次いで、これらの群の精液を用いて、男性不妊症の予測因子を解析する目的で、105 種類のサイトカインを検出できるプロテオームアッセイを行い、pixel density(PD)を算出した。その結果、運動率低下群と正常群の間で、PD が有意に変化している 14 因子、PD 比が有意に変化している 7 因子を抽出した。また、精子濃度低下群と正常群の間で、PD が有意に変化している 10 因子、PD 比が有意に変化している 3 因子を抽出した。これらの中から、男性不妊症の予測因子の候補として、GDF15・KLK3・TFF3 を選択し、体外受精を行った 89 例の精液を用いて定量解析を実施した。その結果、GDF-15 と精子運動率、KLK3 と精子運動率、TFF3 と精子濃度、精子運動率、精子奇形率との間に負の相関が示された。

GDF-15・KLK3・TFF3 は、男性不妊症の精液分析において、炎症に焦点を当てた、精液異常の新たな予測因子になる可能性が示唆され、未だ発展途上である男性不妊症の原因検索は、本研究により、一歩進歩したと言える。

論文の内容は、目的、方法、結果において、理論的に展開されており、また、医学的価値も高く、学位論文にふさわしいと言える。

### 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

向井審査委員より、「精液異常所見と予測因子との相関関係を求める際、精液所見が正常なものも含めて解析するのは問題があるのではないか」との指摘があった。今回は、精液所見が正常なものも含めて 89 例という、非常に限局された検討となっており、男女を含めた不妊症という観点からの解析となっていること、今後は、精液異常を示した症例に限局した解析を行い、男性不妊症での検討として、精度を更にあげる必要

があることなどが答弁された。伊藤審査委員より、「精液異常と炎症との関連を検討するのであれば、精液中の感染症などのスクリーニングを最初に行って症例選択を行わないと、結果の解釈が混乱するのではないか」との指摘があった。今回の検討は、不妊症専門クリニックでのデータを用いており、受診時に性感染症のスクリーニングは行われていること、今回検討で用いられた精液は、受診時のものではなく、体外受精で用いられたものでスクリーニングを通過したものであり、基本的には解析に問題ないと認識しているとの答弁がなされた。上原審査委員長より、「同様の検討では検体として精漿が用いられているが、今回の検討では精液が用いられている理由は何か」との質疑があった。今回の検体は、体外受精時に精液をフィルターにかけて精子を回収した後の残りを使用しており、論文では精液との表現になっているが、大きな問題となるほどの精子の混入はないものと考えているとの答弁がなされた。

答弁内容は、研究領域に関する十分な知識や経験をもとに、的確かつ明快であった。また、将来的な研究の方向性を持ち合わせており、今後も本研究の発展や新たな視点での研究が遂行されることに期待できる。また、倫理委員会を通過した研究であり、倫理的に問題ない。

よって、学位審査会（最終試験）において、十分な研究発表能力および質疑応答能力を満たしていると確認できた。