

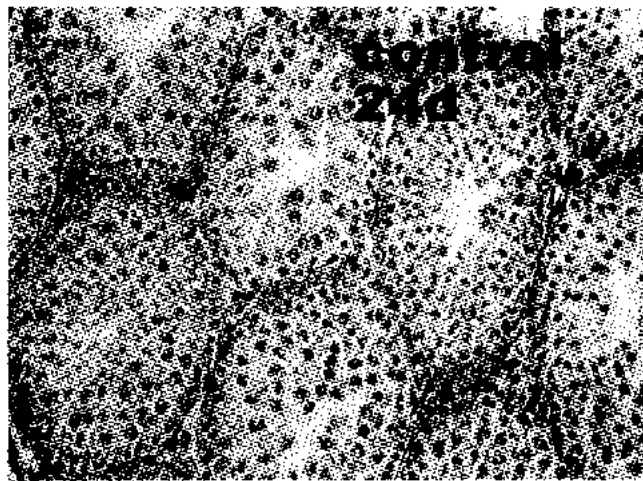


図 21 対照マウス生後 24 日の精巣組織標本 (HE 染色)。生殖細胞の分化は減数分裂を経て精子細胞まで進んでいる。

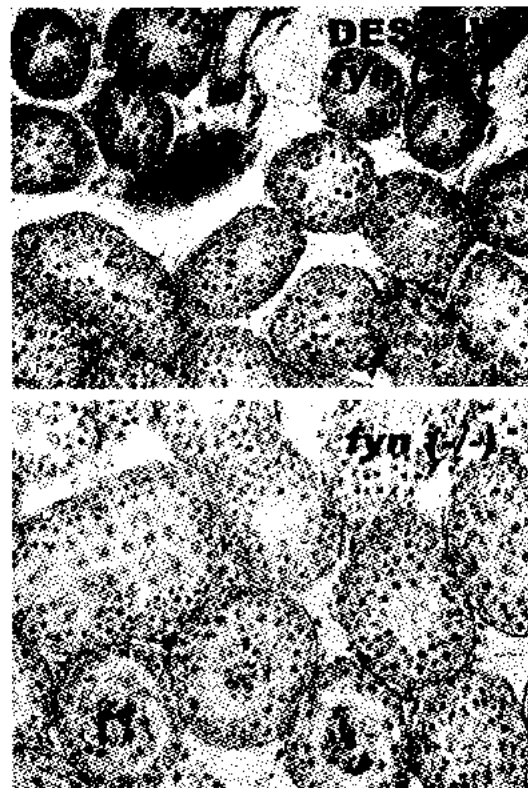


図 22 新生仔期に DES 投与を受けた対照マウス *fyn* (+/-) ならびに *fyn* 遺伝子欠損マウス *fyn* (-/-) の生後 4 週齢における精巣組織標本 (HE 染色)。いずれも生殖細胞分化は精母細胞の段階で停止しているが、*fyn* (+/-) マウス精巣では精細管径も小さく管腔も形成されていないのに対し、*fyn* (-/-) マウス精巣では対照より精細管径が大きく管腔も形成されていて障害の程度が軽い。



図 23 マウス胎仔大脳新皮質の抗 Fyn 抗体による免疫染色像。移動中の神経細胞の先端突起に強い反応が認められる。

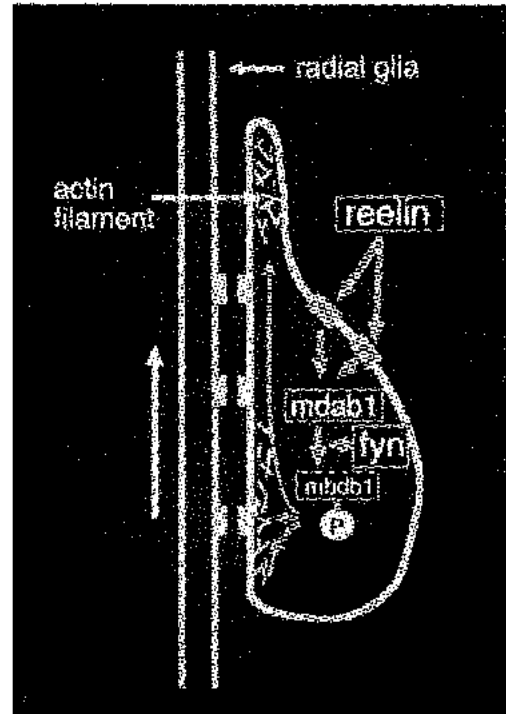


図 24 放射状グリアにガイドされて移動する幼若神経細胞の模式図。ガイドに関連する Reelin 分子の受容体からのシグナルをチロシンリン酸化系を介してアクチンフィラメントに伝達する過程に fyn が関与すると考えられる。

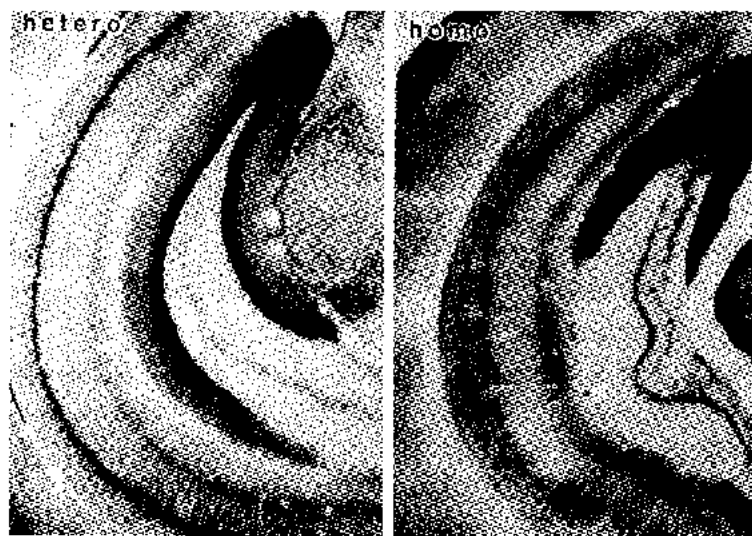


図 25 対照マウス fyn (+/-) ならびに fyn 遺伝子欠損マウス fyn (-/-) の成体海馬の抗 calbindin 抗体による免疫染色像。fyn (-/-) マウス海馬では歯状回ならびにアンモン角の形成異常が認められる。

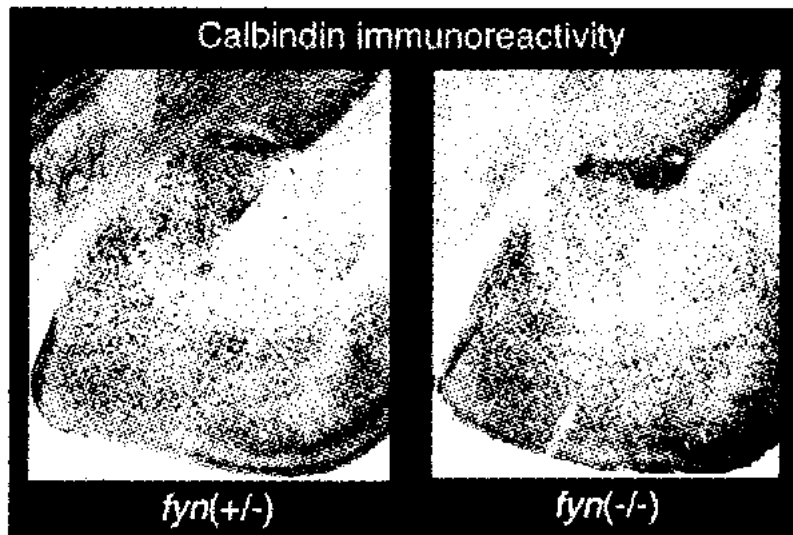


図 26 対照マウス *fyn* (+/-) ならびに *fyn* 遺伝子欠損マウス *fyn* (-/-) の成体扁桃体の抗 calbindin 抗体による免疫染色像。 *fyn* (-/-) マウス海馬では中心核の形成異常が認められる。

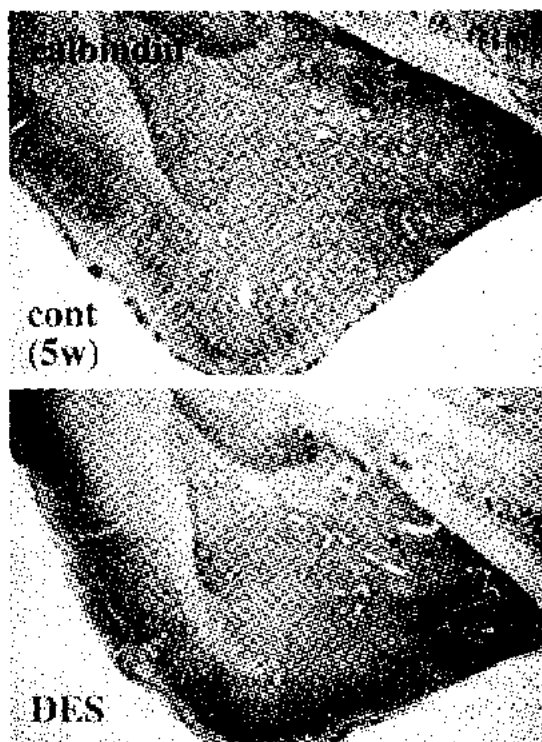


図 27 新生仔期に DES を投与したマウスと対照マウスの生後 5 週齢の扁桃体の抗 calbindin 抗体による免疫染色像。扁桃体の全体的な構築には変化は認められない。

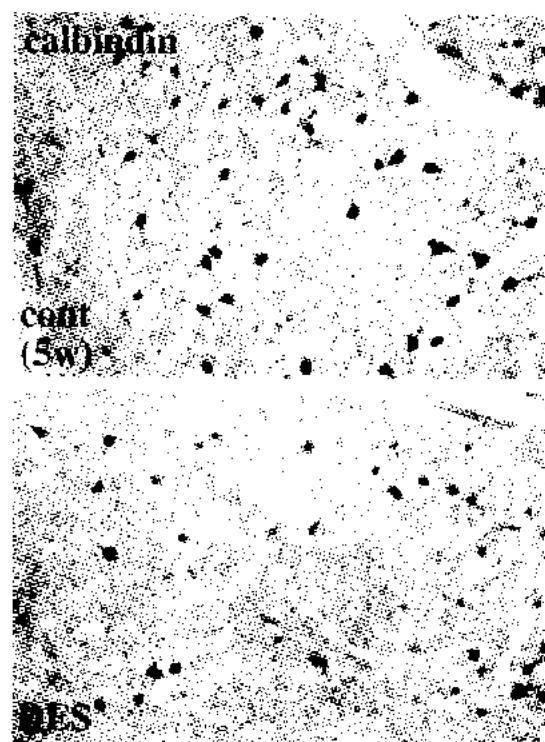


図 28 図 27 の扁桃体基底外側核の強拡大像。DES 投与マウスにおいては calbindin 陽性ニューロンの数が減少していた。

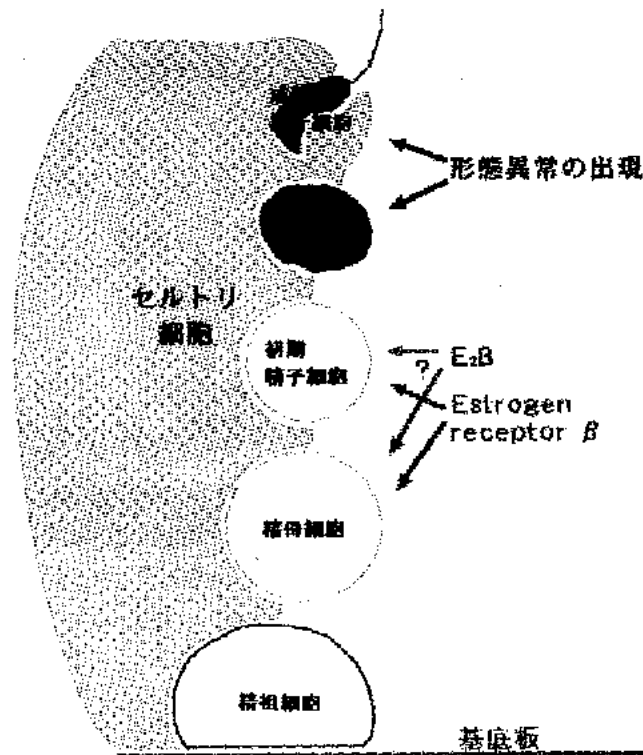


図 29 β -estradiol 3-benzoate の作用点と形態異常発現との相関についての仮説。
 $\text{estrogen } \beta$ 受容体は精母細胞、初期精子細胞に発現しており、これらの分化段階の細胞に対する β -estradiol 3-benzoate の効果が、さらに分化が進んだ後期精子細胞、成熟精子細胞の段階で形態学的異常として出現してくると思われる。

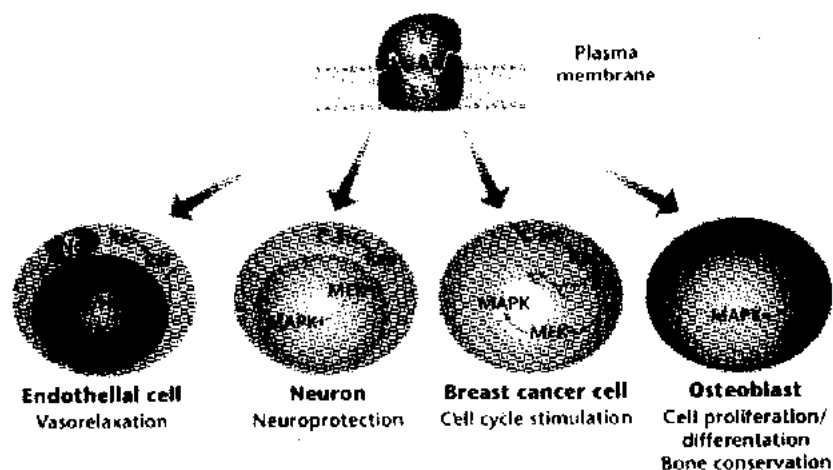


図 30 estrogen 受容体は細胞質内だけでなく細胞膜に局在する分子種が存在することが明らかになりつつあり、これまでの転写制御因子としての機能とともに、チロシンリン酸化経路を介するシグナル伝達により種々の細胞に作用することが予想される。

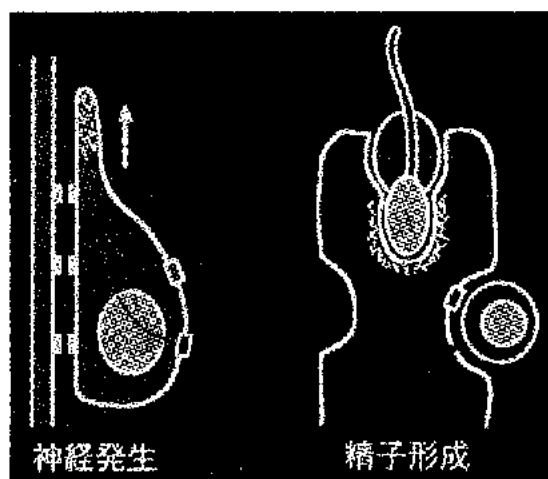


図 31 Fyn チロシンリン酸化酵素は神経細胞移動、セルトリ細胞接着構造の形成のような、アクチンフィラメントが関与する過程の制御を行なうと考えられる。

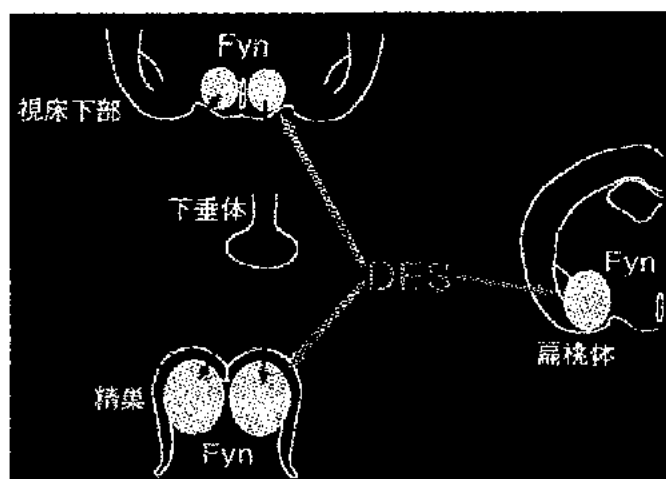


図 32 DES は視床下部-下垂体-精巣系を攪乱して FSH の分泌制御システムを障害するとともに、精巣、大脳辺縁系、視床下部などの Fyn を強く発現する部位に直接に作用する可能性がある。

表 1 E2B 投与期間と形態異常精子細胞の出現

投与期間	精子細胞のステップ																精子	
	1	2/3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		精巣内	上体内
2日間																		
3日間						X	X	X										
1週間						X	X	X	X	X	X	X	X					
2週間						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
4週間						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
8週間						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X

β -estradiol 3-benzoate 投与期間と精子細胞の形態異常出現時期の相関
投与期間の長さにかかわらず、ステップ 7 精子細胞から形態異常が出現し、投与期間が長いほど、より分化の進んだ生殖細胞にまで形態異常が現れた。