

クリニカルカンファレンス(生殖内分泌領域)；1. 不妊診療の問題点と対策

3) 免疫性不妊症

座長：兵庫医科大学教授
香山 浩二

兵庫医科大学産科婦人科学
准教授
小森 慎二

慶應義塾大学准教授
末岡 浩

はじめに

不妊症の原因は、女性側要因と男性側要因と原因不明の3つに大別される。免疫性不妊症の頻度は決して高くはないが、男女ともに不妊症患者においては常に考えなくてはならない原因である。この免疫性不妊症の中で、不妊症との関連がよく検討されてきたのは、抗精子抗体である。本稿では抗精子抗体とその対応抗原および抗透明帯抗体と卵巣機能について我々のデータを含めて報告する。

抗精子抗体

抗精子抗体による不妊症の機序としては、精子の性管通過障害、卵への結合障害、受精障害、胚の発育障害などがある(表1)。しかし、抗精子抗体がすべて上記の作用をもっているわけではなく、また抗体自体にも多様性がありそれぞれの抗精子抗体により作用が異なると考えられている。これらの抗精子抗体の検出法には、表2に示すように精子不動化試験、Immunobead test などさまざまな方法がある。その中で女性においては、補体依存性の精子不動化抗体が、不妊症患者に特異的に検出される(表3)¹⁾。図1に精子不動化抗体の測定法を示した。さらに精子不動化抗体を保有する患者ではその抗体の強さ(抗体価)を測定することは非常に重要である。我々は図2に示すように抗体陽性血清を希釈して対照血

(表1) 抗精子抗体による不妊原因

女性性管内での精子通過障害
頸管粘液の精子遊走阻害
精子の凝集と不動化
精子貪食作用の促進
受精障害
Capacitation および先体反応への影響
透明帯への結合阻害
卵細胞膜への結合阻害
受精卵への影響
胚分裂の抑制
着床障害
早期流産

Immunological Infertility

Shinji KOMORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine, Hyogo

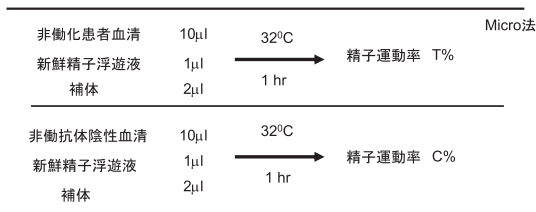
Key words : Antisperm antibody · Sperm immobilizing antibody · CD52 ·
Anti zona pellucida antibody

(表2) 抗精子抗体の検査法

生物学的活性を検出する方法
精子凝集試験
精子不動化試験
受精障害試験
運動精子に結合する抗体を検出する方法
Immunobeads test
Mixed antiglobulin (MAR) test
Panning test
精子またはその抽出物に反応する抗体を検出する方法
間接蛍光抗体法
ELISA 法
Radiolabeled antiglobulin test
Fluorescent-activated cell sorter (FACS)
感作血球凝集反応

(表3) 不妊女性における精子不動化抗体の出現頻度

患者	患者総数	陽性者数	検出率 (%)
不妊女性			
原因判明	2,418	31	1.3
原因不明	955	123	12.9
検査未完了	867	12	1.4
対照女性			
女兒 (14 歳未満)	1,013	0	0.0
未婚女性	92	0	0.0
妊婦	202	1	0.5

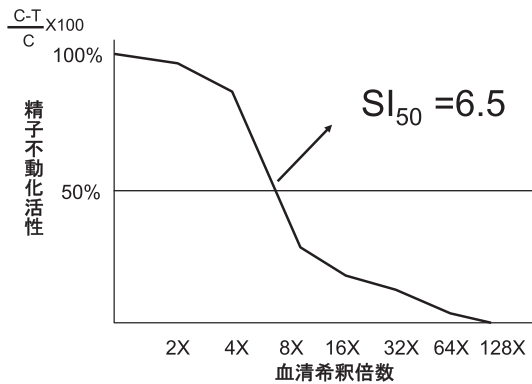


C/T = 精子不動化値 : SIV(sperm immobilization value)

SIV>2 陽性

(図1) 精子不動化試験 Sperm immobilization test : SIT

清との精子運動率の比較よりその精子不動化抗体の抗体価を定量的に測定(SI₅₀)する方法を用いている。この方法によって患者の抗体価を経時的に追跡検討したところかなり変動することが明らかとなった。次に、抗体保有女性患者の治療については、表4に示すよ



(図 2) 精子不動化抗体価

(表 4) 抗精子抗体陽性患者の治療法

女性が抗精子抗体が陽性の場合
1 コンドーム療法
2 人工授精 (AIH) (反復 AIH)
3 体外受精- 胚移植 (IVF-ET)
男性が抗精子抗体が陽性の場合
1 ステロイド療法
2 洗浄精子を用いた AIH
3 IVF-ET
4 細胞質内精子注入法 (ICSI)

(表 5) 精子不動化抗体保有不妊女性の治療成績

精子不動化抗体価 (SI ₅₀)	妊娠数/治療症例数	
	AIH	IVF-ET
Low (< 10)	7/25 (28.0%)	3/11 (27.3%)
Medium (±10)	5/39 (12.8%)	17/31 (54.8%)
High (> 10)	0/29 (0.0%)	10/27 (37.0%)
合計	12/93 (12.9%)	30/69 (43.5%)

(表 6) 抗精子抗体保有不妊男性患者の卵細胞質内精子注入法(ICSI)の応用

	不妊男性	
	抗体陽性	抗体陰性
治療周期	55	1,767
採卵数	600 個	18,157 個
受精率	75.7%	69.2%
胚移植率	65.2%	69.4%
胚移植周期	53 (96.4%)	1,600 (90.5%)
妊娠 (率)	16 (30.2%)	626 (39.1%)

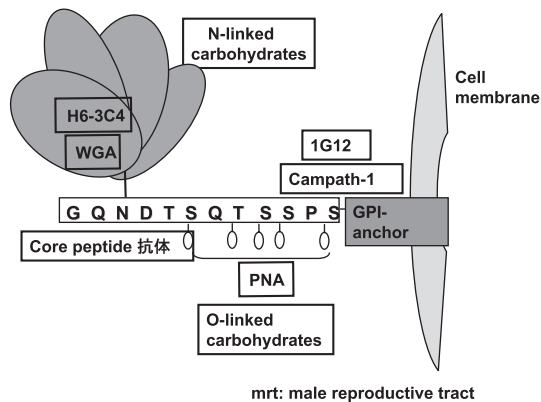
(Nagy ZP et al. 1995)

うにさまざまな方法があるが、現在では体外受精や顕微授精が適応されている。我々は、女性において SI₅₀値と不妊症治療の成績とを retrospective に検討し、SI₅₀値が10以上の患者では体外受精でのみ妊娠が成立することを明らかにした(表5)²⁾。一方、男性が抗精子抗体を保有する場合、射精された精子にはすでに抗体が付着しており、抗体付着精子の含有率が80%以上の場合に、体外受精での受精率が低下することが報告されているので、顕微授精の適応となってくる。表6は、通常の体外受精にて妊娠しなかった患者に顕微授精を適応した場合には、抗体陽性患者でも抗体陰性患者と同様の妊娠率が得られること

を示しており³⁾、男性の抗精子抗体保有患者には顕微授精が有効であることを示している。

精子不動化抗体の対応抗原

精子不動化抗体の対応抗原について検討したところ、この抗原は精巣内精子には存在せず、精巣上体精子と射精した精子に存在することが明らかになった。さらに、ヒト精漿中にも多量に存在することも明らかになった。また、精漿を脱糖処理したところ精子不動化抗体との反応が低下することも判明し、その対応抗原には糖鎖も関与していることが判明した。以前にこの対応抗原を詳細に検討する目的で我々はヒト型の精子不動化モノクローナル抗体 H6-3C4 を樹立・作製した⁴⁾。この H6-3C4 抗体は非常に高い不動化活性と凝集活性を保有しており、この抗体を用いてその対応抗原を検討したところ、ヒトリンパ球にも存在する CD52 のコアペプチドであることが明らかとなった。さらに糖鎖との関連を検討したところ、図 3 のようにヒトの精子に結合する対応抗原はリンパ球とは異なった糖鎖構造をもった male reproductive tract CD52 (mrtCD52) であることが明らかとなった⁵⁾⁶⁾。この mrtCD52 は精巣上体より多量に分泌され、精子表面に GPI アンカーにより付着することが明らかになった。さらに、この mrtCD52 の精子上での機能を調べた結果、補体抑制活性が存在することが判明し、精子が女性性管の中を通過する際の防御機構に関与していることが示唆された。



(図 3) mrtCD52 の構造およびレクチンと抗体の認識部位

抗透明帯抗体

卵透明帯は、発育卵母細胞、排卵卵子、着床前初期胚の周囲に存在する糖タンパクで、受精において精子の動物種の認識、先体反応の誘起、多精子受精阻止などの重要な役割を

(表 7) 血清中の精子不動化抗体の特異性について

吸収に使用したヒト検体	抗体の吸収に有無
Ejaculated sperm	+
Seminal plasma (HSP)	+
Deglycosylated HSP*	-
Milk	-
Liver	-
Kidney	-

*Deglycosylated by trifluoromethanesulfonic acid treatment

担っている。また、透明帯は、卵胞発育の初期から卵母細胞と顆粒膜細胞の細胞間に形成される細胞間マトリックスでもあり、卵胞の発育にも関与している。透明帯は抗原性が強く、異種動物の透明帯の免疫により自己抗体を誘導することが報告されており、ヒトにおいて自己抗体が産生されるかどうかは明らかではないが、今回、我々は不妊症患者血中における抗透明帯抗体の有無を preliminary に検討した。その結果、早発閉経の50%と不妊女性の12%に抗体陽性患者を認めた。現在さらに症例数を増やして検討中であるが、卵巣機能と透明帯抗体との関連が示唆された。

最後に

免疫性不妊症患者は、臨床でも一定の割合で遭遇するが、抗精子抗体の場合には、抗体の種類を同定し、その抗体価を測定したうえで、適切な治療法を選択すべきである。また、その対応抗原には糖鎖が関与しているがその詳細については今後さらなる研究が待たれる。さらに、抗透明帯抗体と卵巣機能との関連についても今後の研究が期待される。

《参考文献》

1. Isojima S, Tsuchiya K, Koyama K, Tanaka C, Naka O, Adachi H. Further studies on sperm-immobilizing antibody found in sera of unexplained cases of sterility in women. *Am J Obstet Gynecol* 1972 ; 112 : 199—207
2. Kobayashi S, Bessho T, Shigeta M, Koyama K, Isojima S. Correlation between quantitative antibody titers of sperm immobilizing antibodies and pregnancy rates by treatments. *Fertil Steril* 1990 ; 54 : 1107—1113
3. Nagy ZP, Verheyen G, Liu J, Joris H, Janssenswillen C, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC. Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility. *Hum Reprod* 1995 ; 10 : 1775—1780
4. Isojima S, Kameda K, Tsuji Y, Shigeta M, Ikeda Y, Koyama K. Establishment and characterization of a human hybridoma secreting monoclonal antibody with high titers of sperm immobilizing and agglutinating activities against human seminal plasma. *J Reprod Immunol* 1987 ; 10 : 67—78
5. Hasegawa A, Sawai H, Tsubamoto H, Hori M, Isojima S, Koyama K. Possible presence of O-linked carbohydrate in the human male reproductive tract CD 52. *J Reprod Immunol* 2004 ; 62 : 91—100
6. Hasegawa A, Fu Y, Tsubamoto H, Tsuji Y, Sawai H, Komori S, Koyama K. Epitope analysis for human sperm-immobilizing monoclonal antibodies, MAb H6-3C4,1G12 and campath-1. *Mol Hum Reprod* 2003 ; 9 : 337—343