

## 1. レクチャーシリーズ クリニカル update

## 6) 免疫性不妊と避妊

兵庫医科大学  
産科婦人科教授  
香山 浩二

座長：琉球大学教授  
金澤 浩二

## はじめに

不妊と避妊の関係は表裏一体の関係にあり、不妊の原因を追究してその機序を解明することは、不妊の治療に貢献するだけでなく、新しい避妊法の開発にも繋がる重要な研究課題である。

不妊の原因となる免疫因子も多岐に亘るが、直接受精現象を障害して不妊を起こして行くものとして抗精子抗体と抗透明帯抗体が注目されている。抗精子抗体は男性、女性いずれにも検出されるが、従来抗体が検出されてもこれに対するよい治療法がなかった為、難治性不妊症とされてきたが、最近の生殖補助技術の進歩により抗体保有不妊患者の治療成績が向上してきた。後者は自己抗体として女性に検出されるもので、不妊症との因果関係は必ずしも確定されたものではないが、抗透明帯抗体の存在により卵透明帯への精子結合が強く障害されることが示されている。

一方、発展途上国を中心とした爆発的な人口増加の抑制策として、人為的に免疫性不妊を誘導して妊娠を阻止しようとする避妊ワクチンの開発が検討されている。その抗原候補として hCG, 精子抗原, 透明帯蛋白が上がっている。

## 免疫性不妊

## 1. 抗精子抗体

抗精子抗体は自己抗体として不妊男性に検出されるだけでなく、同種抗体として不妊女性にも検出される。抗精子抗体は必ずしも不妊夫婦に特異的に検出されるものではないが対照に比べて不妊夫婦に高率に検出されることから、抗精子抗体と不妊の関係が注目されている。抗精子抗体が不妊の原因になるか否かは、抗体の特異性、抗体の力価、抗体免疫グロブリンのクラス又はそのサブクラスに依存している。一般に、女性の場合は血中抗体が測定されるが、男性の場合は血中抗体よりも射出精子に結合した抗精子抗体の存在が重要となる。

## a. 男性不妊

男性の場合は、本来精子抗原は血液 精巣関門によって循環系（免疫系）から隔絶されており、思春期になって初めて出現してくる精子抗原に対しては十分な免疫寛容が成立していない。したがって、何らかの原因によって血液 精巣関門に破綻が生じると、自己の精子抗原に対して免疫応答が誘導され、自己免疫性精巣炎あるいは抗精子抗体の産生が起

Immuno logical Infertility and Contraception

Koji KOYAMA

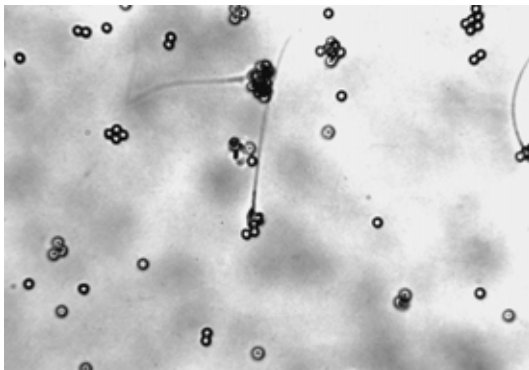
Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine, Hyogo

Key words: Immunological infertility · Antisperm antibody · Antizonaal antibody · Population exposure · Contraceptive vaccine

こってくるものとして考えられている。この場合に、全身的な免疫応答においては主にIgG抗体が産生され、精巣内での局所的な免疫応答では主に分泌型IgA抗体が産生される。射出精子の結合抗体にはIgGとIgAが検出されるが、IgAの検出される症例にはほとんどIgG抗体も検出される。図1はMARテストを用いて、射出洗浄精子にヒトIgG結合ラテックス粒子と抗ヒトIgG特異抗体を加えて、射出精子に結合したIgG型抗精子抗体の検出を試みたものである。精子頭部に多数のラテックス粒子が結合しており、この症例では精子頭部に対するIgG型の抗精子抗体が産生されていることが分かる。一般に、80%以上の運動精子にIgG又はIgA抗体の結合がみられる場合には、受精段階での障害も強く、通常の体外受精では受精に至らず、顕微授精(ICS)が必要となることが多い。

b. 女性不妊

精子と反応する、いわゆる抗精子抗体の検出法には、①抗体の生物活性をみる方法(精子凝集試験、精子不動化試験)、②運動精子に対する結合抗体をみる方法(Immunobeadテスト、MARテスト)、③精子又は精子抽出抗原に反応する抗体をみる方法(蛍光抗体法、EUSA)など多数の方法があるが、不妊症との関係では少なくとも運動精子に反応する抗体を検出する必要がある。補体依存性の精子不動化抗体は不妊婦人の血中に特異的に検出され、血中に精子不動化抗体をもっている女性では、大部分の症例の頸管粘液中に、またすべての症例の卵胞液又は腹水中にも同じ抗体が検出される。表1は血清と卵胞液中の精子不動化抗体価(S<sub>50</sub>値)と免疫グロブリン濃度をみたものであるが、血中と卵胞液中のS<sub>50</sub>値は比較的良好に平衡している。



(図 1)

女性にとって精子抗原は性交によって初めて接触する外来抗原で免疫応答が誘導されても不思議ではない。なぜ、すべての女性に抗精子抗体が産生されないのかについては十分な説明がなされていないが、各個人の免疫応答性の違いだけでなく、精液中に含まれる免疫抑制物質の量的あるいは質的な違いによるものかも知れない。しかし、いったん精子免疫が成立すると、その免疫応答は

(表 1) 精子不動化抗体並びに免疫グロブリン濃度の血中と卵胞液中での比較

症例	検体	精子不動化抗体	免疫グロブリン濃度(mg/dl)		
		S <sub>50</sub> 値	IgG	IgA	IgM
1	血清	243	1,580	138	263
	卵胞液	130	1,041	56	13
2	血清	20	1,331	374	148
	卵胞液	21	825	178	16
3	血清	230	974	80	180
	卵胞液	59	1,269	128	12
4	血清	160	1,320	123	96
	卵胞液	160	1,108	60	8

(表 2) 各種検出法による抗透明帯抗体の検出率

被検女性	抗透明帯抗体検出法			
	A	B	C	D
不妊女性 原因不明	13/175 (7.4%)	18/320 (5.6%)	20/50 (40%)	3/11 (27.3%)
無排卵	1/65 (1.5%)	10/728 (1.4%)	-	16/48 (33.3%)
その他	1/44 (2.3%)	17/824 (2.1%)	-	-
対照女性 妊婦	0/39 (0%)	1/53 (1.9%)	1/15 (6.7%)	-
非妊婦	0/71 (0%)	2/140 (1.4%)	1/15 (6.7%)	4/12 (33.3%)
正常男性	0/31 (0%)	0/39 (0%)	0/15 (0%)	3/10 (30.0%)

A : 間接蛍光抗体法( Nishimoto et al. 1980 ), B : 感作血球凝集反応( Kamada et al. 1992 ),  
 C : 酵素免疫測定法( Singh and Mhasha 1985 ), D : ラジオイムノアッセイ( Kurachi et al. 1984 )

(表 3) 避妊ワクチンの抗原候補

1. ヒト絨毛性ゴナドトロピン( hCG )  
 -hCG, -oLH- hCG, -hCG-CTP
2. 精子抗原  
 抗精子抗体の対応抗原  
 精子特異抗原  
 ( LDH-C<sub>4</sub>, SP-10, PH20, PH30, RSA, FA-1 )
3. 卵透明帯抗原  
 ZP1, ZP2, ZP3

全身的にも局所的にも、また体液性免疫とともに細胞性免疫も誘導され、頸管、子宮、卵管に移行した抗精子抗体や感作リンパ球から産生されるサイトカインによって精子の運動性や受精能が障害され不妊となってくる。

男性が抗体をもっている場合も、女性が抗体をもっている場合も、ともに頸管粘液での精子の上昇が強く抑制されるため、

抗精子抗体保有不妊患者の治療法として人工授精 ( A H ) が行われるが、抗体価が高い場合には A Hでの妊娠成立は難しく、女性患者の場合は通常の体外受精 胚移植がよい適応となる。体外受精施行に際して、採取卵の十分な洗浄と培養液に本人の血清を加えないことが肝心である。

### 抗透明帯抗体

卵透明帯は臓器特異抗原としての強い抗原性を有し、抗透明帯抗体により受精が強く阻害されることから、抗透明帯抗体と不妊の関係が注目されている。ヒト卵を検査用に用いることは倫理的にできないので、ヒト卵と抗原性を交叉するブタ卵を用いた間接蛍光抗体法、感作血球凝集反応、EUSA法などにより抗透明帯抗体の検出が試みられてきた。表2に示すように検査法によっては必ずしも不妊婦人だけでなく対照女性や正常男性にも検出されている。ヒト卵透明帯蛋白の遺伝子クローニングが行われたこともあり、今後ヒト透明帯抗原そのものを用いた抗透明帯抗体の検出法を開発する必要がある。また、治療面でも、卵胞液中に抗透明帯抗体の検出される症例では通常の体外受精での受精率が悪く、ICSの適応についても検討されなければならない。

### 避妊ワクチン

避妊ワクチンの代表的な抗原候補として表3に示すようなものがある。hCGワクチンに関しては、すでに臨床試験が進められておりβ-subunit又はその carboxy terminal peptide ( CTP ) を用いた臨床試験 ( phase I ) で安全性が確認され、現在その避妊効果をみるための臨床試験 ( phase II ) が進められている。

精子ワクチンに関しては2つの方向で研究が続けられている。1つは、全く健康で抗精

子抗体をもっているが故に不妊である不妊婦人の存在するところから，その対応抗原を同定してワクチン化しようとする研究である．他の1つは多数の精子抗原の中から受精に関与する精子特異抗原を同定し，これをワクチン化しようとする研究である．まだ動物実験段階ではあるが，表3に示した精子抗原の中で，LDH G, SP 10, RSAについてはその受精阻害抗体の対応抗原 B細胞エピトープが同定され，これに T細胞エピトープを結合させて作成したキメラペプチドによる避妊実験が行われている．

透明帯は3種類の糖蛋白（ZP1, ZP2, ZP3）より構成され，ヒトを含めた多くの動物で各蛋白の構造遺伝子が同定され，その遺伝子組換え蛋白を用いた避妊実験が行われている．すでに透明帯ワクチンは幾種類かの繁殖過剰野生動物の繁殖調節に応用されている．

## むすび

最近の分子生物学的研究手段の進歩に伴って，配偶子形成から受精に至る妊孕現象の過程が分子レベルで論じられるようになってきた．今後，免疫性不妊についてもその原因となる抗体の対応抗原を同定し，抗体による不妊機序を分子レベルで解明してゆくことは免疫性不妊の診断・治療に役立つだけでなく，新しい避妊法の開発にも繋がる重要な研究テーマである．