

総 説

精子形成障害、受精—着床障害、習慣性流産および
妊娠中毒症の裏にある免疫学的背景
Immunological background of reproductive failure

伊 藤 正 裕
Masahiro ITOH

東京医科大学解剖学第一講座
Department of Anatomy, Tokyo Medical University

はじめに

第1解剖学講座の主たる研究テーマは「食と性」である。ここでいう「食」とは消化器系のことであり、個体の成長および生長を司ることを意味する。また、「性」とは生殖器系のことであり、種の保存を担うシステムを示す。消化器と生殖器は、どちらも生物にとって根本的なもの（＝自ら生きながらえつつ子孫を残してやがて死ぬ）であり、我々の研究室ではその両者の「発生—発達—相関—老化—疾患—死」について取り組んでいる。

本総説では、二大テーマのひとつである「性」について「種の維持と個体の防御」という立場から「生殖と免疫」について言及する。もうひとつのテーマである「食」については、また別の機会でご紹介できればと考える。

生殖不全の免疫学的背景

すべての生物には、誕生の時があり、成長（活躍）の時があり、最盛期を迎えた後に、退行し、やがては死（消滅）が訪れるという諸行無常の波がある（図1）。この栄枯盛衰の波は、生物だけでなく道具や車や建物な

どの無生物も含めたこの世のありとあらゆるものにあてはまる。

ストレス学の祖である Hans Selye は、様々な stressor によって生じる個体形態反応の共通様式を図2のような「General Adaptation Syndrome」という形態変化の波でとらえた¹⁾。また、免疫病理学の巨人、岡林篤はひとつの抗原を長期的に連日暴露し続ける遷延感作の研究で、「極限まで追い込まれた免疫」の形態学的変化を図3のような波で描いた²⁾。何も操作を加えない自然の観察では、解剖学者の三木成夫は動植物に共通した「食と性の形態の位相交替」の波を描き、万物流転、永遠周航の螺旋、森羅万象のリズム、宇宙リズムの立場から深い洞察を行った（図4³⁾）さらに、Scammon も自然の観察で「成長する器官の重量変化の波」を描き、個体の中の各器官系がそれぞれ独自の波を持つことを示した（図5⁴⁾。筆者はこの Scammon の成長曲線よりリンパ系（胸腺、リンパ節、脾臓）と生殖系（精巣、卵巣）のみを抽出し、図6のような波を作成した。そこには最も早く退化するリンパ系と最も遅れて成熟してくる生殖系（＝二次性徴）がみえる。この図をもとに「免疫と生殖の波の位相差」によって生じる生命現象について言及したい。

2005年8月1日受付、2005年8月22日受理

キーワード：免疫、生殖、発生、進化

（別冊請求先：〒160-8402 東京都新宿区新宿6-1-1 東京医科大学解剖学第一講座 伊藤正裕）

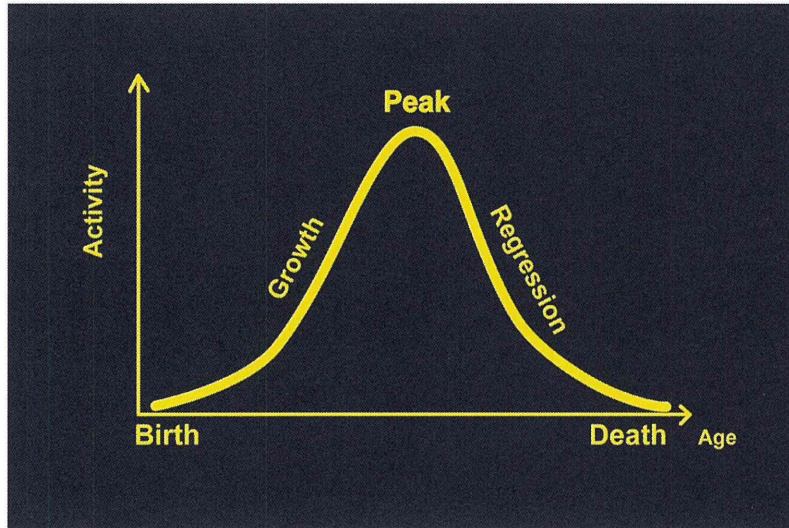


図 1 A schema showing that all things flow and nothing is permanent. (by Masahiro Itoh)

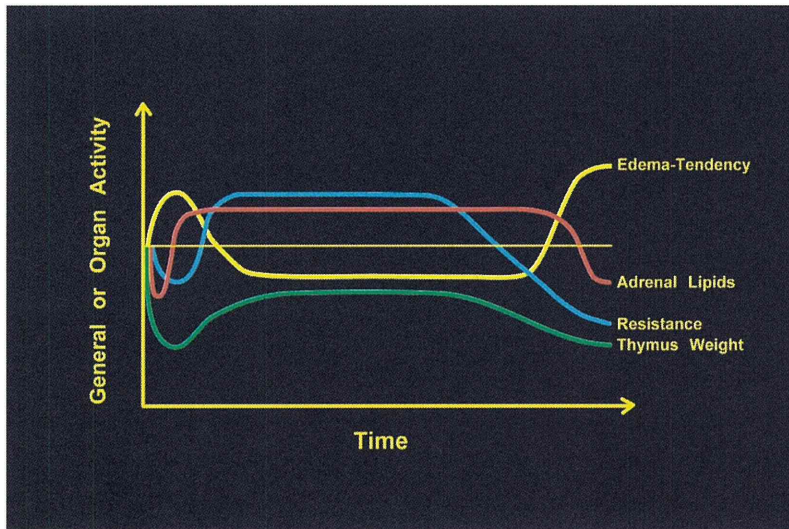


図 2 General adaptation syndrome by diverse stressors. (by Hans Selye)

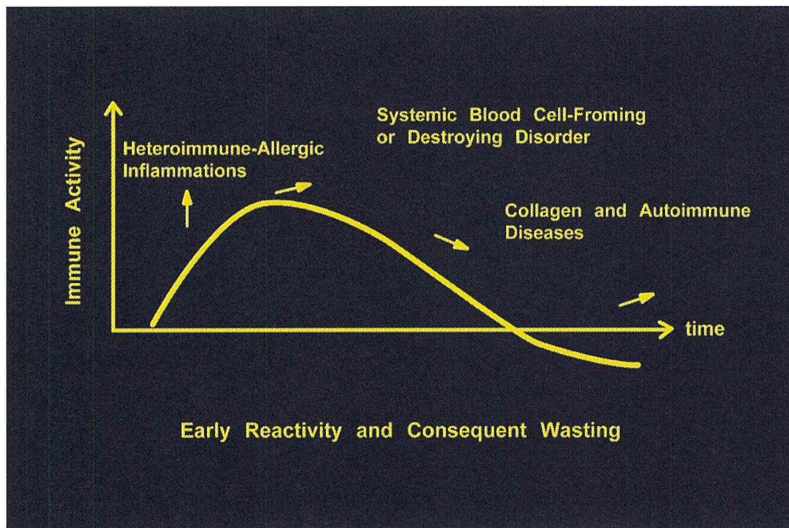


図 3 The development of systemic immune reaction and its disorders during prolonged antigenic stimulation. (by Atsushi Okabayashi)

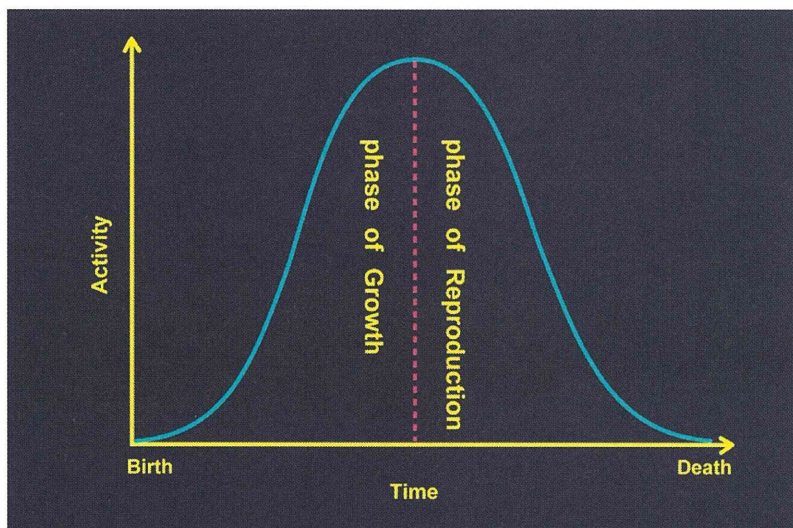


図4 Flow from the growth to the reproduction (by Shigeo Miki)

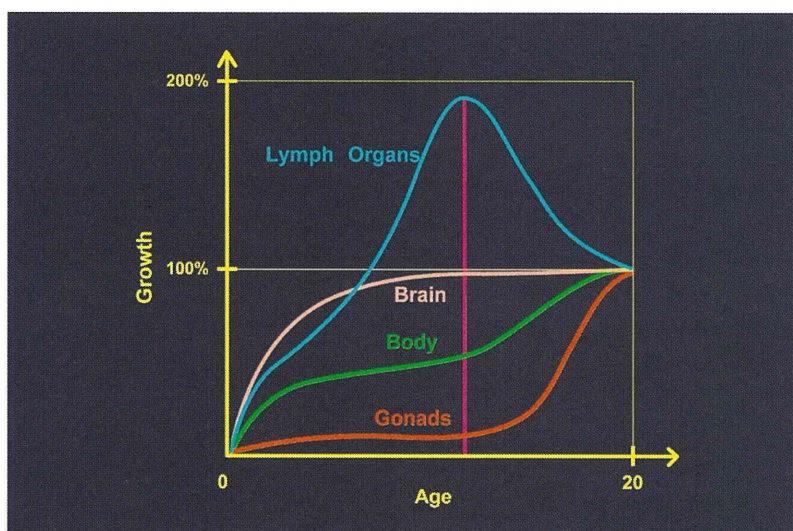


図5 Human growth curves. (by Richard Scammon)

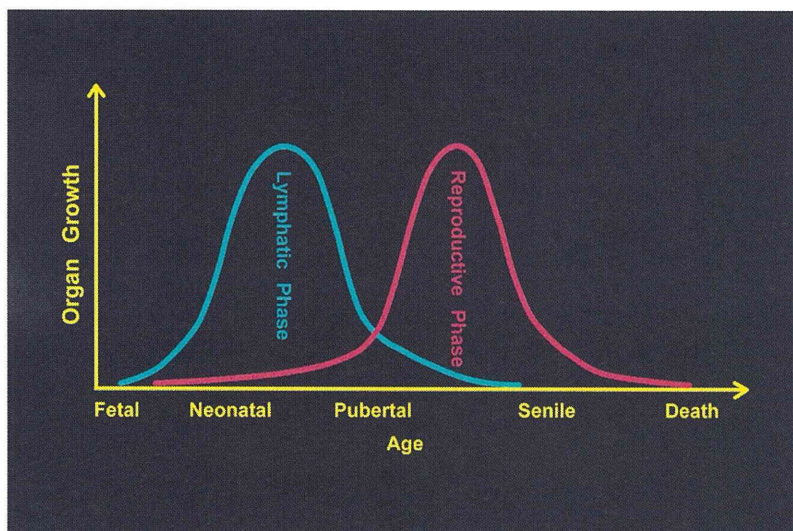


図6 Change from the lymphatic phase to the reproductive phase during pubertal period. (by Masahiro Itoh)

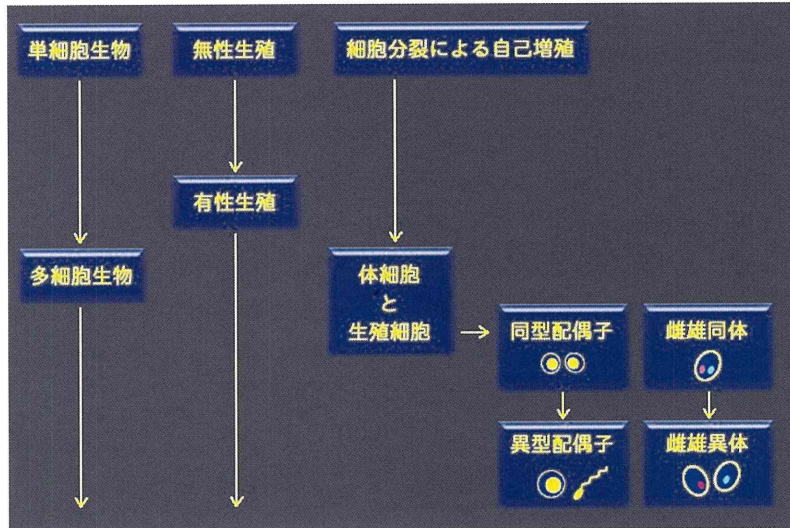


図7 生殖様式の進化

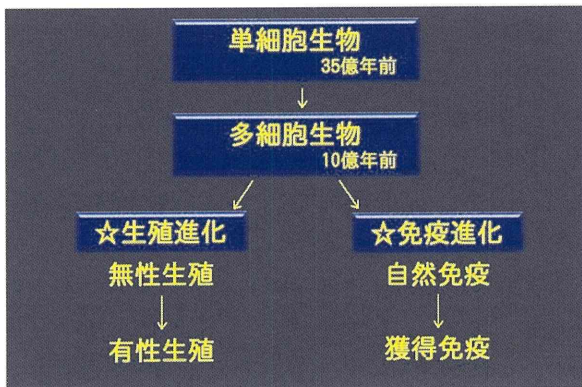


図8 生殖と免疫の進化



図10 対極にある免疫と有性生殖

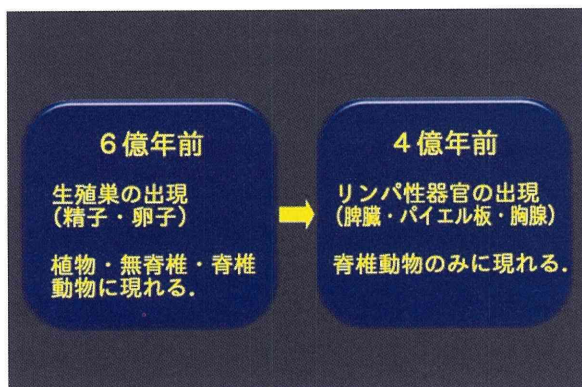


図9 6億年前に現れた生殖細胞と4億年前に現れたリンパ球

「生殖」とは「種の維持」であり生命を繋いでいくシステムを司る。一方、「免疫」は、生態防御システムとしての「個の維持」を司るが、自己と非自己の区別（自己認識システム）という概念から広く捉えれば「種の維持」にも関係してくる。もしも、他の動物の組織や器官が拒絶されることなく移植可能となると、種とい

う概念そのものが壊れてしまうかもしれないからである。よって、生殖と免疫の両者が種の維持を支えてきたといえる。

生物は単細胞生物から多細胞生物へと進化する過程で、「無性生殖」から「有性生殖」へと進化を遂げた(図7)。DNA presenter を雄、DNA receiver を雌とすれば 単細胞の段階で有性生殖は既に存在するらしい。また、多細胞生物は進化の過程で自身を2種類の細胞群に分けるシステムを獲得した。ひとつが「体細胞群」で、もうひとつが「生殖細胞群」である。その生殖細胞は、さらに「同型配偶子」から「異型配偶子」へと、また、性の存在様式は「雌雄同体」から「雌雄異体」へと進化を遂げた。約45億年前に地球が誕生して以来、約35億年前に単細胞生物が、約10億年前に多細胞生物が現れ、多細胞生物内に約6億年前に精子・卵子が発生したとされている。原初の動物である海綿動物より精子と卵子が存在し始め、腔腸動物になるとはっきりと精巣と卵巣が備わってくる。さらに、

扁形動物になると体が消化器と生殖器（三木のいう食と性）そのものでできているかのような構造となる。

単細胞生物から多細胞生物へと進化を遂げる過程で、もうひとつ生物がしてきたことは、同じ単細胞の仲間同士の接着受容と異種の細胞の接着拒否というところに端を発したといわれる免疫系の発達である。自然免疫を司る様々な液性物質の産生や異物を貪食するマクロファージの誕生に始まり、約4億年前になって獲得免疫を担うリンパ球が出現してきたと言われている（図8）。しかし、高度に進化したリンパ性器官（胸腺、脾臓、パイエル板、リンパ節）は脊椎動物のみに備わり、特に、リンパ節などは鳥類の一部と哺乳類などの高等生物にならないと見られない。よって、進化の過程において先輩である精子・卵子は約6億年前に現れ、その存在は植物、無脊椎動物、脊椎動物と広がりを見せていったのに対し、後輩のリンパ球は、自然免疫のみの無脊椎動物には現れず、精子・卵子の発生より約2億年遅れて高等な脊椎動物のみに現われたことになる（図9）。ところが、哺乳類の個体の一生の中では、後輩であるリンパ球を多く含むリンパ性器官が先輩の生殖系よりも先に成熟して退化するという逆転現象が起こる（図6）。リンパ腺の退縮と生殖腺の成熟が連関していることは、実験的に性成熟期にある哺乳類を去勢すると萎縮した胸腺や脾臓が再び肥大することで理解できる。

有性生殖は他と交わる方向（＝非自己との融合）に向かって、免疫は自他を区別し非自己を排除しようとする方向（＝非自己の排除）に向かって、進化してきたといえる。よって有性生殖と免疫の両者が種の維持に協同しつつもお互い是对極にあるということになる（図10）。ところが、そこにある問題（矛盾）が高等生物に生じる。それは「非自己の排除システムが確立した後に、精巣・卵巣内で新たな分化抗原をもつ精子・卵子（自己にして非自己扱い？）が成熟し、さらに非自己同士である精子と卵子の融合（＝受精）が行われる」ことになるからである。これにより後輩（＝獲得免疫）が先輩（＝有性生殖）を排除する可能性が生じる。実際に、自己免疫性機序による（1）精子・卵子形成障害、（2）受精・着床障害、（3）習慣性流産あるいは（4）妊娠中毒症の存在が知られている。この「免疫と生殖の波の位相差」による疾患において、最もターゲットになりやすいのが「精子」である。図11をみると生殖細胞の数のライフサイクルが雌雄で全く異なる

ことがわかる。ヒトでは男女とも生殖幹細胞は遅くとも胎生期8週目までには性腺内で未熟な細胞として待機している。ところが、卵巣内の原始卵胞の数は胎生期5ヶ月でそのピーク（約700万個）を迎え、誕生時には約200万個に減り、思春期には数十万個になり、どんどん減り続け50歳前後までには閉経、すなわち消滅する。一方、精子の元である精祖細胞は胎生期から思春期前までは静かに少数のまま精巣内に留まっているが、リンパ系の退縮する思春期に入ると突然活発な増殖分化が始まり、一日に億単位の精子を形成するようになり、かつそれは老齢期まで続く。図12は図6と図11を合わせたものである。これを観ると、精子は、人体で最後に成熟してくる細胞であり、免疫寛容の時期（胎生期～新生児期）からはるかに遅れた新参者（異物扱い？）ということになる。教科書的には、精細管のセルトリ細胞の連結で構成される血液—精巣関門（Blood-testis barrier）の内側で精子は免疫系による攻撃から守られているとされている。しかし、我々を含めた生殖免疫学者達の研究により、精子は、決して血液—精巣関門によって免疫学的に隔離されているのではなく、免疫系に認識はされているものの正常下では拒絶されないという精妙なバランス状態の中で存在しているということがわかってきた⁵⁻⁷⁾。そのバランスがくずれるとたちまち自己免疫性の精子形成障害が引き起こされる。いずれにしても、進化の頂点にある哺乳類において、精子は、精路系（精巣—精巣輸出管—精巣上体—精管）から、同系であるものの非自己（isogenic but non-self）的存在として、拒絶される可能性がある。次に、精子は、雌にとって自己ではない異系（allogenic）として認識され、膣—子宮—卵管内を必死に泳ぐ途上で排除されかねないという状況に曝され、さらに、無事に受精・着床を経ても、精子由来の遺伝子を半分持つ性質上、胚子・胎児は半異系移植片（semi-allograft）として認識され続けることになる。何ともペースを帯びた運命を辿る精子の一生といえる（図13）。

不妊とは「不妊は癌よりも重し」というほど不妊カップルにとって深刻な問題である。この稿で、「生殖と免疫の波の位相差」は免疫学的な不妊や流産に関係してくることを述べた。現在、生殖免疫学的調節による不妊治療の試みがひとつの治療法として期待されてきている。一方、世界人口が西暦2000年には60億を超え、やがて地球が養いきれないであろう100億人へと向かおうとしている中、この加速度的な人口爆発

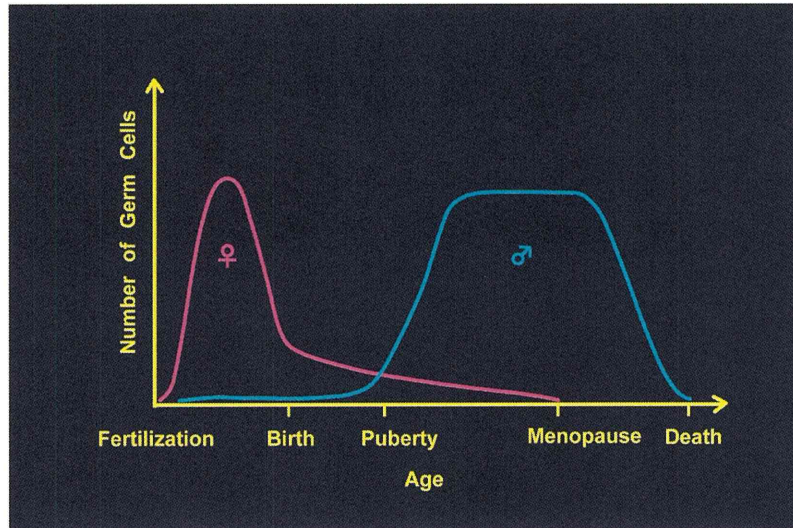


図 11 Changes on germ cell numbers in males and females.

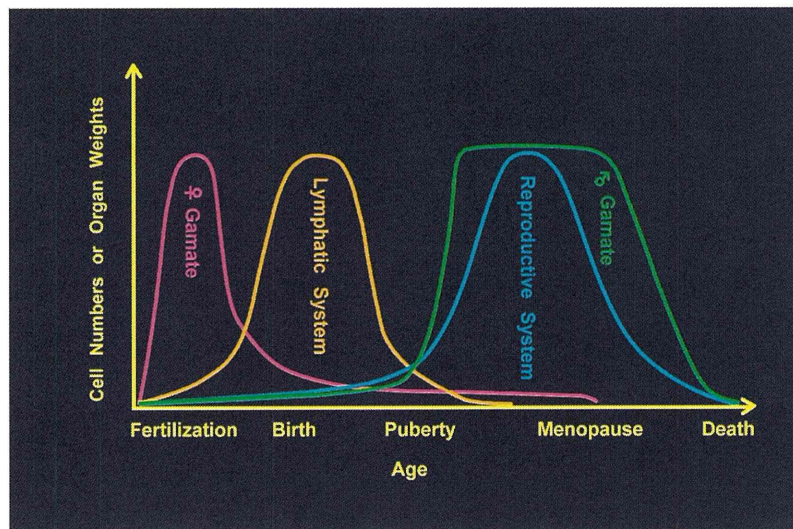


図 12 The developmental relation between lymph organs and germ cells.

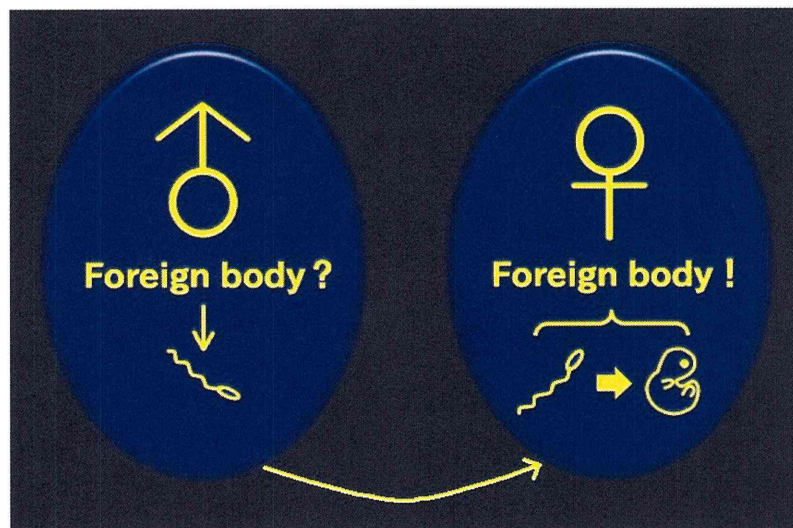


図 13 Spermatozoa are apt to be attacked by the immune system in both males and females.

の勢いを何とか抑えなければならないという動きもある。その観点から、生殖免疫学的に不妊状態をつくりだす「避妊ワクチンの開発」というプロジェクトがWHOの重要課題となっている。つまり、生殖免疫学には不妊治療への挑戦と不妊誘発への試みという相反する二つの潮流があることになる。免疫調節により、配偶子形成障害を阻止し、受精を成功させ、流産を防止しようと努力する研究者と、精子ワクチンを開発して妊娠させないことに汗を流す研究者が同居しているこの「生殖免疫学の世界の位相差」が、今後、何を創造し、どんな矛盾をはらんで行くのか、前者の研究者のひとりとして見守っていきたいと考えている。

さいごに

現在、本講座の「性」と「食」のグループは、(1) 免疫性精子形成障害モデルの解析と治療の実験的研究、(2) 泌尿生殖器・消化器系血管の機能形態学的研究および(3) 臍臓発生の実験的研究にテーマを絞っている。少人数の教室で研究助成金を取得していきながら業績を積み重ね progress していくには、「狭く深く究めていく」ことが大事になってくる。今後も上記3課題において世界の第一線に立てるよう教室員一同努力していきたい。また、臨床医学講座に対しては、本講座の「人体局所解剖学研究室」を活用していただくことを通してこれからもサポートできればと考えている。参考までに、現在、脳神経外科、口腔外科、形成外科、整形外科の講座に利用していただいている。

今後もテーマを絞りつつも「電顕から肉眼まで」という守備範囲をもって本学の形態系研究教育の発展に貢献してまいりたいと思う。

謝 辞

この稿を終えるにあたり、お世話になった本講座の寺山隼人助手、内藤宗和助手、北岡三幸氏、小茂田文子氏および小川夕輝氏のご協力に深く謝意を表します。

文 献

- 1) Hans Selye: The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Acta Inc. Montreal, Canada, 1950
- 2) 岡林 篤: 免疫病理学的疾患。文光堂、1979
- 3) 三木成夫: 胎児の世界。中央公論新社、1983
- 4) Richard E. Scammon: The Measurement of Man. University of Minnesota Press. Minnesota, USA, 1930
- 5) 伊藤正裕: 精巣と免疫。産婦人科の実際 (金原出版)、**49**(3): 309-319, 2000
- 6) 伊藤正裕: 精巣機能とサイトカイン。Hormone Frontier in Gynecology (メディカルレビュー社)、**10**(1): 51-57, 2001
- 7) Masahiro Itoh, Hayato Terayama, Munekazu Naito, Yuki Ogawa, Sachi Tainosho: Tissue microcircumstances for leukocytic infiltration into the testis and epididymis in mice. J Reprod Immunol **67**: 57-67, 2005