

研究課題名 日本人男性の生殖機能に関する疫学的調査研究

主任研究者：聖マリアンナ医科大学

岩本晃明

1. 研究目的

統一化された研究プロトコールに基づいた国際疫学調査から、日本人男性の生殖機能の現状、地域差、個人差ならびに継時的な変化について検討し、内分泌かく乱化学物質の男性生殖機能への関与の有無を検証するための基礎データとする。本研究は、20世紀後半以降におけるヒト精子の減少傾向が懸念される状況に対して、我国の現状を報告するとともに、世界各地で展開されている男性生殖機能の疫学調査プログラムに対し、日本で最初のデータを提出することを目的としている。

2. 研究の進捗状況及び得られている成果

日本国内において、生殖機能の正常な男性の代表として妊婦の配偶者の男性を対象に、また、一般の若年男性として男子大学生を対象に、それぞれ男性生殖機能調査を行い、日本人男性の精液所見、理学的所見、血液中の各種ホルモン(テストステロン、FSH、LH、インヒビンB等)および化学物質(ダイオキシン類、植物エストロゲン)等のデータを収集した。

妊婦配偶者の調査は、川崎市での調査(1997-1999年)から始まり、続いて札幌、金沢、大阪、福岡(1999-2002年)で実施された。

男子大学生を対象とした調査は、川崎市で2回(1回目：1999-2000年、2回目：2002-2003年)行われ、さらに、札幌、金沢、大阪、長崎(2002-2004年)で実施された。川崎市での男子大学生の調査では、参加者の中から再募集した一部の集団について、各季節毎に年4回(1回目)および毎月1年間で12回(2回目)にわたって精液検査と採血を行う追加調査を実施した。

これまでに得られた疫学調査のデータから以下のことが明らかになった。

- 1) 妊婦配偶者、男子大学生ともに、調査を行った5都市間で精子濃度に有意な差は認められなかった。
- 2) 3年間隔で2回実施された男子大学生を対象とした生殖機能調査の間で精液所見に有意な差は認められなかった(表1)また、2回の調査結果を若年男性の誕生日ごとに集計すると約10年間の変動をみることができるが、精液所見の経時的な変化は観察されなかった(図1)。
- 3) 妊婦配偶者の調査で精子濃度を季節ごとに集計し平均値を比較すると、季節による有意な差は観察されなかった(図2)。

男子大学生の調査で2回の調査結果を季節ごとに集計して精子濃度の平均値を比較すると、2回とも春に高くなる傾向がみられたが、同じ男性集団(45名)毎月1年間追跡した調査では、精子濃度の季節による変動は認められなかった(図3)。

季節変動の有無について、交絡因子を考慮にいれた解析がさらに必要である。

- 4) 精液所見に影響を及ぼす交絡因子として、年齢、季節、禁欲期間等について検討した。このうち禁欲期間は精子濃度に大きく影響する因子であることが妊婦配偶者の調査で示された。禁欲期間が長くなると、精子濃度は高くなる傾向にある(図4)ため、異なる調査の結果を比較する場合には禁欲期間の調整しての解析が必要となる。今回、日本とヨーロッパ4都市(コペンハーゲン(デンマーク)、パリ(仏)、エジンバラ(英)、ツルク(フィンランド))の妊婦配偶者の禁欲期間のデータを比較したところ、日本人とヨーロッパ人の間で禁欲期間の分布が異なる(日本人の方が禁欲期間が長い)ことと、禁欲期間の効果異なる(禁欲期間の効果長く続く)ことが明らかになった(図5)。
- 5) 造精機能に関連したバイオマーカーの検索を目的に、妊婦配偶者の精漿中DJ-1タンパク質(ras関連遺伝子産物)と血清中インヒピンBの濃度を測定した。

精漿中DJ-1タンパク質濃度と精子濃度は、弱い正の相関を認めた(相関係数0.298、 $p < 0.0001$)。また血清中インヒピンB濃度と精子濃度は正の相関(相関係数0.301)を、また、血清中インヒピンB濃度とFSH濃度は負の相関(相関係数-0.339)をそれぞれ認めた($P < 0.001$)。
- 6) Y染色体のハプロタイプによって男性の精子濃度に差異があることが疫学調査の検体を用いての分析で明らかになった。さらに、日本人集団のY染色体上から系統的に一塩基多型(SNPs)を収集し、TBL1Y遺伝子上に3種類の新規多型を見出した。本研究で得られた知見はY染色体の遺伝的背景の個人による違いと精子形成能や男性表現型との関連を解析する上で基礎となる情報を提供した。
- 7) 疫学調査で得た血清を用いて血中の化学物質のCALUXアッセイ法による高感度微量測定を行った。

若年男性47名の(平均20歳)の血液中のダイオキシン(PCDDs/Fs分画)濃度を測定(株日吉)した結果、平均10.18(4-19)pg/TEQの暴露が認められた。一般健康男性の血中ダイオキシン濃度を測定したのは本研究が最初である。

また、妊婦配偶者42名の血清中、植物エストロゲンのダイゼイン、ゲニステイン、グリシテイン、イクオールの濃度を測定した。このうち、植物エストロゲンの中で変動の少ないとされているイクオールの濃度は平均19.27(0.9-412.7) $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 8) 本邦での精液検査の標準化を目的に、精液検査の標準化ガイドライン作成ワーキンググループを組織し、WHOマニュアルに準拠した「精液検査標準化ガイドライン(日本泌尿器科学会監修、精液検査標準化ガイドライン作成ワーキンググループ編集、金原出版、平成15年7月)」を作成した。精液検査の方法は十分に標準化されていないため、異なる時代あるいは異なる施設間で測定された精液検査のデータを単純に比較できないという問題があった。このガイドラインは、この問題を改善するために、具体的な手技を記載しトレーニング用の画像を添付したものである。

3. 今後の予定

日本人男性の精子数のレベルを国際比較によって確認する目的で、川崎・横浜地区の妊婦配偶者の調査結果をヨーロッパで実施された調査（Jorgensen、2001）の結果と比較するための解析を進めている。ヨーロッパ4都市（コペンハーゲン、パリ、エジンバラ、ツルク）の全データをコペンハーゲンの共同研究者より入手し、川崎・横浜地区で行った調査のデータとあわせて分散分析を行うために、現在、コペンハーゲン大学と共同で精液所見に影響する交絡因子（年齢、禁欲期間、季節等）の調整を行っている。特に、禁欲期間の分布が日本とヨーロッパで異なり、その影響も日本人とヨーロッパ人との間で異なるため、それをどのように調整するかを双方の統計解析専門家と解析中である。

また、2. 7) の化学物質の暴露状況については、精液所見その他の指標との関連について解析中である。

4. 研究概要が分かる図表

疫学調査から明らかになった日本人男性の精子濃度の傾向*

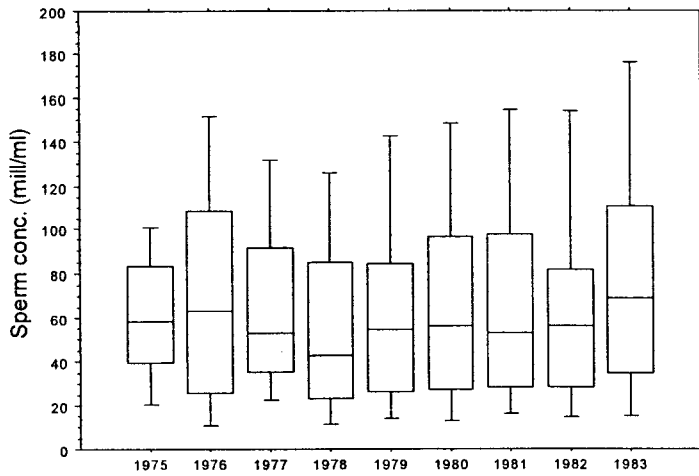
精子濃度の傾向	疫学調査の対象集団	
	妊婦配偶者	男子大学生
地域差	5都市間で認められない	5都市間で認められない
経時的変化	(経時的データなし)	2回の調査間で認められない 誕生年でみた9年間で変動なし
季節変動	観察されなかった	2回の調査では春に高い傾向 同じ集団を1年間追跡した結果では 変動はみとめられない

*交絡因子による未調整データ

精液所見の経時的変動について

表1. 2回の疫学調査において若年男性の精液所見に変動は認められなかった。

項目	平均値±SD(中央値)		P値
	第1回目/1999-2000(N=334)	第2回目/2002-2003(N=312)	
年齢(歳)	20.4±1.4 (20)	20.2±1.8 (20)	0.0683
禁欲期間(時間)	74.6±32.3 (64)	78.6±32.8 (63)	0.1215
精液量(ml)	2.8±1.3 (2.5)	2.7±1.3 (2.6)	0.2195
精子濃度(×10 ⁶ /ml)	72.0±62.0 (53.8)	69.8±60.1 (56.3)	0.6350
総精子数(×10 ⁶)	194.5±181.8 (144.7)	176.1±206.3 (140.7)	0.2308
運動率(%)	58.4±14.6 (59)	60.1±13.8 (61)	0.1118



2回の疫学調査に参加した若年男性の精子濃度データを誕生日別に集計してその変化をみたが、変動はみられなかった。総精子数についても同様に経時的変動はみられなかった。

図1. 若年男性の精子濃度に経時的変動はみられなかった。

精子数の季節変動について

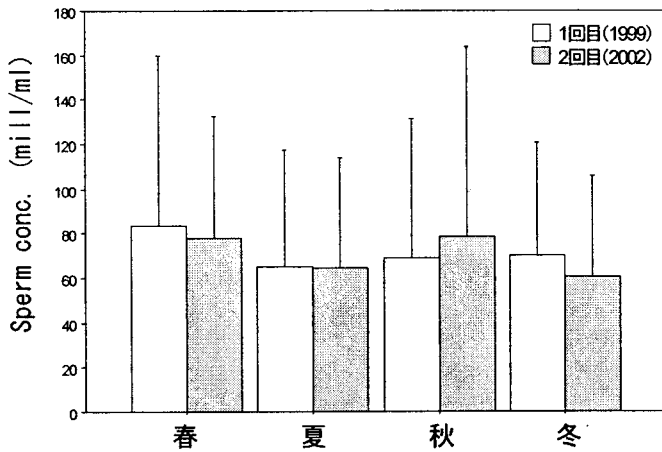


図2. 2回の若年男性の調査において精子濃度が春に高い傾向がみられた。

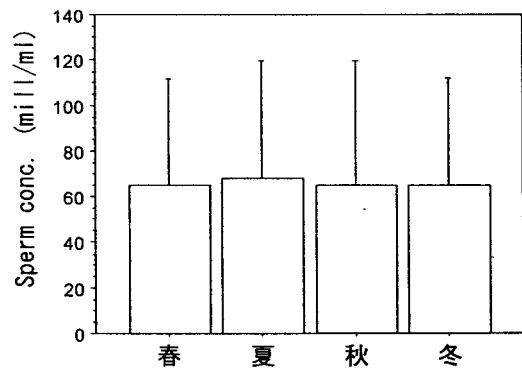


図3. 若年男性45人を対象に1年間にわたって毎月精液検査を実施したところ、季節間で精子濃度に有意差は認められなかった。

精子濃度と禁欲期間の関係(妊婦配偶者の精子濃度)

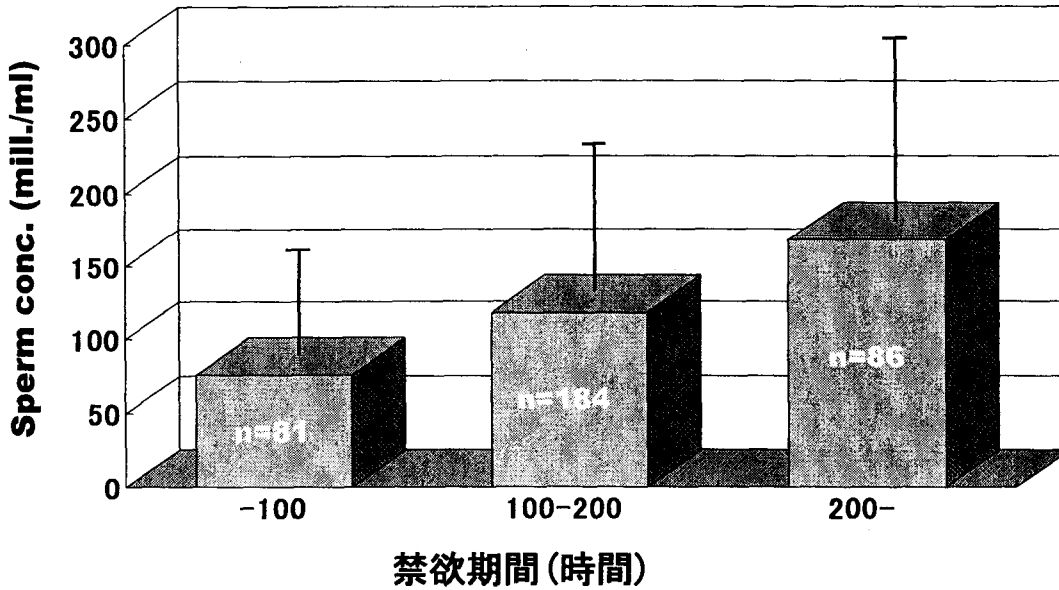


図4. 禁欲期間が長くなると精子濃度が高くなる。

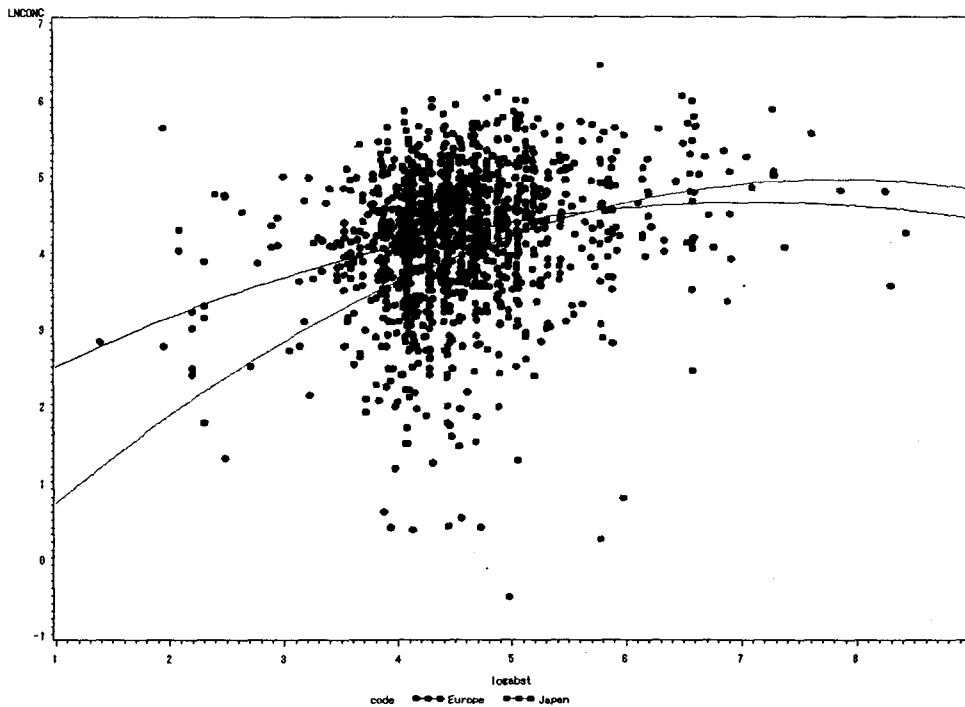


図5. ヨーロッパの男性(黒)と日本人男性(赤)の禁欲期間と精子濃度の散布図。縦軸は精子濃度(1ml 当たりの精子数)、横軸は禁欲期間(時間)をそれぞれ対数で示している。平均禁欲期間は、コペンハーゲンが81時間、ツルクが109時間、エジンバラが156時間、パリは157時間、川崎は最も長い208時間であった。精子濃度を増加させる影響は、ヨーロッパの男性では禁欲期間4日位まで認められ、それより長くても大きく変わらないのに対し、日本人男性では9日位まで続いた。すなわち、日本人男性は禁欲期間が長いだけでなく、長いことによる影響がヨーロッパの男性より強く表れることが分かった。