

副性器分泌液の糖蛋白に関する研究

第Ⅲ編 人精漿，殊に男性不妊症の場合について

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

梶 尾 克 彦

STUDIES ON GLYCOPROTEIN IN THE FLUID OF THE MALE
ACCESSORY SEXUAL ORGANSPART III HUMAN SEMINAL PLASMA, ESPECIALLY IN PATIENTS
WITH MALE STERILITY

Katsuhiko KAJIO

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Director : Prof. T. Kato, M. D.)*

Biochemical determinations of mucoprotein (MP) and mucopolysaccharide (MPS) were made on human seminal plasma obtained from normospermic, oligospermic and azospermic groups. For the sterility group, change of MP and MPS in seminal plasma was observed before and following hormone therapy. The results are summarized as follows.

1) The average values of MP and MPS in seminal plasma were 10.8 mg/dl and 874 γ /ml respectively in the normospermic group, were 9.8 mg/dl and 815 γ /ml respectively in the oligospermic group and were 9.1 mg/dl and 790 γ /ml respectively in the azospermic group. For both of MP and MPS, the average values were higher in the normospermic group and lower in the sterility groups.

2) Although there was no significant correlation between amount of seminal fluid and values of MP and MPS, higher values were seen in 2 to 4 ml groups.

3) Patients with male sterility were treated with testosterone heptanoate 100 mg every 20 days and PMS 1,000 i. u. twice a week for 60 days. Among 6 patients with oligospermia, increases in number of spermatozoa and in contents of MP and MPS in seminal plasma were demonstrated in 3 for MP and in 4 for MPS following the treatment. Among 3 patients who showed increase in amount of seminal fluid, contents of MP and MPS also showed increases in 3 and 2 patient respectively. In the group of azospermia, all of 4 patients who showed increase in amount of seminal fluid also demonstrated increases in MP and MPS contents in the seminal plasma.

On the basis of these results, it was suggested that there exists a relationship between MP and MPS contents in seminal plasma and secreting function of the male accessory sexual organs or conceptivity.

緒 言

古くから不妊症の問題は産婦人科領域において発展をとげたが，泌尿器科領域でも近年，睾丸，雄性副性器の研究と相まって，不妊の40～

60%が男性側に起因していることが認められ，男性不妊の問題が大きくとりあげられるに至った。

男性不妊症の診断には睾丸，副性器等の疾患

を除き精子の数、形態、運動性等の精子自体に基ずくことは論をまたないが、その他精漿に含まれる化学物質、pH、粘稠度等について個々別々にまたはそれらを組合わせて男性不妊との関連が論ぜられるに至った。雄性副性器分泌液の果す役割も徐々にではあるが解明されつつあり、すでに酸性ホスファターゼ、フラクトース、クエン酸等に関する報告がみられている。この他糖蛋白、アミノ酸等に関してこれらが精子の運動呼吸に対し何等かの影響を与え妊孕性、不妊性の因子となり得るとされている。しかし、これらの化学物質が単に精子の運動および呼吸を司るのみでなく、物理的にも何らかの影響を与え、その間には多くの複雑な関係が存在している。著者は前編に続き本編では不妊男性精漿の研究の一端として糖蛋白、特に Mucoprotein (以下 MP と略す)、Mucopolysaccharide (以下 MPS と略す) を検索したのでその結果について報告する。

実験方法

実験材料

人精液は禁欲 4 日間以上で外来にて用手的に採取し、数、形態、運動率を測定し、これを三群に分け、Normospermia 群 (以下 N 群) は成年男子で精子数 $50 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、運動率 60% 以上、正常形態率 80% 以上のものとした。Oligospermia 群 (以下 O 群) は精子数 $50 \sim 1 \times 10^6/\text{ml}$ とし、Azoospermia 群 (以下 A 群) は $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以下とし、いずれも不妊を訴え当科外来を訪れた患者で性腺機能不全、内分泌不全による性器障害を有するものを除いた。精液は 3,000 rpm、30 分間遠心分離して上清を実験に供した。

測定方法

1) MP 測定方法；前編に同じく Winzler の測定法に従って行なった。

2) MPS 測定方法；前編に同じく Boas の方法によりイオン交換樹脂を用いて行なった。

実験成績

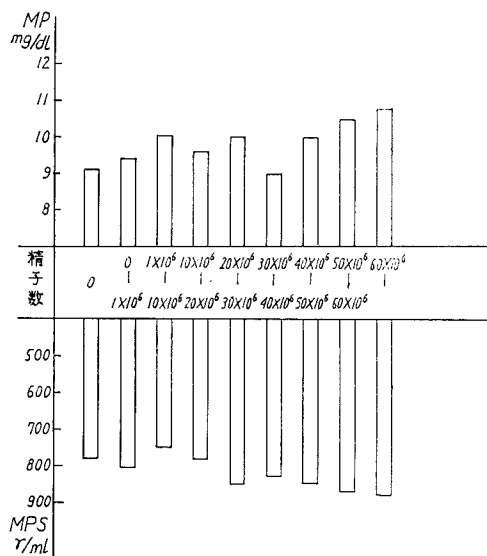
I. 正常および不妊群の精漿

1) 精子数と MP および MPS

N 群 25 例の MP 含有量は最低 6.2mg/dl、最高 12.5mg/dl で平均 10.7mg/dl であった。MPS は最低 785 γ /ml、最高 1,053 γ /ml で平均値は 874 γ /ml であった。

O 群における MP 値は精子数 $1 \times 10^6 \sim 10 \times 10^6$ 、16 例について 4~13.6mg/dl で平均値は 10.0mg/dl であり、MPS は 603~853 γ /ml で平均値は 750 γ /ml であった。精子数 $10 \sim 20 \times 10^6$ 、17 例における MP は 3.5~11.5mg/dl で平均 9.6mg/dl であり、MPS は 603~855 γ /ml で平均 783 γ /ml であった。精子数 $20 \sim 30 \times 10^6$ 、7 例における MP 値は 4.8~12.0mg/dl で平均 10.0mg/dl であり、MPS は 703~962 γ /ml で平均 855 γ /ml であった。次いで $30 \sim 40 \times 10^6$ 、7 例の MP は 4.1~10.3mg/dl で平均値は 9.0mg/dl であり、MPS は 683~950 γ /ml で平均 833 γ /ml であった。 $40 \sim 50 \times 10^6$ 、8 例における MP は 7.5~11.2mg/dl で平均 10.0mg/dl であり、MPS は 621~923 γ /ml で平均 850 γ /ml であった。これら O 群 55 例についてみると MP は 3.5~13.6mg/dl、平均 9.8mg/dl であり、MPS は 603~962 γ /ml で平均 815 γ /ml であった。

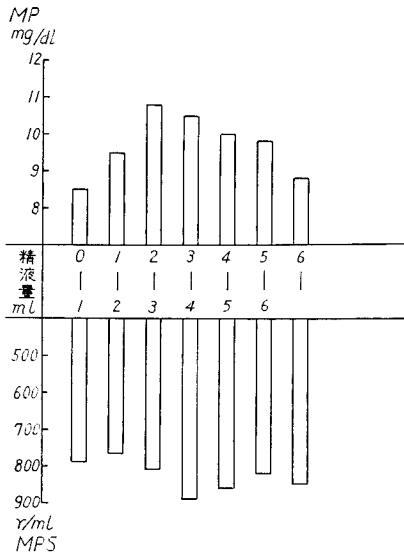
A 群 35 例における MP 値は最低 3.6mg/dl、最高 10.4mg/dl で平均値は 9.1mg/dl であり、MPS は最低 637 γ /ml、最高 923 γ /ml で平均 790 γ /ml であった (第 1 図)。



第 1 図 精子数と PM および MPS

2) 精液量と MP および MPS

第 2 図に示す如く MP については 2~3ml において 10.8mg/dl と最高値を示し、最低値は 1ml 以下で 8.5mg/dl であるが、精液量による MP 含有量の増減は特にみられなかった。MPS については最高は 3~4ml の 885 γ /ml で最低は 1~2ml の 763 γ /ml であった。MP および MPS の両者とも 2~4ml 程度において比較的高値であったことは正常精液量値との関



第2図 精液量とMPSおよびMP

係が推測された。

II. 不妊群加療時の精漿

男性不妊症に対し男性ホとして Testosterone heptanoate (TH) 100mg を20日に1回と妊馬血清性々腺

刺戟ホ PMS 1,000 i.u. を週2回, 約60日間投与加療した例について投与期間60日, 中止後60日間について20日ごとに精漿のMP, MPSの変動について検討した。

1) O群のMP変動

O群10例について投与中, 投与前より増加したもの4例, 低下したものが1例のみで他は殆んど変化がみられなかった。中止後高値を認めたものは4例で, この場合20~40日後に増加し60日後は再び投与前の値に近ずいた(第1表)。

精子数, 精液量との関係についてみると, 症例3は初診時, 精子数 28×10^6 であったが中止後40日において 48×10^6 となり, MP値も 8.9mg/dl より 9.4mg/dl と上昇を示した。症例1, 4も同様精子数およびMP量の増加を示した。症例2は精子数の増大をみたが, MP値はやや減少した。症例10は精子数の増大をみたMPが値に変化をみなかった(第2表)。

2) O群のMPS変動

投与期間中多少の変化を繰り返しながら増加し投与後60日または中止後20日で最高値を示し, その後低下したもの4例。投与期間中低下し, 中止後増加を示したものは3例であった(第1表)。

3) A群のMP変動

第1表 O群精漿中MP, MPS含有量の変動

症例		投与前	後20日	40日	60日	中止後 20日	40日	60日
1	M P	9.5	11.2	8.0	17.5	12.0	11.2	9.0
	MPS	789	515	775	863	820	794	805
2	M P	9.8	9.5	10.4	9.7	9.9	9.0	10.0
	MPS	795	804	784	790	883	852	897
3	M P	8.9	9.4	10.3	9.5	9.4	9.4	9.2
	MPS	735	797	788	720	804	795	742
4	M P	7.5	7.0	7.3	7.4	8.1	8.3	7.8
	MPS	893	855	870	847	880	913	702
5	M P	10.3	10.4	9.7	10.4	11.0	10.8	10.0
	MPS	923	955	973	968	955	856	938
6	M P	5.3	5.8	6.0	5.2	5.3	5.4	5.5
	MPS	621	620	583	633	605	594	587
7	M P	5.6	5.0	5.2	5.5	5.7	5.8	5.5
	MPS	653	650	650	623	683	687	653
8	M P	8.5	8.3	8.4	8.7	9.0	9.8	8.8
	MPS	703	683	688	710	732	697	706
9	M P	9.8	10.1	15.0	10.0	10.9	10.5	9.7
	MPS	833	845	855	845	870	870	842
10	M P	11.2	12.1	10.7	11.8	11.5	11.0	11.0
	MPS	935	988	951	977	948	940	952

第2表 O群精漿中MP量, 精液量および精子数の変動

症 例	投 与 前			投 与 後 40 日			中 止 後 40 日		
	MP	量	数	MP	量	数	MP	量	数
1	9.5	2.6	20×10 ⁶	8.0	2.8	21×10 ⁶	11.2	3.8	65×10 ⁶
2	9.8	2.0	8×10 ⁶	10.4	1.8	16×10 ⁶	9.0	1.9	32×10 ⁶
3	8.9	4.0	28×10 ⁶	10.3	5.0	16×10 ⁶	9.0	5.0	48×10 ⁶
4	7.5	1.8	23×10 ⁶	7.3	1.5	19×10 ⁶	8.3	1.0	32×10 ⁶
5	10.3	6.0	4.5×10 ⁶	9.7	1.8	3×10 ⁶	10.8	3.1	4×10 ⁶
6	5.3	0.5	19×10 ⁶	6.0	2.0	15×10 ⁶	5.4	1.7	9×10 ⁶
7	5.6	4.6	22×10 ⁶	5.2	5.1	17×10 ⁶	5.4	3.0	25×10 ⁶
8	8.5	1.8	23×10 ⁶	8.4	1.5	22×10 ⁶	9.8	1.5	23×10 ⁶
9	9.8	4.0	4×10 ⁶	10.0	1.2	0	10.5	3.5	5×10 ⁶
10	11.2	2.8	25×10 ⁶	10.7	2.2	28×10 ⁶	11.0	2.7	49×10 ⁶

A群11例について投与期間中増加し、中止後減少したものの4例。投与期間中やや減少し、中止後増加したのは1例で、他の一定の増減傾向を示さなかった。投与中増加した例においては投与後40~60日に最高値を示す例が多いが中止後20日で最高値をみた例もあった(第2表)。

4) A群の MPS 変動

投与中増加し中止後低下を見たもの6例あったが、いずれも投与後60日または中止後20日に最高値を示し、以下漸減し中止後60日で投与前の値に近づいた。投与中減少し投与後増加した例は3例あり、最低値は投与後40日目ぐらに多く以後漸増の傾向を示し中止後40~60日に高値を示した。その他の3例は著変を認めなかった(第3表)。

考 按

男性不妊症の原因の追求を精液の理化学的検索から行なう試みは今までもみられ、その精子濃度、奇形発現率、運動性が重要であることは論をまたないが、近時、副性器の分泌液である精漿が細胞の成長、分裂、増殖もない精子の生命維持に、更に運動力や受精能に大きな役割を果たしていることより精漿の生化学的検索も多くみられるようになった。人精漿中にはフラクトースが多量に含有されており、精子エネルギー源として諸家によって重要視された。また蛋白質が含有されていることも古くから知られており、Huggins⁷⁾等は人精漿中蛋白含有量は3.5~5.5mg/dl、田辺²²⁾は1.0~4.9mg/dlと報告している。その他酸ホスファターゼ、クエン酸等が漸次明らかにされている。一方、糖蛋白に

関しては殆んどその報告がみられず、わずかMann⁸⁾がその存在を精漿中に認め、道中¹⁰⁾は犬前立腺分泌液に関しポーラログラフにてMP様物質を認め、田辺はAnthronを用いるGraff等の方法で血清よりはるかに高値である597~1,791mg/dl(正常群)を認め、不妊群は低値を示したと報告している²²⁾。

生物体内には広く糖蛋白が含まれているが、その量は極めて少量であるに拘わらず生体に対し生理的、病的に重要な意義を有することが近年明らかにされつつあるが、その殆んどは組織中、血清中の糖蛋白に関するもので、精漿に関するものは未だ殆んどみられていない。

糖蛋白とは糖およびその誘導体を含む複合蛋白質のことであるが⁹⁾、その名称においてもその分離法、測定法の相異からGlycoprotein, Mucopolysaccharide, Mucoid, Mucoprotein, Orsomucoid, Seromucoid等と雑然と呼ばれて来たが、その分類は第I編にも記載したごとくMeyer⁹⁾²⁷⁾の提案を基礎としたもので、Hexosamine含有多糖体をMucopolysaccharide, Mucoprotein, Glycoproteinの三種に大別し、HexosamineがPeptideと化学的に強固に結合したものでHexosamine4%以上含有するものをMP、それ以下のものをGlycoproteinとする考えに基づいて実験を行なった。

先ずMPについてはその測定法は血清および尿中の分画に関しては化学的分析²⁾²³⁾²⁴⁾、電気泳動法¹⁾¹⁶⁾、超遠心法³⁾、生物学的方法⁵⁾¹⁹⁾等が見られ、更に化学的分析についてみると

第3表 A群精漿中MP, MPS含有量の變動

症例		投与前	投与後20日	40日	60日	中止後20日	40日	60日
1	M P MPS	4.5 637	4.2 637	4.7 658	5.0 701	5.0 705	5.8 725	5.5 727
2	M P MPS	5.3 683	5.2 675	5.5 721	5.8 720	5.9 734	5.5 703	5.2 692
3	M P MPS	8.0 850	8.3 833	9.4 904	9.3 922	9.1 903	9.2 742	8.3 835
4	M P MPS	9.2 823	9.0 864	8.8 762	9.8 793	8.5 822	9.4 852	9.3 833
5	M P MPS	8.5 894	9.3 923	10.4 755	10.3 904	11.4 912	9.8 910	9.0 950
6	M P MPS	9.3 844	11.3 955	10.7 963	9.0 983	9.2 884	9.4 857	9.4 850
7	M P MPS	7.4 788	7.0 795	7.8 763	8.2 785	8.3 824	7.8 804	8.2 792
8	M P MPS	7.2 795	7.7 783	7.6 826	7.0 804	8.1 888	7.7 826	7.4 828
9	M P MPS	9.7 853	11.6 899	17.2 907	10.5 903	10.8 910	11.2 910	10.3 883
10	M P MPS	8.5 740	8.3 762	8.8 722	9.5 783	9.3 745	9.4 788	9.0 773
11	M P MPS	7.0 673	7.2 707	8.3 693	6.7 698	8.5 710	8.0 663	8.1 180

Winzler の Biuret 反応, Orchin 法, Tyrosin 法, Hexose 法, Huerga による比濁法, Tamm²⁰⁾²¹⁾ による Diphenylamine 法, Anderson, Maclagan による安息香酸吸着法等の諸法があるが, 著者は Winzler による Tyrosin 法を用いた. Winzler 等によると血清 MP 正常値は Tyrosin 法により $3.38 \pm 0.27 \text{mg/dl}$ ²⁵⁾²⁶⁾ としているが, 著者の成績では精漿における MP 値は N群 6.2~12.5mg/dl, 平均 10.8mg/dl, O群 3.5~13.0mg/dl 平均 9.8mg/dl, A群 3.6~10.4 mg/dl で平均 9.1mg/dl となり, いずれも血清 MP 値に比し約3倍の高値を示し, また各群とも可成りの巾を有することがみられた. しかし各群の平均値をみた場合, 正常群と不妊群の間に明らかな差を認め, N群>O群>A群の順に値が低下した. これは精子数, 精子活動等または睾丸機能とこれら糖蛋白の産生に密接な関係のあることが想像される.

一方 MPS については最初 Dorfman⁴⁾ は MPS は組織中のみに存在していると報告し

たが, Zachariae²⁸⁾ 等により組織学的に分泌上皮細胞および粘膜分泌物中也含まれることを明らかにし, 更に血液¹³⁾, 尿中¹⁴⁾ の存在も明らかになった. また妊娠成立機序と MPS に関し古くから婦人科領域において研究がなされ¹⁷⁾¹⁸⁾. 子宮内膜中に含まれる MPS は卵の着床と妊娠時の胎盤の成立に何らかの意味で好条件となると考えるものもあり, また妊娠成立に悪条件となると報告しているが, 未だその意義は不明である. 従って精漿中に含まれる MPS も不明な点が多いが受精過程に何等かの意義をもっていると考えられる.

MPS の測定に関してはイオン交換クロマトグラフィ¹⁵⁾, ペーパークロマトグラフィ¹⁶⁾ 等, Hexosamine の測定による Randle & Morgan 法¹¹⁾¹²⁾ 等多くあるが, 著者は Boas による Hexosamine を測定した. 前編で報告した犬前立腺分泌液中 MPS の正常値は 199~133 γ /dl であったが, 人精漿中 MPS は N群 785~1,053 γ /ml で平均 874 γ /ml, O群 603~962 γ /ml, 平

均 815 γ /dl, A群 637~923 γ /ml, 平均 790 γ /ml となり犬前立腺分泌液に比し4~5倍の高値を示した。これを各群の平均値についてみると、正常群と不妊群との間にMP同様明らかな差を認めN群>O群>A群の順に値が低下していることが認められた。

N群に比し不妊群はMP, MPS共に比較的低値であることを認めたが、これら不妊群にTH, PMSを投与加療した場合何如なる変化を示すかについて検討を行なった。O群10例中、投与中精子数の増加したものの2例、中止後増加したものの6例で、後者はRebound Phenomenonを示したものと考えられるが、この場合MPが同様傾向で増加したのは3例であり、3例は有意の増加が認められなかった。MPSについては4例に増加を示し、2例は不変かやや増加であった。精液量の増大をみたのは3例であり、3例ともMPの増加を認め、MPSは2例に増加を認めた。A群10例中精液量の増大をみたものは4例であり、いずれもMP, MPSの増加を認めた。以上のことから副性器分泌能との間に何らかの関係が推測された。

ホルモン剤投与に関し生体内の薬理的、生物学的作用について内分泌学領域の長足の進歩に伴ってその全貌が次第に明らかにされて来ているが、著者が実験に使用したTH, PMSが睾丸または副性器に作用し、MPまたはMPSに如何なる機構で変動を与えるか充分明らかにすることは出来なかった。道中は犬前立腺分泌液に関し男性ホ投与によりポーラグラフの尿液反応の蛋白波でMP様物質の増加を認め¹⁰⁾。田辺は男性不妊症にTH, PMSを投与して糖蛋白が明らかに増加する例が多いことを報告している²²⁾

著者の実験でO群においては精液所見と平行して増加する例もみられ、MPSとMP共に投与中増加し中止により減少する例と投与中減少し中止により増加する例を認めた。すなわちこの程度の投与量はRebound Phenomenonを示すものあるいは投与中のみ改善され中止により低下する限界量と考えられた。

MPおよびMPSに関し、O群、A群いずれ

の場合においても両者共殆んど類似の変化をみた例が多く、一般的にMPの高値を示す時はMPSも同様高値を示す傾向があった。

結 語

人精漿について正常群、不妊群(減精子群、無精子群)のMPおよびMPSについて生化学的検索を行ない、次ぎに不妊群に対しホルモン療法を行ない、これらの変動を検討しその結果を報告した。

1) 人精漿中N群におけるMPの平均値10.8mg/dl, MPS平均値は874 γ /mlであり、O群ではMPの平均値は9.8mg/dl, MPS平均値は815 γ /mlであり、A群ではMP値は9.1mg/dl, MPSは790 γ /mlであり、MP, MPS共にN群>O群>A群と正常群が不妊群より高値を示した。

2) 精液量とMPおよびMPSについては特に有意の関係は認められなかったが、2~4mlで高値であった。

3) 男性不妊症に対しTH, PMSを投与した場合、O群において精子数の改善とMP, MPSの増加が平行したのは6例中3例と4例であった。精液量との関係は3例中MP3例, MPS2例が増加した。A群の精液量の増加4例全例に、MP, MPSの増加を認めた。

以上よりMP, MPSと雄性副性器分泌機能、妊孕力との関係が推論された。

稿を終るにあたって恩師加藤篤二教授の御指導、御校閲に対し深く感謝すると共に御協力いただいた当教室員各位に厚く感謝致します。

本稿の要旨は第8回日本不妊学会総会で報告した。

文 献

- 1) Anderson, A. J. : Biochem. J., **59** : 638, 1955.
- 2) Boyce, W. H. & Swanson, M. : J. Clin. Invest., **34** : 1581, 1955.
- 3) Brown, D. M., Winzler, R. J. : J. Biol. Chem., **185** : 358, 1950.
- 4) Dorfman, A. : J. Histochem. Cytochem., **11** : 2, 1963.
- 5) 後藤 茂 : 医学と生物学, **35** : 202, 1955.

- 6) Haurowitz, F. : "Chemistry & Biology of Protein", 198, Academic Press, N. Y. 1950.
- 7) Huggins, C., & Scott, W. W. : Am. J. Physiol., **136** : 467, 1942.
- 8) Mann, T. : 精液の化学, 三共出版, 東京, 1958.
- 9) Meyer, K. : Some Conjugate Proteins, A Symposium N. H. ed. 64, Rutgers Univ. Press, New Brunswick, N. J. 1953.
- 10) 道中信也 : 泌尿紀要, **6** : 188, 1960.
- 11) Newman, R. E. : J. Biol. Chem., **184** : 299, 1950.
- 12) Newman, R. E. : J. Biol. Chem., **186** : 549, 1950.
- 13) Robbins, W. C. : J. Lab. Clin. Med., **50** : 897, 1957.
- 14) Schiller, S., & Dewey, K. F. : Fed. Proc., **15** : 348, 1956.
- 15) Schiller, S. : J. Biol. Chem., **236** : 983, 1961.
- 16) Schmid, K. : J. Am. Chem. Soc., **75** : 60, 1953.
- 17) Shettles, L. B. : Fed. Proc., **7** : 114, 1948.
- 18) Shettles, L. B. : J. Biol. Chem., **192** : 589, 1951.
- 19) 高井 寛 : 十全医会誌, **64** : 414, 1960.
- 20) Tamm, I. & Horsfall, F. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **74** : 108, 1950.
- 21) Tamm, I. & Horsfall, F. L. : J. Exp. Med., **95** : 71, 1952.
- 22) 田辺泰民 : 泌尿紀要, **11** : 1217, 1965.
- 23) Weimer, H. B. : Biochem., **185** : 561, 1950.
- 24) Winzler, R. J. : J. Clin. Invest., **27** : 609, 1948.
- 25) Winzler, R. J. et. al. : J. Clin. Invest., **27** : 609, 1948.
- 26) Winzler, R. J. et al. : Method of Biochem. Analysis pp. 279. Interscience Publisher, N. Y. London, 1955.
- 27) Winzler, R. J. : A Ciba Foundation Symposium, 245, J. & A. Chemical L'td., London, 1958.
- 28) Zachariae, F. : Acta Endocr., **27** : 339, 1958.

(1967年1月13日特別掲載受付)

各学会の雑誌、抄録、プログラム及び名簿
等の印刷並に広告掲載のお世話を致します

医学、歯学、薬学、獣医学、各雑誌の広告代理店

福田商店広告部

大阪市東区島町二丁目廿六
電話 大阪 941-3903・5117

本誌広告取扱