

特発性男子不妊症における精巣 FSH レセプターについて

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)
 並木 幹夫, 中村 正広, 奥山 明彦, 園田 孝夫
 健康保険組合連合会大阪中央病院泌尿器科 (部長: 藤岡秀樹)
 土井 裕, 松井 孝之, 藤末 洋
 竹山 政美, 藤岡 秀樹
 林泌尿器科医院 (院長: 林 知厚)
 林 知 厚

TESTICULAR FOLLICLE-STIMULATING HORMONE RECEPTORS IN IDIOPATHIC MALE INFERTILITY

Mikio NAMIKI, Masahiro NAKAMURA,
 Akihiko OKUYAMA and Takao SONODA
*From the Department of Urology, Osaka University Medical School
 (Director: Prof. T. Sonoda)*

Yutaka DOI, Takayuki MATSUI, Hiroshi FUJISUE,
 Masami TAKEYAMA and Hideki FUJIOKA
*From the Department of Urology, Osaka Central Hospital
 (Chief: Dr. H. Fujioka)*

Tomoatsu HAYASHI
*From Hayashi Urological Clinic
 (Chief: Dr. T. Hayashi)*

To ascertain whether abnormalities in testicular binding of follicle-stimulating hormone (FSH) are related with spermatogenic impairment found in idiopathic male infertility, we measured FSH receptors in testicular tissues obtained by biopsy from 48 infertile men. The 48 infertile men were divided into 3 groups by histological grading using Johnsen's score count, and testicular FSH receptors among these groups were compared. Although 9 of the 18 infertile men with low Johnsen's score count and 5 of the 15 men with middle score count had no obvious FSH binding sites with high affinity, all 15 men with a high score count had high affinity FSH binding sites. In connection with high affinity binding sites for FSH, maximum binding number (Bmax) decreased significantly with the degree of spermatogenic impairment, but the association constant (Ka) was similar among the 3 groups.

The present findings demonstrate that the decrease in testicular high affinity binding sites for FSH is related with the degree of spermatogenic impairment found in idiopathic male infertility. (Acta Urol. Jpn. 34: 951-955, 1988)

Key words: Idiopathic male infertility, Testis, Follicle-stimulating hormone, Receptors

緒 言

Follicle stimulating hormone (FSH) は androgen と共に、精子形成に重要な役割を果たしているこ

とはよく知られており¹⁾、最近 Aiman & Griffin は不妊男性の外陰部皮膚の培養線維芽細胞の androgen レセプターを測定し、特発性男子不妊症のかなりの割合が androgen 不応症に起因していると報告してい

る²⁾。われわれは精巣 FSH レセプターの異常も男子不妊症の原因となり得るのではないかと推定し、特発性男子不妊症患者の生検精巣組織の FSH レセプターを測定し、組織学的な精子形成障害との相関を検討した。

対象および方法

37例の特発性男性不妊症患者より局麻下、生検にて約 100 mg の精巣組織を採取、その一部は Bouin 液にて固定後 Hematoxylin & Eosin 染色を行い組織学的検討を行い、残りの精巣組織は -80°C で凍結保存し FSH レセプター測定に用いた。また、各症例の血清 FSH, luteinizing hormone (LH) および testosterone を radioimmunoassay (RIA) にて測定した。

精巣 FSH レセプターの測定はすでに報告した方法³⁾に従い行ったので簡単に述べる。すなわちまず -80°C で凍結していた生検精巣組織を解凍し、ハサミで細切後、teflon-glass homogenizer で homogenize し、ナイロンメッシュ (No. 60) を通した後、10,000 g で30分間遠心した。続いて沈渣を 0.01 M phosphate buffered saline (PBS)-0.1% bovine serum albumin (BSA) (pH 7.5) にて suspend し、その 10 mg 組織相当を種々の濃度の $[^{125}\text{I}]$ hFSH と混合、final volume は 500 μl とし 25°C で20時間 incubate した。incubation 終了後 3 ml の buffer を加え反応を止め、bound hormone と free hormone を 10,000 g, 10分間遠心にて分離した。沈渣の放射活性を測定し、total binding とした。non-specific binding は上記 incubation を 200 倍量の human menopausal gonadotropin (hMG) を加えて行うことにより決定した。total binding を求めた。上記条件で測定された種々の $[^{125}\text{I}]$ hFSH 濃度における specific binding を Scatchard plots により分析し FSH レセプターの親和定数 (K_a) と最大結合部位数 (B_{max}) を求めた。

結 果

37例の組織学的な精細管の障害度を Johnsen's score count⁴⁾ を用い High (score count 8~10), Middle (score count 4~7) および Low (score count 2, 3) の3群に分け (score count 1 は除外)、それぞれの群間でまず血清ホルモン値を比較した (Table 1)。LH および testosterone 値は3群間で有意差は存在しなかったが、FSH 値は Low score count 群では High score count 群より有意の高値

Table 1. Clinical data and hormone levels in 48 infertile men, who are divided into 3 groups by histological grading of Johnsen's score count. a: Statistically different from group with high score count at $p < 0.05$ (t-test was used).

	No. of patients	Age (mean)	Serum hormone values (Mean \pm SD)		
			FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Testosterone (ng/ml)
Group with high score count (8~10)	15	25~45 (32)	11.5 \pm 9.4	13.2 \pm 8.3	6.4 \pm 2.5
Group with middle score count (4~7)	15	27~37 (32)	15.5 \pm 9.2	17.7 \pm 9.7	6.9 \pm 2.7
Group with low score count (2~3)	18	25~40 (32)	21.5 \pm 9.5 ^a	17.8 \pm 7.4	6.0 \pm 2.1

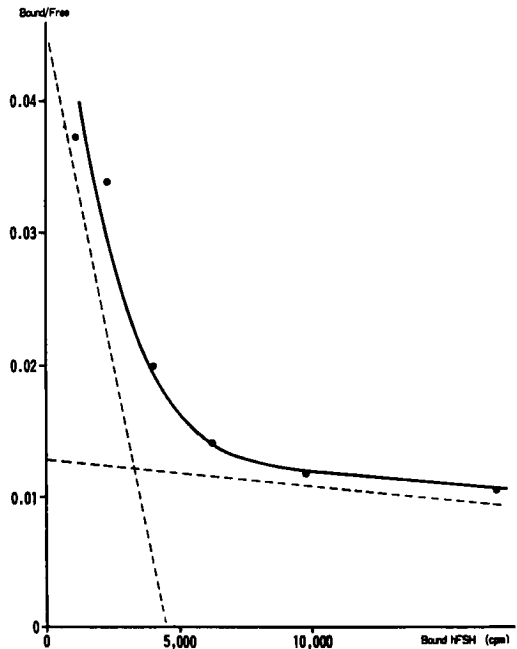


Fig. 3. Scatchard analysis of specific FSH binding sites in testicular tissue from a patient with high Johnsen's score count. Two classes of binding sites were found.

を示した。

Fig. 1 は High score count 群の1症例の精巣組織の specific FSH binding の Scatchard curve であるが、2つの binding site、すなわち high affinity binding site (K_a , 10^8 M^{-1}) および low affinity binding site (K_a , 10^6 M^{-1}) の binding site が存在する。High score count 群の16症例すべてが2つの binding site を有する FSH レセプターを有していた。Middle score count 群の症例の精巣組織の specific FSH binding の Scatchard curve は、

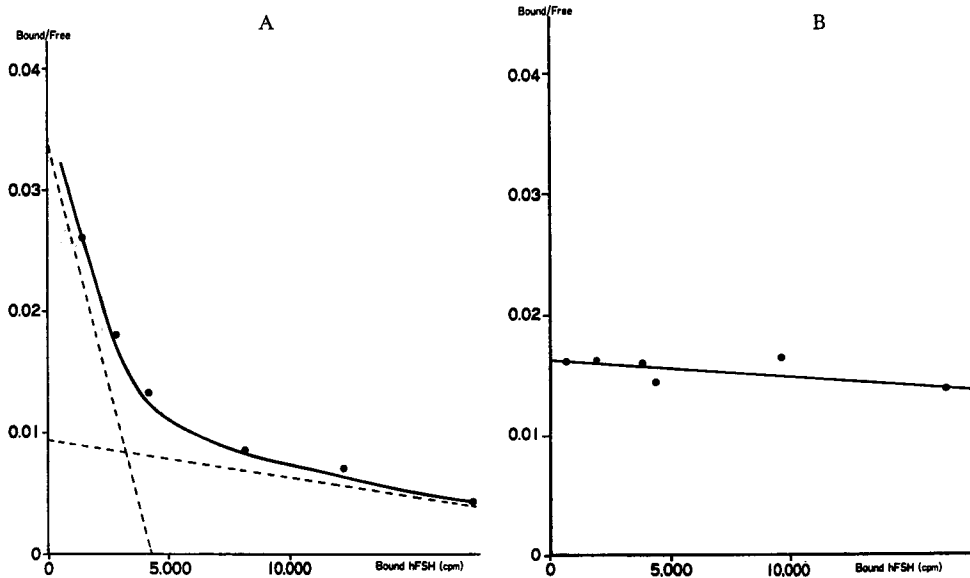


Fig. 2.A; Scatchard analysis of specific FSH binding sites in testicular tissue from a patient with intermediate Johnsen's score count. Two classes of binding sites were found.
 B; Scatchard analysis of specific FSH binding sites in testicular tissues from a patient with intermediate Johnsen's score count. The high affinity binding sites could not be demonstrated.

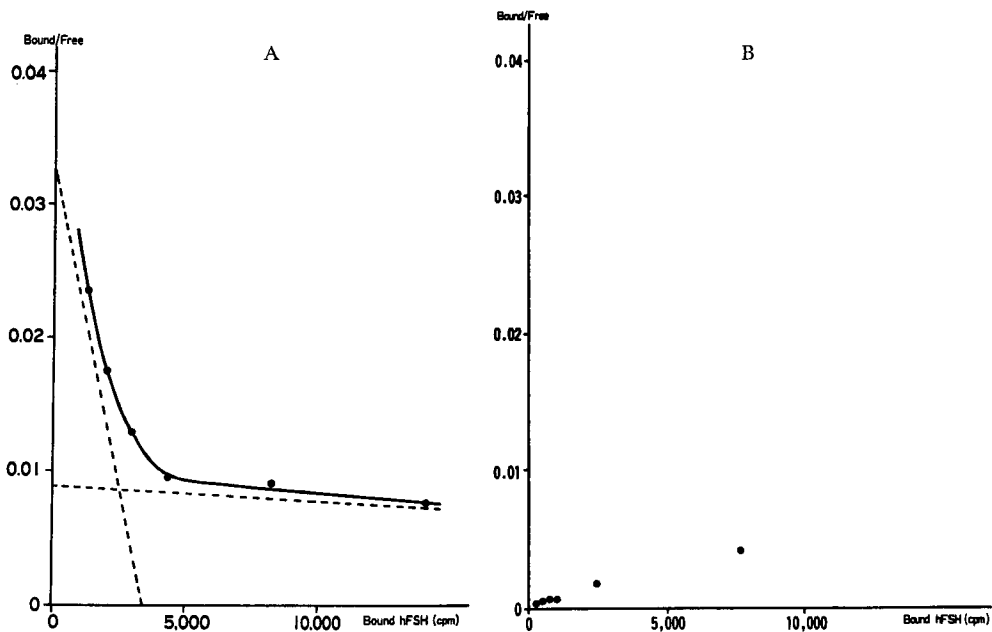


Fig. 3,A; Scatchard analysis of specific FSH binding sites in testicular tissue from a patient with low Johnsen's score count. Two classes of binding sites were found.
 B; Scatchard analysis of specific FSH binding sites in testicular tissues from a patient with low Johnsen's score count. None of the binding sites could be demonstrated.

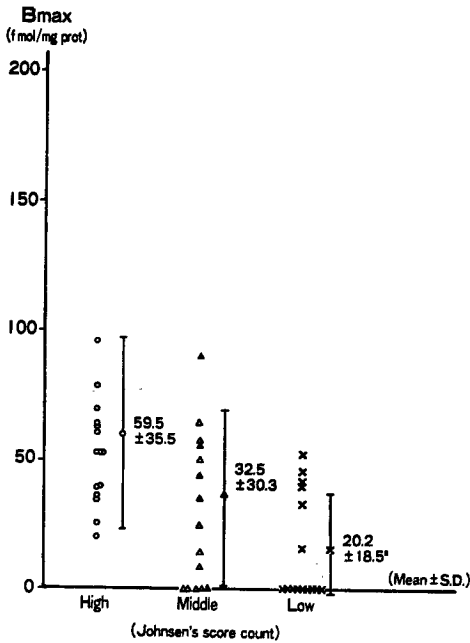


Fig. 4. Relation between Bmax for specific FSH binding sites with high affinity and degree of tubular impairment expressed as Johnsen's score count. The vertical bars (×), (▲) and (○) represent mean±SD in patients with low, middle and high score count groups, respectively. a: Statistically different from patients with high score count at $p < 0.01$ (t-test was used).

Fig. 2Aのごとく2つの binding site の存在を示す症例が多数であったが、Fig. 2Bのごとく low affinity binding site のみ存在する症例もあった。Low score count 群の12症例では、半数の症例の精巢組織には2つの affinity の異なる FSH binding site が存在したが (Fig. 3A)、残りの6例の精巢組織には high affinity binding site は存在しなかった (Fig. 3B)。Fig. 4は High, Middle および Low score count 群別の各症例の精巢組織の high affinity FSH binding site の Bmax であるが、High score count 群では16症例全例に high affinity FSH binding site を有していたのに対し、Middle score count 群の9例中3例および Low score count 群の12例中6例では high affinity FSH binding site が検出できなかった。なお各群の Bmax 値の平均の比較では、High score count 群の Bmax の平均は Low score count 群の Bmax の平均より有意に高値を示した。しかし high affinity binding site の Ka の平均は、

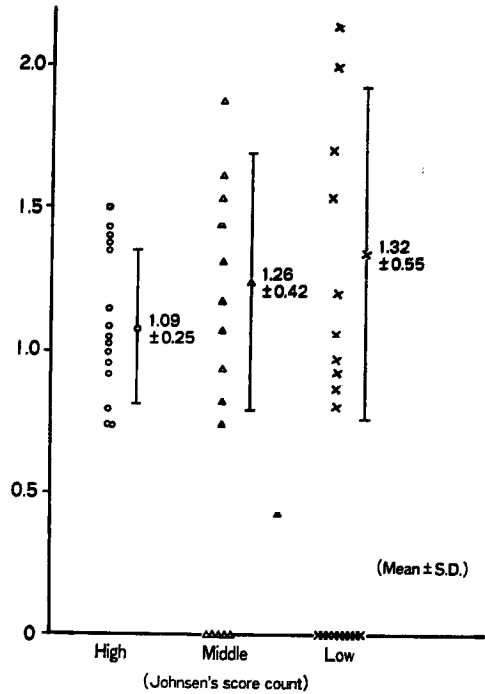


Fig. 5. Relation between Ka for specific FSH binding sites with high affinity and degree of tubular impairment. The vertical bars (×), (▲) and (○) represent mean±SD in patients with low, middle and high score count groups, respectively. No statistical difference among the 3 groups was found (t-test was used).

3群間で有意差を認めなかった (Fig. 5)。Low affinity FSH binding site の Bmax および Ka の算出は、少ない組織量のため binding assay に用いた $[^{125}\text{I}]$ hFSH の範囲が広くなくやや不正確と判断し、行わなかった。

考 察

特発性男子不妊症は男子不妊症の80~90%を占めていると考えられるが⁵⁾、その原因は不明である。最近 Aiman & Griffin は androgen レセプターの異常が男子不妊症の一因となっていると報告したが²⁾、精子形成のメカニズムを考えると当然 FSH レセプターの異常も存在するとわれわれも推定した。

FSH はヒトでは Sertoli cell のみにレセプターが存在すると考えられている⁶⁾ので、Johnsen's score count 1 (精細管内に細胞成分を含まない)の症例は対象外とした。生検にて得られる精巢組織では広い範囲での $[^{125}\text{I}]$ hFSH を用いた binding study が不

可能であり, low affinity binding site の B_{max} , K_a の算出がやや不正確となると考えられたので low affinity binding site の data は省略した。

High affinity FSH binding site は組織学的な造精障害の軽度な High Johnsen's score count 群の症例では全例認めたが, 中等度造精障害の Middle score count 群の9例中3例および高度造精障害の Low score count 群12例の半数では認められなかった。また B_{max} の比較でも造精障害が高度なほど B_{max} は低下する傾向を示した。この FSH レセプターの異常の原因として, 上昇した血清 FSH が FSH レセプターを occupy したり, down-regulation⁷⁾ によりレセプターの減少を惹起した可能性も疑われた。しかし血清 FSH 値が 30 mIU/ml 以上示した症例でも high affinity FSH レセプターを認めたものもあり, また実際 occupied レセプターを測定⁸⁾ した場合 total レセプターの 10~15% であった事実より, この程度の血清 FSH 値ではこの可能性は否定的である。むしろ, FSH レセプターの減少を伴う精細管障害の結果, negative feedback が弱められ (インヒビン分泌が減少⁹⁾) 血清 FSH の上昇を来したと解釈した方が妥当と思われる。

特発性男子不妊症のうち組織学的な造精障害の高度な症例では, 精巣組織 FSH レセプターが欠損ないし減少している事実は, 精子形成のメカニズムを考えるうえで示唆的であるのみならず, hMG 剤やクロミフェンなどによる治療法^{10,11)} を選択するうえで検討要因となると考えられる。

結 語

(1) 37例の特発性男子不妊症患者の生検精巣組織中の FSH レセプターを測定し, Johnsen's score count で示す組織学的な精細管の障害度との相関を検討した。

(2) 精細管障害の軽度 High score count 群では全例に high affinity binding を有する FSH レセプターを認めたが, 中等度の精細管障害の Middle score count 群の3分の1の症例, 高度障害の Low score count 群の半数例では FSH レセプターは high affinity binding site を有さず, B_{max} 値の比較でも精細管障害の高度なほど, B_{max} 値は有意に低値を示した。

(3) 以上の結果より, 精巣 FSH レセプターの異常は男子不妊症の一因を成していると考えられた。

稿を終るに当たり, human FSH を御提供頂いた National Pituitary Program Dr. Raiti に心から謝意を表した

と思います。本論文の要旨は第72回日本泌尿器科学会総会 (於: 徳島) で発表した。

文 献

- 1) diZerega GS and Sherins RJ: Endocrine control of adult testicular function. In *The Testis* (Edited by Burger, H. and deKretse, D.) pp. 127-140, Raven Press, New York, 1981
- 2) Aiman J and Griffin JE: The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 725-732, 1982
- 3) 並木幹夫, 中村正広, 奥山明彦, 園田孝夫: ヒト精巣 FSH レセプター測定法について. *泌尿紀要* 34: 945~949, 1988
- 4) Johnsen SG: Testicular biopsy score count—A method for registration of spermatogenesis in human testis: Normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1: 2-25, 1970
- 5) 守殿貞夫: 特発性男性不妊. 造精障害の病態と治療, P 141~157, 医学教育出版社, 東京, 1985
- 6) Wahlström T, Huhtaniemi I, Hovatta O and Seppala: Localization of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radioreceptor assay. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 825-830, 1983
- 7) O'Shaughnessy PJ and Brown PS: Reduction in FSH receptors in the rat testis by injection of homologous hormone. *Mol Cell Endocrinol* 12: 9-15, 1978
- 8) Chen YDI and Payne AH: Regulation of testicular LH receptors by homologous hormone: In vitro studies on receptor occupancy and receptor loss. *Biochem Biophys Res Comm* 74: 1589~1596, 1977
- 9) Franchimont P, Bourguignon JP and Demoulin A: Follicle-stimulating hormone: Action on testicular functions and regulation of its secretion. In *Oligozoospermia: Recent Progress in Andrology* (Edited by Frajese, G., Hafez, E.S.E., Conti, C. and Fabbrini, A.) pp. 121-130, Raven Press, New York, 1981
- 10) Schill WB, Jungst D, Unterburger P and Braun S: Combined hMG/hCG treatment in subfertile men with idiopathic normogonadotrophic oligozoospermia. *Int J Androl* 5: 467-477, 1982
- 11) Schill WB: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility—A review and rologia 11: 77-87, 1979

(1987年5月1日受付)