

2024年11月11日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
株式会社レナテック

微量元素分析による男性不妊症の新しい評価方法を発見

男性不妊患者の精液と血清内の微量元素濃度を測定、分類する評価方法を開発し、リンとヒ素の濃度が低く、他の微量元素の濃度が高いグループの妊娠率が高いことを確認しました。これにより、本手法が、従来の精子の濃度や運動率だけに頼らない、新たな不妊症評価手法となる可能性が示されました。

少子化が社会問題となっている昨今、男性側を原因とする不妊で悩む人が、日本でも10人に1人はいると言われています。その原因としてよく知られているのは、精子の数が少ない、動きが悪いなど、精子をつくる機能に問題がある「造精機能障害」です。これらは不妊治療クリニックなどで精液検査をすることで判明します。しかし、精液検査の結果は、同じ人でも日によって変動が激しい上、精子濃度や運動率だけでは説明できないケースも多く存在します。そのため、多くの男性が、原因がはっきりしないまま不妊に悩んでいるのが現状です。

本研究では、精漿（精液の液体部分）および血清中の微量元素に着目し、新たな不妊症の評価手法を開発しました。精漿と血清における20種類の微量元素の濃度を測定し、機械学習による分類を試みたところ、リンとヒ素の濃度が低く、他の微量元素の濃度が高いグループにおいて、不妊治療開始から1年以内に自然妊娠が成立した割合が他のグループよりも高いことを確認し、これにより、今回開発した不妊症の評価手法が有効である可能性が示されました。本研究成果は、微量元素分析を用いた新しい不妊症治療法の開発や妊娠率向上に資すると期待できます。

研究代表者

筑波大学附属病院

古城 公佑 病院講師

株式会社レナテック

清水 拓弥 開発研究部 部長

研究の背景

男性不妊症の評価は、通常、精子濃度^{注1)}や運動率^{注2)}に依存していますが、これらの指標が正常であっても不妊となるケースが存在します。こうした背景から、本研究グループでは、精子そのものではなく、精液の液体成分である精漿に注目しました。

先行研究により、精漿^{注3)}は射精の前と後で分泌される成分が大きく異なることが分かっています。精子が精巣（睪丸）で作られるのに対し、精漿は約 20%から 30%が前立腺で作られており、残る約 70%が精囊腺で作られます。前立腺由来の精液（射精の前半で分泌される液）には、亜鉛やクエン酸などが、一方、精囊腺由来の精液（射精の後半に分泌される液）には、リンやプロスタグランジン（生理活性物質の一種）などが多く含まれています。また、前立腺由来の液は精子活性を促進し、精囊腺由来の液は精子活性に抑制的であるとされてきました。（図 1）

このような射精の前半後半での成分の違いは 1960 年から 70 年代にかけても指摘されており、射精時の精液を前半と後半で分割採取し、不妊治療に利用する方法などが研究されていたこともあります。しかし、精漿中に含まれる微量元素^{注4)}の含有量が射精の前半と後半でどのように異なるか、またその医学的な意味については、十分な検証は行われませんでした。

近年の技術進歩により、さまざまな微量元素のデータを包括的に解析することが可能となり、また AI を使った機械学習^{注5)}アルゴリズムは、複数のパラメーターから潜在的なパターンを見つけ出すのに非常に有効です。そこで本研究では、半導体の洗浄液を製造する際の不純物検出など、主に工学領域で使用されている誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS 法）^{注6)}を用いて、精漿および血清^{注7)}中の微量元素を網羅的に測定し、不妊症の評価のための新たな手法を開発することを目指しました。また、機械学習により、微量元素濃度に基づいて男性不妊患者をグループ分けし、不妊治療開始から 1 年後のパートナーの妊娠率の違いを検証しました。

研究内容と成果

まず、30 歳前後の健康なボランティアの男性 4 名を対象に射精の前半と後半に分割して精液の採取を行い、精漿内の 20 種類の微量元素濃度を測定しました。同時に、血清からも同じ種類の微量元素を測定し、その精度についても検討しました。射精の前後半で微量元素濃度を比較した結果、リチウム、ナトリウム、マグネシウム、硫黄、カリウムなど、18 の微量元素が射精前半（前立腺由来）で高い濃度を示しました。しかし、リンとヒ素は、例外的に射精後半（精囊由来）で高い濃度を示すことが明らかとなりました（図 2）。

次に、男性不妊外来を受診した 245 名の患者から、分割採取せずに得た精漿と血清について、同様の微量元素濃度を測定し、20 種類の微量元素のうち成分構成が類似するものをクラスタリング（機械学習による分類）しました。これらを分類したところ、リンとヒ素が他の元素とは異なる成分構成を示すことが明らかとなりました（図 3）。

分割採取で検証した結果と、分割採取せずに分類した結果で、いずれも、リンとヒ素のみに独立した挙動が見られたことは、この 2 種類の元素の濃度と精漿を分泌するための機能との間に何らかの相関性があることを示唆しています。

さらに、研究②と同様に男性不妊患者 245 名を対象に、それぞれの血清に対する精漿中の各元素の濃度比からクラスタリングを実施し、これらの患者を元素の値のみからの分類する手法を構築しました。血清に対する精漿中の濃度比が高い元素と低い元素を色分けしたところ（図 4）、表 1 に示す 4 つのグループに分類することができました（図 4、表 1）。

各グループについて、1年間の追跡調査を行い、パートナーの妊娠割合を比較したところ、リンとヒ素の濃度が低く、他の微量元素が高いグループ（グループ3）では、1年以内の自然妊娠または人工授精での妊娠割合が統計学的に有意に高いことが明らかになりました（図5）。この結果は、精子濃度や運動率に頼らない新しい男性不妊症の分類手法としての本手法の有効性を示しています。

今後の展開

今後は、この分類手法をさらに検証し、より多くの症例での実用性を確立することが求められます。また、微量元素濃度の差異がどのようにして妊娠率の違いに結びつくのか、そのメカニズムの解明も進める必要があります。さらに、この手法を用いた新しい不妊治療法の開発や、妊娠率向上のための具体的な介入方法の研究も進めていく予定です。

参考図

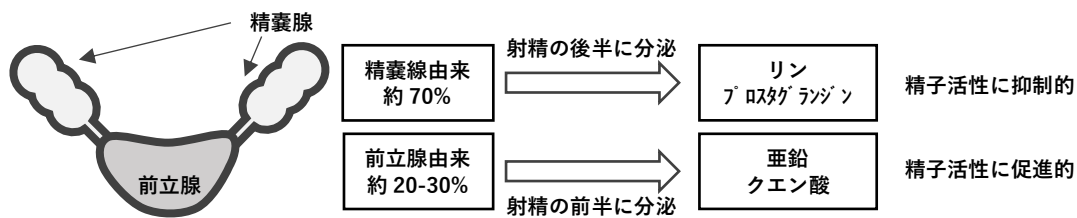
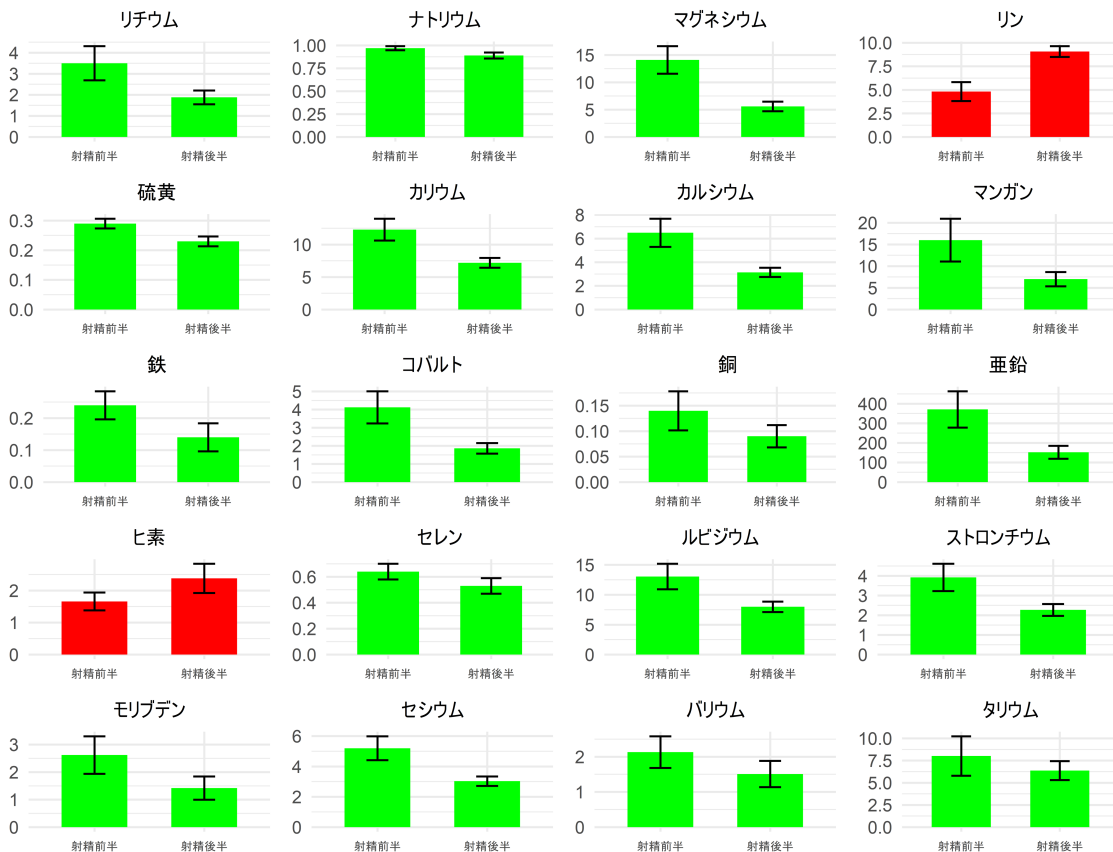


図1 射精における前立腺と精嚢腺の分泌液の役割



※縦軸は血清に対する精漿中の各元素の濃度比

図2 射精前半と後半における精液中の微量元素濃度の違い

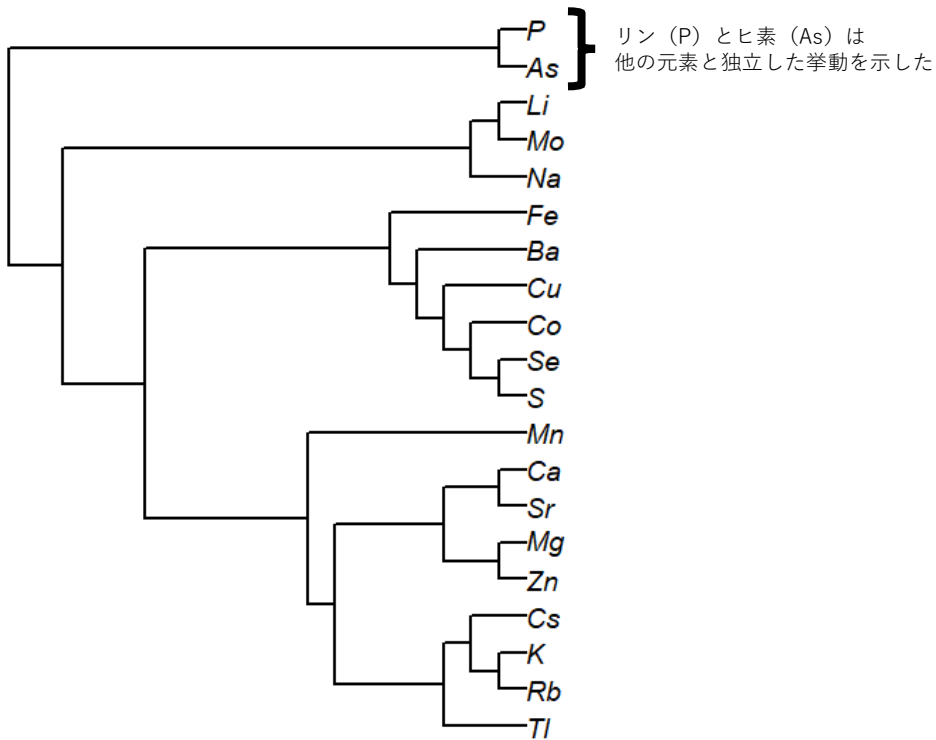


図3 男性不妊症患者に対する精漿と血清のクラスタリング分析におけるリンとヒ素の位置付け

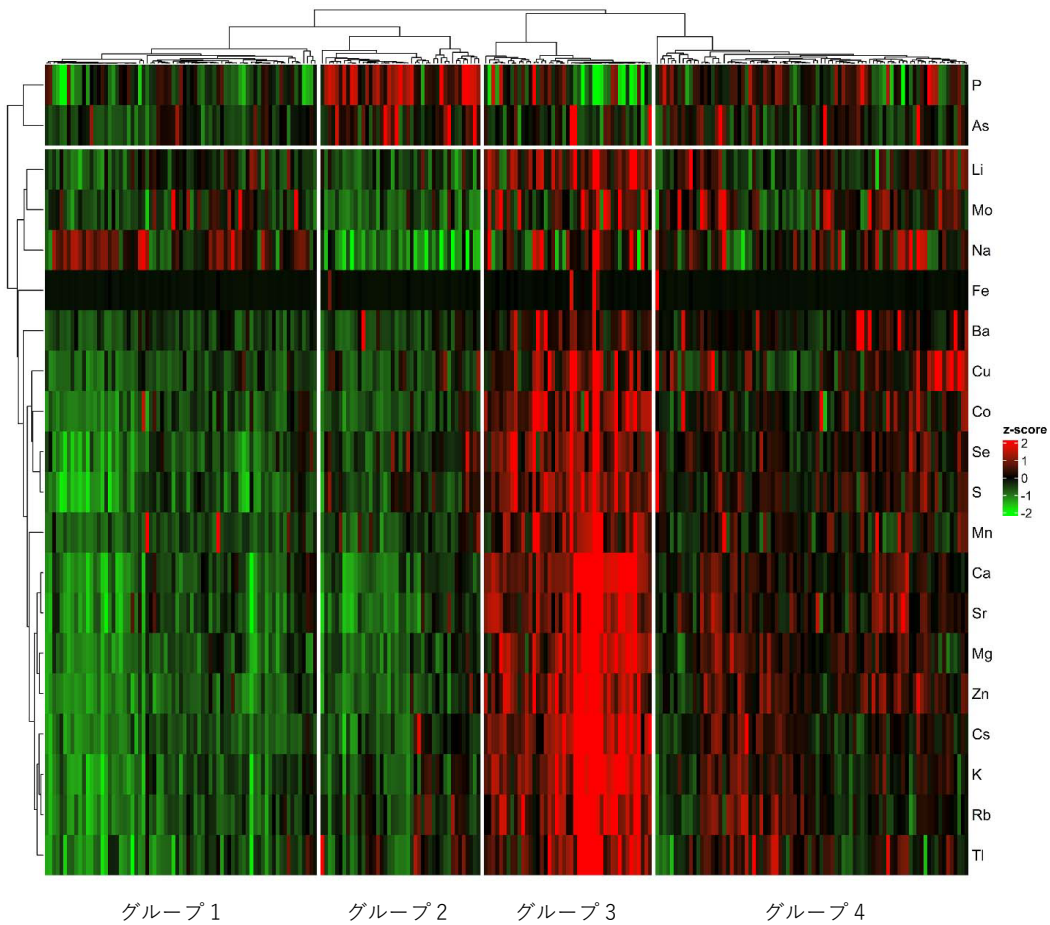


図4 血清に対する精漿中の濃度比が高い元素（赤）と低い元素（緑）で表現した男性不妊症患者のクラスタリング結果

表1 クラスタリングによって得られた男性不妊症患者の各グループにおける血清に対する精漿中の元素の濃度比の特徴の比較

	射精前半に多く含まれる 18 種類の元素 (亜鉛、マグネシウム、カルシウムなど)	射精後半に多く含まれる 2 種類の元素 (リン、ヒ素)
グループ1	低い	低い
グループ2	低い	高い
グループ3	高い	低い
グループ4	さまざま	さまざま

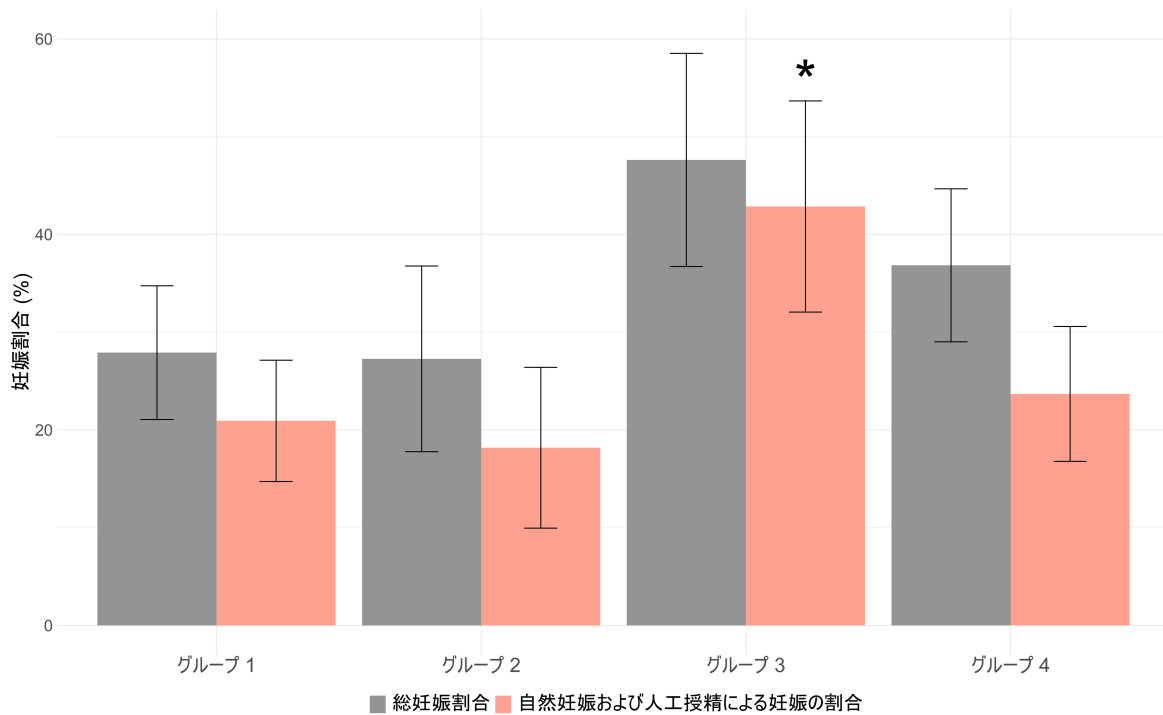


図5 1年間の追跡調査における微量元素濃度に基づく男性不妊症患者グループ間の妊娠割合の比較

用語解説

注1) 精子濃度

単位体積あたりの精子の数。

注2) 運動率

正常に動いている精子の割合。

注3) 精漿

精子が浮遊する液体部分で、精子を体外に放出するための媒体となるほか、精子の機能を維持するのに重要なさまざまな物質を含む。

注4) 微量元素

生体内や環境中に少量しか存在しない元素で、生命活動に必須なものもあれば、毒性をもつものもある。

注5) 機械学習

データからパターンやルールを自動的に学び、予測や分類を行うアルゴリズムの総称。

注6) 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS 法)

元素の同定や定量に用いられる高感度な分析技術。

注7) 血清

血液を凝固させたのち遠心分離を行い、沈降した固形物を取り除いた上澄みのこと。血液中の成分分析で最も多く用いられる。

研究資金

本研究は、科学研究費助成事業（科研費）23K15756 および 21K16737、および科学技術振興機構 共創の場形成支援プログラム JPMJPF2017「つくば型デジタルバイオエコノミー社会形成の国際拠点」の支援を受けて実施されました。また本研究は、筑波大学と株式会社レナテックの共同研究契約に基づいて行われ、同社が保有する ICP-MS 装置を用いました。

掲載論文

【題名】 A new clustering model based on the seminal plasma/serum ratios of multiple trace element concentrations in male patients with subfertility.

(不妊症の男性患者の複数の微量元素濃度の精漿/血清比に基づく新しいクラスタリングモデル)

【著者名】 田中隆造¹、古城公佑^{1, 2}、南雲義之¹、池田篤史¹、清水拓弥³、藤本俊介³、柿沼敏行²、内田将央⁴、木村友和¹、神鳥周也¹、根来宏光¹、西山博之¹

1 筑波大学医学医療系腎泌尿器外科

2 国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター

3 株式会社レナテック 分析研究センター

4 筑波学園病院泌尿器科

【掲載誌】 *Reproductive Medicine and Biology*

【掲載日】 2024年5月28日

【DOI】 10.1002/rmb2.12584

問い合わせ先

【研究に関すること】

古城 公佑 (こじょう こうすけ)

筑波大学附属病院 病院講師

URL: <https://www.tsukuba-urology.com/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

株式会社レナテック 広報担当 稲垣精一

TEL: 090-6136-7885

E-mail: inagaki@renatech.net