

Review article

Glycative stress and anti-aging: 11. Glycative stress and infertility.

Masayuki Yagi, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2019; 6 (1): 064-067

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

糖化ストレスとアンチエイジング：11. 糖化ストレスと不妊症

八木雅之、米井嘉一

同志社大学生命医科学部アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

抄録

不妊症 (infertility) とは、特に病気のない男女が妊娠を希望し、ある一定期間、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合をいう。不妊症と診断する「一定期間」は国や機関によって異なる。日本産科婦人科学会では、その一定期間を1年が一般的としている。不妊の発生割合は男女別でみた場合、男性側が約40%、女性側が約40%、両側が15%、原因不明が5%とされている。不妊症は卵巣機能障害 (ovarian dysfunction)、男性不妊 (male infertility)、卵障害 (eggs failure) が三大原因である。卵巣機能障害の最も多い原因は多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome: PCOS) である。不妊症の治療には、排卵の時期を予測して性交を行うタイミング療法や、ホルモン剤の内服・注射などの薬物療法などがある。これらの治療を半年から1年かけて行い、妊娠しなければ次の選択肢としては生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) が考慮される。PCOS 女性の卵巣細胞や血管内皮細胞では、健康な女性と比べて AGEs (advanced glycation end products) と RAGE (receptor for AGEs) の高発現が認められている。toxic AGE (TAGE) の上昇は卵胞数の減少に関与することが推定され、TAGE の上昇が始まる前の糖化ストレス低減は、卵胞の破壊による卵胞数の減少を抑制する可能性がある。ART で継続妊娠しなかった症例に対する benfotiamine、metformin、sitagliptin の投与は、卵胞液中 *N*^ε-carboxymethyl lysine (CML) と TAGE が低下し、良好胚数、継続妊娠率の増加がみられた。糖化ストレスの抑制は生殖医療において卵胞の発育、胚発育、妊娠継続に有効に作用する可能性があり、AGEs の蓄積改善が新しい不妊症対策の可能性として考えられている。

KEY WORDS: 不妊症、toxic AGE (TAGE)、N^ε-carboxymethyl lysine (CML)、ペントシジン、生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART)

1. はじめに：不妊症とは

不妊症とは、特に病気がない男女が妊娠を希望し、ある一定期間、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合をいう¹⁾。不妊症と診断する「一定期間」は国や機関によって異なる。日本産科婦人科学会では、その一定期間を1年が一般的としている²⁾。世界保健機構 (World Health Organization: WHO) では不妊症を「1年間の不妊期間を持つもの」と定義している³⁾。米国生殖医学会 (American society for reproductive medicine: ASRM) では「不妊症と定義できるのは1年間の不妊期間を持つものであるが、女性の年齢が35歳以上の場合には6ヶ月の不妊期間が経過したあとは検査を開始することが認められる」としている⁴⁾。一般に、年齢が若い夫婦では妊娠できない期間 (不妊期間) が長くても、その後に自然に妊娠する可能性が残っていることが多い。

日本の場合、子供を希望する夫婦が避妊をしないで性行為を行った場合は、6ヶ月以内に65%、1年で80%、2年で90%、3年で93%が妊娠するといわれている⁵⁾。不妊の発生割合は男女別でみた場合、男性側が約40%、女性側が約40%、両側が15%、原因不明が5%とされている。

不妊の原因は、男性側で造精機能障害、精路通過障害、副性器障害、男性性機能障害などがあげられる。その原因の多くは無精子症、乏精子症、精子無力症、奇形精子症などの精子に問題がある。女性側では卵管疎通性障害と排卵障害の2つがある。これらの原因は頸管因子、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮奇形などがある。女性は不妊の原因が複合的に併発することで、複雑な症状を招いている。約10%の夫婦はこれらの原因により不妊であり、その発生が夫婦それぞれにある場合が多い。また、不妊の原因は精子と卵子の障害であるため、不妊治療の方法も段階的、長期的に取り組む必要があると考えられている⁵⁾。不妊症に悩む夫婦は、主な先進国においても約10%存在するといわれている。そのうち解剖学的、免疫学的、遺伝的、内分泌的な原因は5%とされる。主な要因には感染、環境因子、社会的因子などがある⁶⁾。

不妊症の治療には、排卵の時期を予測して性交を行うタイミング療法や、ホルモン剤の内服・注射などの薬物療法などがある。これらの治療を半年から1年かけて行い、妊娠しなければ次の選択肢としては生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) が考慮される。ARTは卵子および精子を扱う不妊治療を指し、体外受精 (*in vitro* fertilization: IVF)、IVF + 顕微受精 (*intracytoplasmic sperm injection*: ICSI)、配偶子卵管内移植、接合体卵管

内移植 (zygote intrafallopian transfer: ZIT) などがある。世界的には IVF あるいは IVF + ICSI が最も広く行われている⁶⁾。ARTによる出生児数は日本国内で2008年までの累計で215,755人あり、出生児の50人に1人がARTによる出生になる⁷⁾。

2. 不妊症と糖化ストレス

不妊症は卵巣機能障害、男性不妊、卵障害が三大原因である。卵巣機能障害の最も多い原因は多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome: PCOS) である。PCOSの主たる病因はインスリン抵抗性とされ、ビッグナイド系の糖尿病治療薬である *metformin* の投与で排卵、妊娠率が改善する^{8,9)}。また、不安、ストレス、加齢、肥満、痩せ、運動不足、睡眠不足、飲酒、喫煙、食習慣の不規則はインスリン抵抗性を引き起こすため、PCOSでない卵巣機能障害に対しても *metformin* が胚発育、妊娠率を改善する¹⁰⁾。卵管障害や着床障害の一部も子宮内膜のインスリン抵抗性が関与している。

不妊症と糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs) の関連についてはいくつかの報告がある。健康な女性と比べて PCOS 女性の卵巣細胞や血管内皮細胞では AGEs と RAGE (receptor for AGEs) の高発現が認められている¹¹⁾。空腹時血糖が正常で食後血糖値がやや高い PCOS 女性では、健康な女性と比べて血清 AGEs 値、単球での RAGE が高発現しているとの報告がある (Table 1)¹²⁾。さらに原始卵細胞、一次卵胞および閉鎖卵胞にはペントシジンの存在が認められ、加齢とともに増加することが示されている¹³⁾。また、ヒト絨毛細胞培養系に AGEs を添加すると細胞はアポトーシスを起こしたことから、AGEs が着床と胎盤機能を傷害する可能性が示唆されている¹⁴⁾。さらに AGEs 化した蛋白やグリオキサールはラット卵子の胚発育における卵割を遅らせる¹⁵⁾。

不妊症の病因は2型糖尿病と共通した点がある。インスリン抵抗性による卵胞での相対的なインスリン不足は、卵や卵胞での糖化ストレス、酸化ストレスを増加させ、インスリン分泌能の低下により食後高血糖を引き起こす。さらに組織中の AGEs 産生の増加は RAGE の高発現をもたらす。このため卵胞や微小血管系の細胞組織では血管内皮細胞障害、血栓形成傾向、炎症誘発が加速され、卵や卵胞の発育不良と卵胞閉鎖の促進に至る。一方、不妊は卵胞や子宮内膜におけるインスリンの抵抗性や分泌能低下のみでも起こり、高血糖や糖尿病検査値異常などの全体的徴候を伴わないとの報告もある¹⁶⁾。

Table 1. Levels of AGEs and RAGE expression..

Variable	Control group (n = 22)	PCOS group (n = 29)	p
Serum AGEs (U/mL)	5.11 ± 0.16	9.81 ± 0.16	< 0.0001
RAGE expression (%)	7.95 ± 2.61	30.91 ± 10.11	< 0.02

The results are expressed as means ± SEM, p < 0.05. AGEs, advanced glycation end products; RAGE, Receptor for AGEs; PCOS, polycystic ovary syndrome; SEM, standard error mean. The figure is adapted from Reference 11.

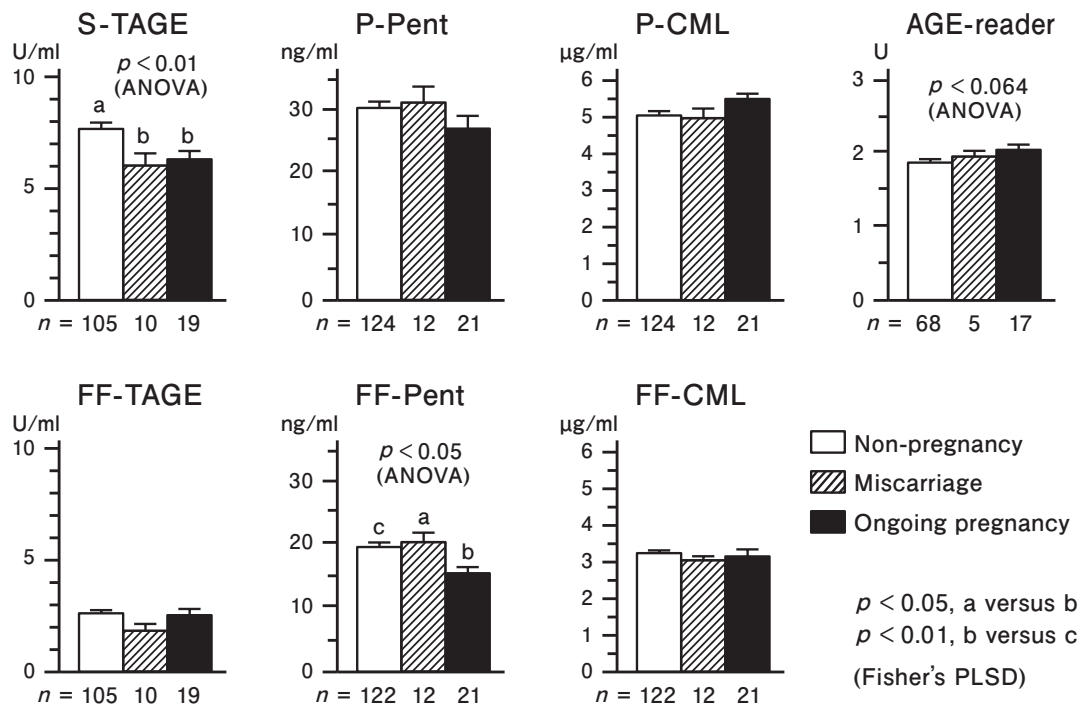


Fig. 1. Concentrations of pentosidine and CML in plasma.

Results are expressed as mean ± SD. Concentrations of pentosidine and CML in plasma (P-Pent and P-CML), those of TAGE in serum (S-TAGE), those of Pent, CML and TAGE in follicular fluid (FF-Pent, FF-CML and FF-TAGE), and skin AGE estimates by AGE-Reader™ were compared among women whose IVF/ICSI resulted in no pregnancy, miscarriage, and ongoing pregnancy. AGE, advanced glycation end product; CML, N^ε-carboxymethyl lysine; Pent, pentosidine; TAGE, toxic AGEs : IVF, *in vitro* fertilization; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; S, serum; P, plasma; FF, follicular fluid; ANOVA, one way analysis of variance; SD, standard deviation. The figure is adapted from Reference 17.

3. 糖化ストレスと生殖補助医療 (ART)

ARTとAGEsの蓄積の関係については、157例の結果が報告されている¹⁷⁾。血清および卵胞液中の toxic AGE (TAGE)、ペントシジン、N^ε-carboxymethyl lysine (CML) は、発育卵胞数、血清中エストラジオール (estradiol: E2) 値、採卵数、受精卵数、胚数および良好胚数と有意な負の相関を示した。しかし血漿中のペントシジンとCML、皮膚中のAGEs蓄積量は相関を認めなかった。さらに卵胞液中ペントシジンは、継続妊娠例と比べて非妊娠例と流産例で有意に高かった (Fig. 1)。年齢、血清 TAGE、卵胞液中のペントシジンは継続妊娠の予測因子であった。さらに、

血清中の TAGE が 7.24 U/mL 以上の女性は、これ未満の女性と比べて採卵数、継続妊娠率が加齢に伴う低下よりも急激に低下していた。また血清中の TAGE が 7.24 U/mL 以上の女性は day-3-FSH (follicle-stimulating hormone) が正常であっても、採卵数や継続妊娠率が不良であった。このため TAGE の上昇は卵胞数の減少に関与することが推定され、TAGE の上昇が始まる前の糖化ストレス低減は、卵胞の破壊による卵胞数の減少を抑制する可能性があった。

ART 成績への改善効果は、AGEs 生成阻害作用を有する benfotiamine (ビタミン B1 誘導体)、インスリン抵抗

性改善薬の metformin、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬である sitagliptin の投与で検証された。3 回以上の ART で継続妊娠しなかった 7 例に対して、benfotiamine を 75mg/日を 2 ヶ月間投与した後、再び ART を実施した結果では、卵胞液中 CML と TAGE が有意に低下し、卵あたりの良好胚率が増加した¹⁶⁾。metformin が有効と推定された非 PCOS の ART 反復不成功 33 例 (37.5 ± 0.8 歳) に対して、月経周期第 3 日目より metformin 125 mg/日を投与し、その後 5 日間ごとに投与量を 125 mg/日ずつ漸増させ、最終的に 500 ~ 750 mg/日の投与を維持して、8 ~ 12 週間後に ART を実施した結果では、metformin を投与しなかった群と比べて、卵胞径、血清 E2 値、卵胞液中 E2 値、良好胚数、継続妊娠率が有意に増加した⁹⁾。卵巣刺激法を行っても ART の反復が不成功の高齢女性 44 例 (41.0 ± 0.5 歳) を対象に、sitagliptin 50 mg/日を 1 ヶ月間投与した後に ART を実施した結果では、sitagliptin を使っていない ART 症例と比較して、発育卵胞数、採卵数、胚数、良好胚数および継続妊娠率が増加した¹⁶⁾。

糖化ストレスの抑制は生殖医療において卵胞の発育、胚発育、妊娠継続に有効に作用する可能性があり、AGEs の蓄積改善が新しい不妊症対策の可能性として考えられている¹⁸⁾。

謝辞

本研究の一部は、総合科学技術・イノベーション会議の SIP (戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号 145335679) 「次世代農林水産業創造技術」(農研機構生研センター委託研究) によって実施された。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*. 2001; 2: 41-53.
- 2) 日本産科婦人科学会. 不妊の定義の変更について. *日産婦誌*. 2015; 67: 1602.
- 3) Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Hum Reprod*. 2009; 24: 2683-2687.
- 4) Basco D, Campo-Engelstein L, Rodriguez S. Insuring against infertility: Expanding state infertility mandates to include fertility preservation technology for cancer patients. *J Law Med Ethics*. 2010; 38: 832-839.
- 5) 林谷啓美, 鈴井江三子. 不妊治療を受ける夫婦の抱える問題と支援のあり方. *川崎医療福祉学会誌*. 2009; 19: 13-23.
- 6) 天野 静, 渡辺 裕, 鳥居 潤, 他. 開発途上国における不妊症と生殖補助医療. *Journal of International Health*. 2009; 24: 23-29.
- 7) 上澤悦子. 生殖補助医療によるいのちの未来. *心身健康科学*. 2011; 7: 73-78.
- 8) Dunaif A. Insulin Resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*. 1997; 18: 774-800.
- 9) Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2003; 361: 1894-1901.
- 10) Jinno M, Kondou K, Teruya K. Low-dose metformin improves pregnancy rate in in vitro fertilization repeaters without polycystic ovary syndrome: Prediction of effectiveness by multiple parameters related to insulin resistance. *Hormones*. 2010; 9: 161-170.
- 11) Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Patsouris E, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. *Histochem Cell Biol*. 2007; 127: 581-589.
- 12) Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, et al. Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62: 37-43.
- 13) Matsumine M, Shibata N, Ishitani K, et al. Pentosidine accumulation in human oocytes and their correlation to age-related apoptosis. *Acta Histochem Cytochem*. 2008; 41: 97-104.
- 14) Konishi H, Nakatsuka M, Chekir C, et al. Advanced glycation end products induce secretion of chemokines and apoptosis in human first trimester trophoblasts. *Hum Reprod*. 2004; 19: 2156-2162.
- 15) Hao L, Noguchi S, Kamada Y, et al. Adverse effects of advanced glycation end products on embryonal development. *Acta Medica Okayama*. 2008; 62: 93-99.
- 16) 神野正雄. AGEs と生殖医療, AGEs と老化. 太田博明 (監), メディカルレビュー社, 東京, 2013; 251-259.
- 17) Jinno M, Takeuchi M, Watanabe A, et al. Advanced glycation end-products accumulation compromises embryonic development and achievement of pregnancy by assisted reproductive technology. *Human Reproduction*. 2011; 26: 604-610.
- 18) Jinno M, Tamura H, Yonei Y. Anti-aging medicine and reproductive health. *Anti-Aging Med*. 2012; 9: 6-13.