

## II. 分担研究報告書

### 3. (ヒト体外受精・胚移植余剰胚を用いた胚呼吸)に関する研究

分担研究者 福井 淳史(弘前大学医学部講師)

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

（ヒト体外受精・胚移植余剰胚を用いた胚呼吸）に関する研究

研究分担者 福井 淳史 弘前大学講師

研究主旨

現在、晩婚化、晩産化がすすみ、不妊症は大きな社会問題となっている。体外受精・胚移植は不妊症の中でも、卵管性不妊、高度の男性不妊、そして高齢の不妊患者などに行われる治療法である。本邦における体外受精・胚移植治療成績は、20代から30代前半における治療あたり生産率は20%程度であるものの、加齢とともに生産率は減少し、40代では5%以下になってしまう。さて、現在胚移植に用いられる胚の選択は肉眼所見のみで行われるため、実際に良好な胚を移植し得ているのか否かについては明らかではない。ところでウシの胚を用いた実験では、胚を分肉眼所見に基づいて分類すると、肉眼的に不良である胚に比べ、肉眼的に良好な胚は酸素消費量が大きいことが知られている。また胚盤胞間での比較では、肉眼的に同様な胚盤胞でも呼吸量の多い方が、妊娠率が高いと報告されている。

今回、体外受精・胚移植を施行した胚のうち、肉眼所見が不良であるために胚移植せず廃棄されることになった胚あるいは異常受精のために胚移植することが出来なかった胚を用い、胚呼吸量が胚の状態を反映するのかどうかを明らかにすることを目的とした。また胚呼吸量測定が胚の状態を反映するのであれば、胚移植に際して、肉眼所見の他にもうひとつ別のパラメーターを加えて胚移植を行うことが可能となり、妊娠率の向上につながると考えられる。また確実に良好な胚を1個のみ移植できるようにするのであれば、多胎妊娠率の減少につながるのと考えられる。

本検討の結果、前核数からの検討より、前核数が増加すると呼吸量は低下する可能性が示唆された。また胚の発育ステージからの検討により胚が発育するにつれて胚呼吸量は低下する可能性も示唆された。肉眼的良好胚と不良胚での検討により不良胚の方が呼吸量が多いかもしれない可能性が示唆された。不良胚で胚呼吸が多くなっているということは不良胚において呼吸が過剰になっている可能性があると思われ、これは胚が死滅する直前に胚に無理な酸素消費がある可能性、すなわち通常の呼吸の状態ではない可能性も考えられた。これまでの他家の検討も考え合わせると呼吸が多くても少なくとも胚の状態はよくない可能性があると思われ、胚には至適胚呼吸量というものが存在するのではないかと考えられた。

## A・研究目的

現在、晩婚化、晩産化がすすみ、不妊症は大きな社会問題となっている。体外受精・胚移植は不妊症の中でも、卵管性不妊、高度の男性不妊、そして高齢の不妊患者などに行われる治療法である。本邦における体外受精・胚移植治療成績は、20代から30代前半における治療あたり生産率は20%程度であるものの、加齢とともに生産率は減少し、40代では5%以下になってしまう。さて、現在胚移植に用いられる胚の選択は肉眼所見のみで行われるため、実際に良好な胚を移植し得ているのか否かについては明らかではない。ところでウシの胚を用いた実験では、胚を分肉眼所見に基づいて分類すると、肉眼的に不良である胚に比べ、肉眼的に良好な胚は酸素消費量が大きいたことが知られている。また胚盤胞間での比較では、肉眼的に同様な胚盤胞でも呼吸量の多い方が、妊娠率が高いと報告されている。

そこで今回、当科において体外受精・胚移植を施行した胚のうち、肉眼所見が不良であるために胚移植せず廃棄されることになった胚あるいは異常受精のために胚移植することが出来なかった胚を用い、胚呼吸量が胚の状態を反映するのかどうかを明らかにすることを目的とした。また胚呼吸量測定が胚の状態を反映するのであれば、胚移植に際して、肉眼所見の他にもうひとつ別のパラメータを加えて胚移植を行うことが可能となり、妊娠率の向上につながると考えられる。また確実に良好な胚を1個のみ移植できるようになるのであれば、多胎妊娠率の減少につながるのと考えられる。

## B・研究方法

当科において体外受精・胚移植（新鮮胚移植、凍結胚移植）を予定したもののうち、正常受精が確認（2PN）されたもののうち胚発育不良であり胚移植することが出来なかった胚（n=17）および異常受精と考えられた1PN胚（n=5）、3PN胚（n=3）を対象とした。胚発育が不良であったものは、胚移植がキャンセルとなった時点で、1PN、3PN胚では適宜、胚呼吸能を検討した。

なお測定にはクリノ社製細胞呼吸活性（胚呼吸）測定装置を使用した。

## C・研究結果

前核数による比較：1PN胚（n=3）の呼吸活性は  $4.47 \pm 1.41 \times 10^{15} \text{mol/S}$ 、2PN胚（n=24）の呼吸活性は  $3.93 \pm 1.75 \times 10^{15} \text{mol/S}$ 、3PN胚（n=4）の呼吸活性は  $3.76 \pm 0.82 \times 10^{15} \text{mol/S}$  であり、有意差は認めなかったものの前核数が多くなると胚呼吸活性が低下する傾向を認めた。

胚の発育ステージによる比較：8細胞期胚（n=20）の呼吸活性は  $3.57 \pm 1.59 \times 10^{15} \text{mol/S}$ 、桑実胚（n=9）の呼吸活性は  $3.61 \pm 1.58 \times 10^{15} \text{mol/S}$ 、胚盤胞（n=2）の呼吸活性は  $4.95 \pm 1.01 \times 10^{15} \text{mol/S}$  であり、同様有意差は認めなかったが、胚が発育するにつれて胚呼吸量が増加する傾向を認めた。

肉眼的良好胚と不良胚との比較：1PN、3PN胚のうち測定時肉眼的に良好と見えた胚（n=11）の呼吸活性は  $3.61 \pm 1.3 \times 10^{15} \text{mol/S}$ 、肉眼的に不良と見えた胚（n=20）の呼吸活性は  $4.16 \pm 1.75 \times 10^{15} \text{mol/S}$  であり、同様有意差を認めないものの、肉眼的に不良胚の方が呼吸活性が高い傾向を認めた。

同一胚のを複数回測定しての検討：1PN胚、3PN胚で胚の発育をみながら複数回測定し得た胚（n=4）を対象として胚呼吸活性の変動を測定した。

**3PN胚で日を追って観察した場合、一件胚発育は良好に見えるものでも呼吸量が低下していく胚が認められた。また2PN胚における検討では胚の状態は変化しなくても日を変えて測定すると胚呼吸量が低下するものや一見胚が発育しているように（桑実胚から初期胚盤胞へ発育）見えても胚呼吸量は低下していた。**

#### **D・考察**

前核数からの検討より、前核数が増加すると呼吸量は低下する可能性が示唆された。また胚の発育ステージからの検討により胚が発育するにつれて胚呼吸量は低下する可能性も示唆された。肉眼的良好胚と不良胚での検討により不良胚の方が呼吸量が多いかもしれない可能性が示唆された。不良胚で胚呼吸が多くなっているということは不良胚において呼吸が過剰になっている可能性があると思われる、これは胚が死滅する直前に胚に無理な酸素消費がある可能性、すなわち通常の呼吸の状態ではない可能性も考えられた。

これまでの他家の検討も考え合わせると呼吸が多くても少なくとも胚の状態はよくない可能性があると思われる、胚には至適胚呼吸量というもの存在するのではないかと思われた。

#### **E・結論**

ヒトにおいても胚呼吸量の測定は、胚の状態を反映している可能性があると思われるが、更なる検討が必要である。

F・健康危険情報

なし

G・研究発表

なし

H・知的財産権の出願・登録状況

なし