

教育講演

1) 着床前期胚の発育を調節する因子について

秋田大学教授 田 中 俊 誠

体外受精や顕微授精に代表される生殖補助技術 (ART) は、その技術革新とともに、いまや広く一般診療として普及している。しかしながら、その妊娠率は未だ 20~25% 低率である。移植された受精卵数からみると、通常、受精卵は 2~3 個移植されるので、受精卵 1 個あたりの着床率はわずか 10% 未満であり、およそ 90% の受精卵が失われていることになる (embryo loss)。この着床障害の原因として、体外での受精卵の培養環境、受精卵そのものの異常、子宮内膜の異常が関与していると推定されるが、少なからず、非生理的な培養環境下での胚発育不全が関与しているものと考えられる。

受精卵を体外で培養するにあたり、より生理的な環境を再現するために多大な努力がなされてきた。温度、浸透圧、pH はもとより、最近ではエネルギー源としての糖質、ピルビン酸の関与、アミノ酸の関与などについて検討が加えられ、胞胚期胚まで培養する長期培養法も一般的となってきた。しかし、このような優れた連続型組織培養液を用いても胞胚期胚形成率は 30~50% と低率であり、しかも体内における胚発育と較べ、体外での長期培養法では、その発育速度が遅延していると考えられている。これらの事実はいまだ明らかにされていないさまざまな胚の調節因子が存在することを示唆している。

生体内において、卵子は受精・胚発育の過程で、maternal mRNA 主体から、胚自体の mRNA 主体へと変化し、その環境も顆粒膜細胞から卵管腔、子宮内腔へと変化していく。これらの現象の詳細が明らかになれば、より生理的な環境を再現できるものと考えられる。このような観点から、近年、分子生物学的な手法を用いてさまざまな胚発育の調節因子に関する報告がなされている。本講演では、これら調節因子の概略を述べるとともに、当教室において明らかにしたさまざまな調節因子を中心に解説する予定である。

体外培養法・培養液では、(1) 卵管・子宮内膜由来の成長因子、サイトカイン、(2) 胚のエネルギー代謝に関与すると考えられる糖、アミノ酸、脂質、(3) 培養環境における温度、pH の変化、酸

化ストレスなどによるアポトーシスの制御、等が関与するものと考えられる。当教室においては、現在まで報告のなかった以下の点について検討している。

(1) 卵管・子宮内膜由来の因子；leptin は中枢性に脂質代謝を調節するペプチドとして見いだされたが、その受容体は末梢組織にも分布している。leptin は卵管および子宮内膜上皮で産生・分泌され、受容体を発現している着床前期胚に paracrine 的に作用する。また、胚盤胞では leptin の発現も認められ、autocrine 機構の存在も示唆された。胚の発育に関しては胚の体外培養において leptin は促進的に働くことが示された。

(2) 胚の発育に関与すると考えられる脂質；LDL (low density lipoprotein) & VLDL (very low density lipoprotein)

これまで着床前期胚における脂質代謝に関する知見はほとんどない。われわれは着床前期胚が LDL および VLDL 受容体を発現していること、またステロイド合成の第一段階の酵素である P450 side chain cleavage enzyme の発現を示し、胚盤胞が LDL を取り込むことを証明した。

(3) 着床前期胚におけるアポトーシス関連因子；Fas, Fas ligand, TNF α , TNFRp55, survivin and caspase family

着床前期胚はアポトーシス受容機構、決定機構、執行機構に関与する分子を発現しており、適切でない培養環境下ではアポトーシスにより胚盤胞までの発育途中で細胞死に至る。着床前期胚に認められるアポトーシス受容機構としては Fas および Fas ligand, TNF α および TNFRp55 があり、この時期の胚のアポトーシスの調節に関与している可能性がある。アポトーシス決定機構の調節はアポトーシスの促進因子および抑制因子のバランスによってなされている。survivin は IAP family に属するアポトーシス抑制因子であり、未受精卵から胚盤胞まで発現が認められる。

survivin の発現抑制胚は体外培養下で、胚盤胞に至るまでに高率にアポトーシスをきたす。また、その作用は caspase 3 を介することが示された。