

ヒト発育遅延胚の発育経過のイメージング：紡錘体形成異常の増加と着床能の低下

橋本 周、山縣一夫、中岡義晴、森本義晴

通常、ヒト胚は受精後 5 日目に胚盤胞期(Day 5 胚)に発育する。生殖医療現場では受精後 6 日目(Day 6)以降に発育した胚盤胞を凍結融解後、移植し、正常な児を得ている。Sunkara ら(2010)は Day 5 胚と Day 6 胚凍結融解胚移植後の妊娠率をメタアナライシスした結果、同等の形態を有していれば、妊娠率は同等であると報告づけた。しかし、凍結方法、内膜準備方法等の違いを考慮せず、平均 2 個の胚移植のデータをレビューしており、1 個胚移植(SET)が主流の本邦でも当てはまるか検討の余地が残されている。そこで、1. 発育遅延胚における染色体挙動変化、2. 発育遅延胚盤胞の紡錘体形状、3. 発育遅延胚の臨床データを解析した。1. ガラス化前核期胚を融解後、EGFP と α -tubulin タンパクの融合タンパクをコードする mRNA と RFP とヒストン H2B の融合タンパクをコードする mRNA を細胞質に注入した。経時的な染色体挙動を観察した。発育遅延胚では紡錘体形成異常が観察され、細胞周期の遅延・停止につながった。2. Day 5 胚と Day 6 胚の紡錘体構造異常の出現頻度を比較した。ガラス化胚盤胞を固定後、抗- α -tubulin 抗体、抗- γ -tubulin 抗体、そして DAPI で免疫染色を行い、紡錘体形態異常率を比較した。Day 6 胚で単極の紡錘体(20%)と異常形態の紡錘体(19%)の出現頻度が Day 5 胚に比べ有意に増加した($P < 0.01$, それぞれ 8%と 11%)。その結果として、異常紡錘体率が Day 6 胚(47%)で Day 5 胚(30%)に比べ有意に増加した($P < 0.01$)。3. ガラス化胚盤胞 SET の 878 症例を後方視的に着床率と妊娠 10 週以降の継続妊娠率を解析した。胚の形態は胚盤胞品質評価法(BQS, Yamanaka et al., 2011)により評価した。その結果、移植胚の BQS、ドナー年齢、移植時の内膜圧に Day 5 胚と Day 6 胚間で差は認められなかった。しかし、Day 6 胚の着床率(47%)と 10 週以降の継続妊娠率(39%)は Day 5 胚盤胞(それぞれ 57%と 46%)に比べ、有意に低下した($P < 0.01$)。流産児の染色体異常率(Day 5: 75% vs. Day 6: 71%)、在胎日数(Day 5: 276 日 vs. Day 6: 275 日)、出生時体重(Day 5: 3,141 g vs. Day 6: 3,046 g)、出生児の男児比率(Day 5: 51% vs. Day 6: 53%)、出生児の異常の頻度(Day 5: 3.0% vs. Day 6: 2.4%)に差は認められなかった。発育遅延胚は発育過程において、紡錘体形状の異常が発生し、細胞周期の遅延あるいは停止につながった。その結果、胚盤胞期への発育遅延が生じたと思われる。また、発育遅延胚盤胞では発育正常胚盤胞に比べ、紡錘体形状の異常が増加し、着床率が低下した。一方、着床した胚における異常の増加は認められなかった。単極の紡錘体や異常形態の紡錘体を形成すると細胞周期が遅延、停止することが知られており、その結果、着床に關与する正常な細胞数の低下につながり、着床能が低下したと考えられる。しかし、発育遅延胚盤胞の着床率の低下は 10%程度であり、従来通り臨床的に利用することは可能であると思われる。