

卵子の老化と不妊治療：加齢に伴う紡錘体形成異常の増加

橋本 周、天羽杏実、井上正康、森本義晴

IVF JAPAN (hashimoto@ivfnamba.com)

目的：女性は 35 歳以上になると、妊娠率の低下だけでなく流産率も増加すること、および周産期リスクも増加することが知られている。生殖医療においても、移植した胚の着床率が低下する。これらは加齢による卵子の染色体異数性の増加や受精後の胚発育の低下に起因すると考えられている。しかし、どの時期にどのようなメカニズムで影響されるかは不明である。本研究では、母体年齢と着床前期胚（受精後 5 日目の胚）の紡錘体構造との関連、移植後の胚の着床能、およびその後の発育と年齢との関連を解析した。

方法：1) 着床前期胚を 1 個移植した 727 症例の予後を母体年齢別（28-40 歳）に後方視的に解析した。2) 研究用に提供された 132 個の着床前期胚を抗- α -tubulin 抗体、抗- γ -tubulin 抗体、および DAPI により免疫染色し、紡錘体の構造を解析した。異常な構造を呈する紡錘体の年齢別（30-40 歳）出現率を解析した。3) 研究用に提供された 23 個の 1 細胞期胚（受精後 1 日目の胚）に EGFP と α -tubulin タンパクの融合タンパクをコードする cRNA と RFP とヒストン H2B の融合タンパクをコードする cRNA を細胞質に注入し、15 分ごとに染色体の挙動を観察した。そのうち 6 個が着床前期胚に発育したので、その染色体の正常性を調べた。実験 1 と 2 に関して回帰分析を行った。

結果：1) 加齢とともに着床率 ($r^2 = 0.82$, $P < 0.0001$)、心拍検出率 ($r^2 = 0.82$, $P < 0.0001$)、および 9 週以降の妊娠継続率 ($r^2 = 0.75$, $P = 0.0001$) が低下した。また、流産率が増加する傾向が認められた ($r^2 = 0.30$, $P = 0.055$)。2) 加齢とともに異常な紡錘体率が増加した ($r^2 = 0.52$, $P < 0.05$)。異常な紡錘体の中で、単極構造の紡錘体が増加する傾向を示した ($r^2 = 0.33$, $P = 0.066$)。3) 胚発育に年齢との関連は認められなかったが、紡錘体形成異常を呈した胚では発育遅延ならびに停止が観察された。また、6 個中 5 個で染色体数は正常であった。残り 1 個のドナー年齢は 33 歳であり、8 番染色体のモノソミーであった。

結論：加齢とともに胚移植後の発育能の低下が認められ、紡錘体構造の異常も増加した。特に、単極構造の紡錘体は活性酸素の蓄積により増加することが示唆されている。加齢に伴い細胞内で活性酸素障害が蓄積した結果、単極構造の紡錘体が増加する可能性も示唆される。1 細胞から 5 日間の染色体の挙動変化を観察したが、ドナー年齢による影響は認められなかったが、発育遅延ならびに停止胚では紡錘体形成異常が観察された。以上の結果を基に、高齢女性の卵巣や卵子の加齢性病態と生殖医療における今後の課題を考察する。