

第 42 回 日本分子生物学会年会

4P-0334

福岡, 2019. 12. 03-06.

終末糖化産物の中間体であるメチルグリオキサールが卵子の質の低下を引き起こす  
Methylglyoxal which an intermediate of advanced glycation end products have decrease  
the oocyte quality

中野達也<sup>1,2</sup>、黒坂哲<sup>4</sup>、中岡義晴<sup>1</sup>、森本義晴<sup>5</sup>、三谷匡<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>IVF なんばクリニック <sup>2</sup>近畿大学大学院 生物理工学研究科 生物工学専攻

<sup>3</sup>近畿大学 生物理工学部 遺伝子工学科 <sup>4</sup>近畿大学先端技術総合研究所

<sup>5</sup>HORAC グランフロント大阪クリニック

近年、終末糖化産物 (AGEs) について糖尿病や甲状腺機能異常症など不妊症と関連した疾患との関与が明らかとなってきた。AGEs はグルコースなどの還元糖の代謝過程で生じる中間体のカルボニル化合物とタンパク質の糖化反応により生成され、その際に活性酸素種 (ROS) の産生やタンパク質や核酸の機能障害をもたらす。このことから、卵巣内に AGEs もしくはその中間体が蓄積することで卵子の質や胚発生能が低下することが推察された。そこで、タンパク質との反応性が高く、糖尿病などの危険因子であるメチルグリオキサール (MG) に注目した。本検討では、MG の体外成熟培地への添加がマウス卵子の質にどのように影響するかを検討した。8 週齢の B6D2F1 マウスに PMSG を投与後 48 時間経過した卵巣より採取した GV 期卵子を MG 添加体外成熟培地 (0  $\mu$ M、150  $\mu$ M、300  $\mu$ M、1mM) にて培養し、16 時間後に体外成熟を確認した。また、成熟が確認された卵子 (MII) は透明帯穿孔処理後に体外受精を行い、受精した胚は胚盤胞まで培養した。さらに、MII 期卵子、受精卵、2 細胞期胚における細胞内の MG-AGE の蓄積を免疫組織化学染色法により、ROS の蓄積を CellROX Green により解析した。その結果、MG 添加培地による体外成熟後のマウス卵子の成熟率には差はなかったが、受精率と発生率は 300  $\mu$ M 区以上で低下した。また、細胞内の MG-AGE の蓄積量は MII 期卵子及び受精卵で差はなかったが、2 細胞期胚では 1mM 区で増加がみられた。しかし、ROS の蓄積は MII 期卵子、受精卵、2 細胞期胚のすべて区で差がみられなかった。以上のことから、MG 添加体外成熟培養により卵子内に蓄積した MG が発生過程で細胞内のタンパク質と反応し AGEs となり、それにより胚発生能が低下したことを示した。しかし、細胞内での ROS の蓄積には差がみられなかった。これは若齢マウスでは高い SOD 活性により ROS が除去されたのではないかと考えられる。本検討により、体外成熟培地への MG 添加によるマウス卵子の質の低下はタンパク質の糖化反応による ROS の産生によるものではなく、タンパク質の構造が変化による機能障害が原因である可能性を示した。