



Active agingを支援するバイオメディカル工学の研究拠点
—福島県の震災復興に貢献する医工連携研究—

ヒト生殖補助医療のための新しい 卵子培養システムと卵子品質評価法の開発

研究背景と目的

ヒト生殖補助医療(体外受精・顕微授精など)においては、卵子は数日の間母胎から離れて、人工的な環境(培養器の中)で育てられる。現在、培養器の中では温度とガス濃度を一定に保つよう工夫されているが、母胎内の自然な環境を完全に再現しているとは言えず、卵子の品質は否応なく低下する。そこで本研究課題では、母胎の温度変化を再現する新しい卵子培養方法を提案するとともに、卵子の品質を非侵襲に測定する新しい方法を研究している。

卵子透明帯の弾性を指標とする卵子の品質評価

卵子の品質評価は、これまで顕微鏡下での形態観察が唯一の方法であり、観察者によって結果に違いが出るなど客観性と定量性に問題があった。私たちは超高感度な局所弾性率計測センサを開発し、マウス卵子透明帯ZPの弾性率を世界で初めて計測した。さらに、ZP弾性が成熟、受精、発生に伴い細胞活性を反映してダイナミック(軟化→硬化→軟化)に変化することを発見し、ZP弾性の変化パターンが卵子品質の指標となることを見出した。

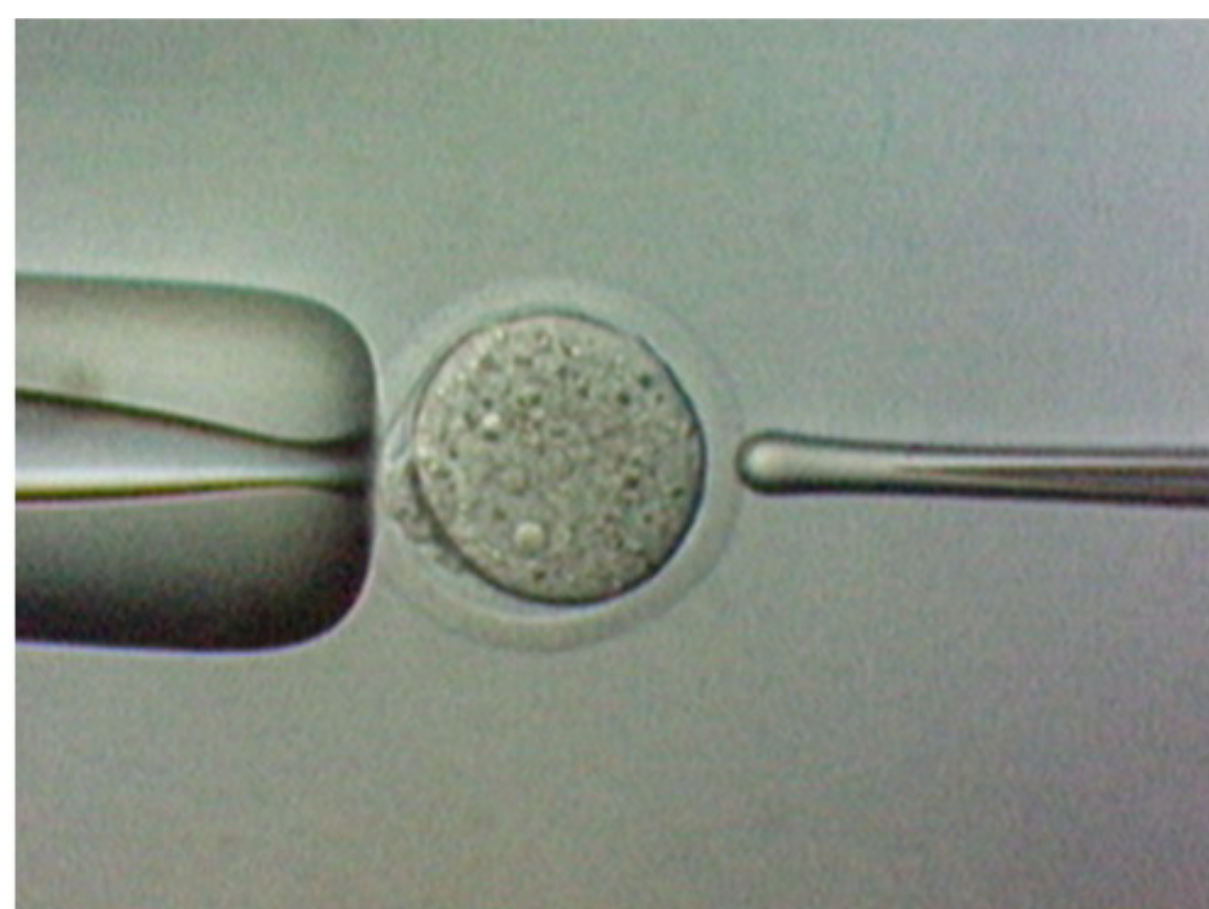


図1. 卵子透明帯の弾性率測定

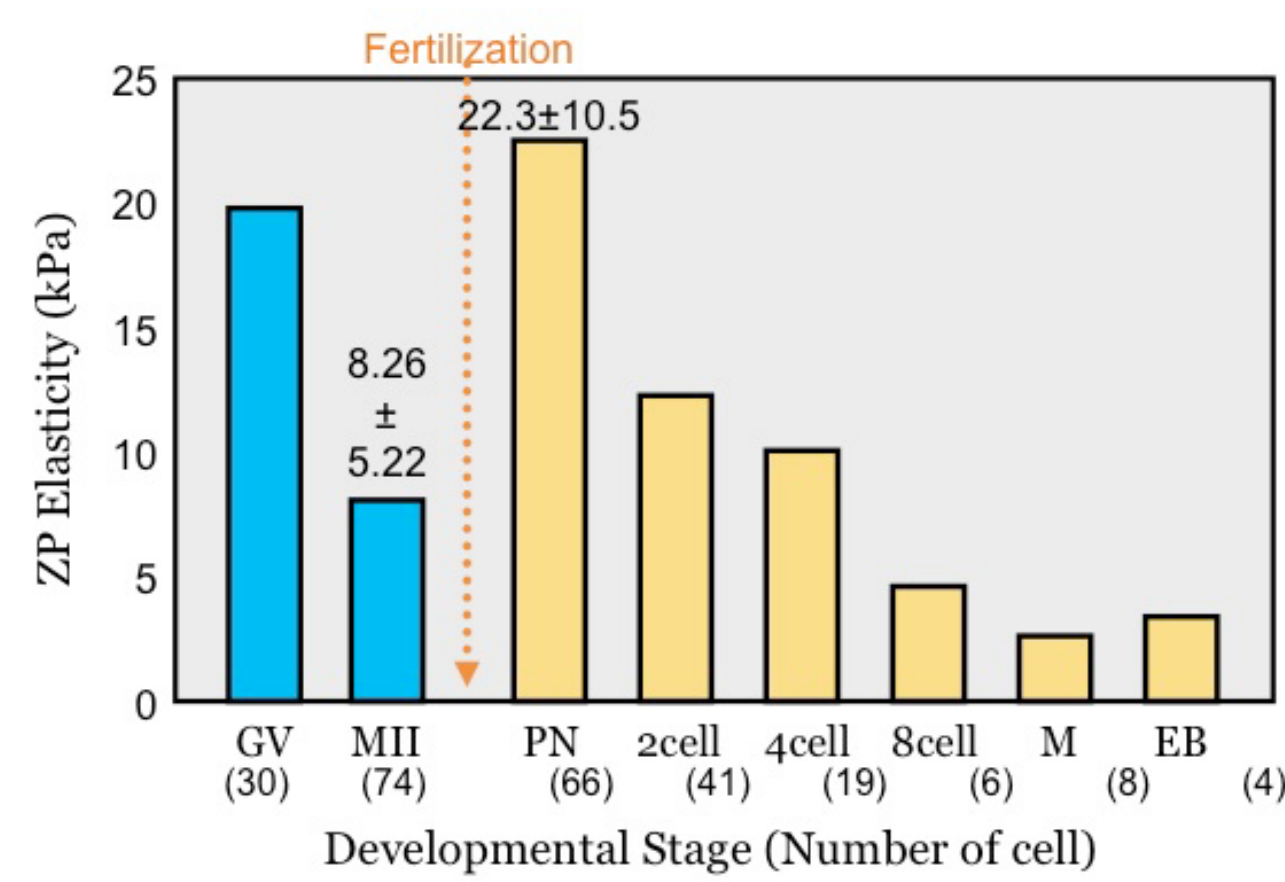


図2. 卵子成熟、受精、分割に伴う透明帯の弾性率変化

卵子透明帯の複屈折率を用いた品質評価

透明帯の弾性変化は、受精に伴う表層顆粒の放出による「透明帯を構成する糖タンパク質の切断と構造変化」に起因することに着目し、透明帯の構造変化を複屈折率の変化として測定することで、受精卵品質を非侵襲に測定する手法を提案している。特に、未受精卵の「一時点におけるZP複屈折の絶対量」ではなく、「成熟により生じるZP複屈折の変化率(経時変化による相対量)」に着目することで、未受精卵の品質が評価できる。

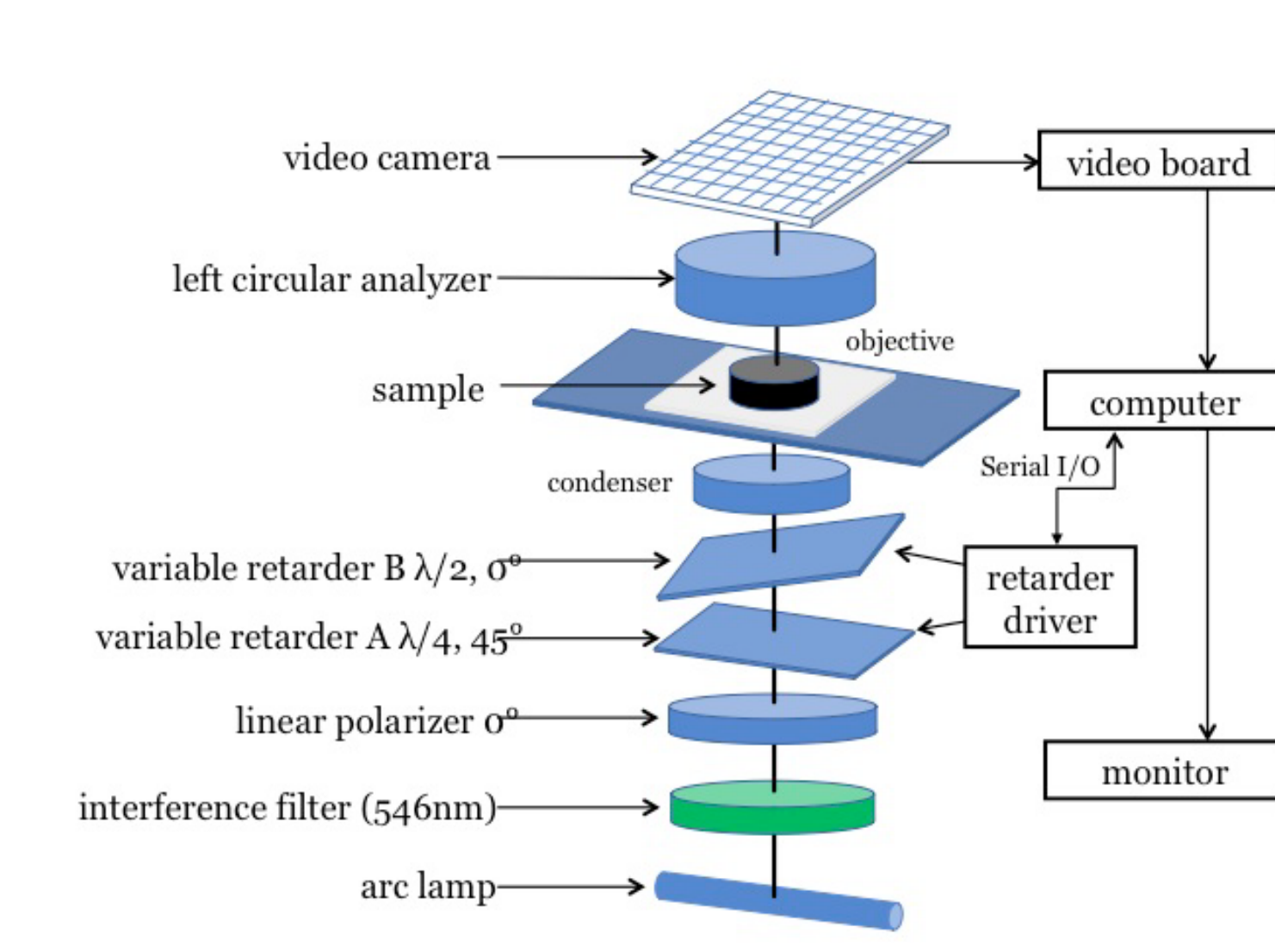


図3. 複屈折を観察する光学系

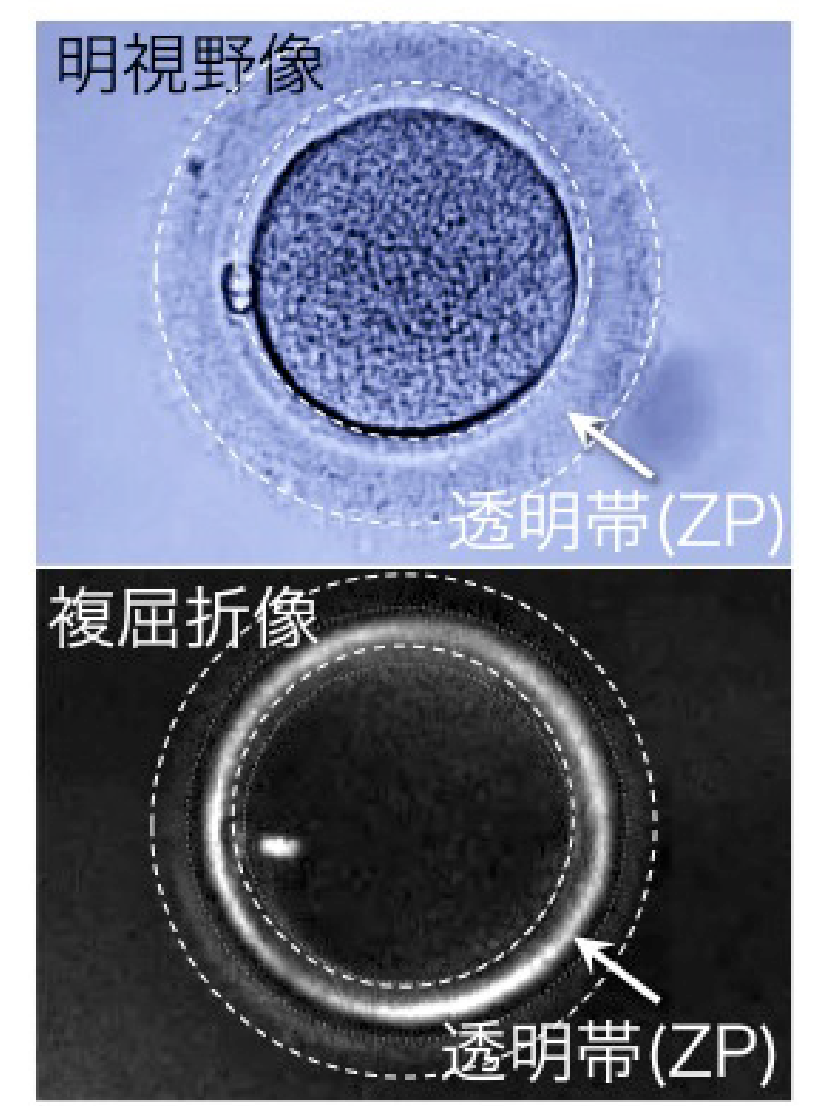


図4. 卵子透明帯の複屈折像

母胎温の経時変化を模倣する新しい培養方法

受精卵は母胎(卵管から子宮にかけて)で成育する。一方、ヒト生殖補助医療では、受精後の数日を培養器の中で過ごす。体外培養の温度環境は世界的に同じく37°C一定の静置であり、培養環境の変化によるストレスは最小限である方が良くとされているが、それでもなお母胎における受精卵の成育に比べると劣る。本研究では「受精卵本来の居場所である母胎温変化を模倣した方が成育度は良いはずである」という仮説をもとに研究を進めている。

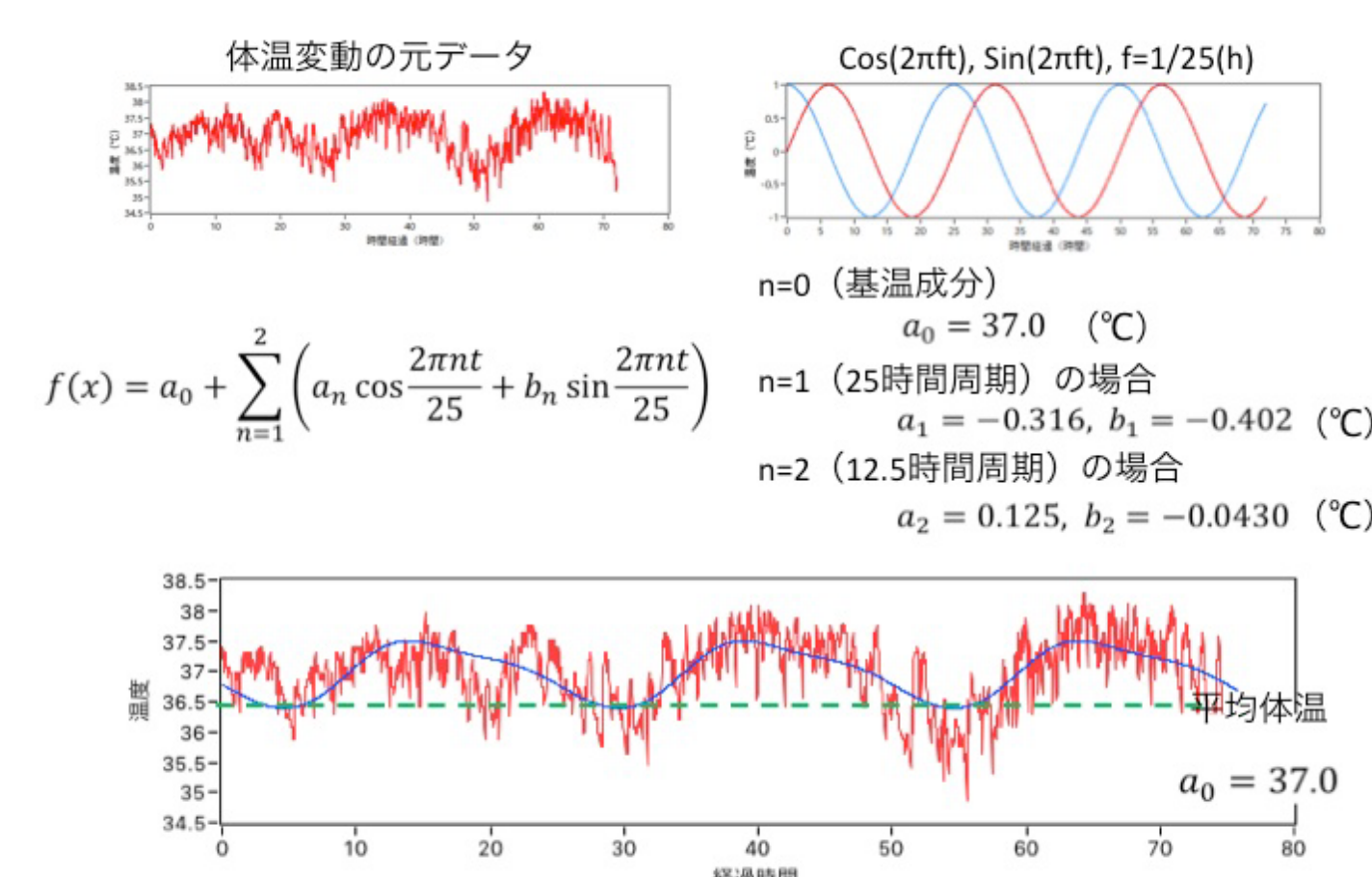


図5. マウスの体内深部温度変化

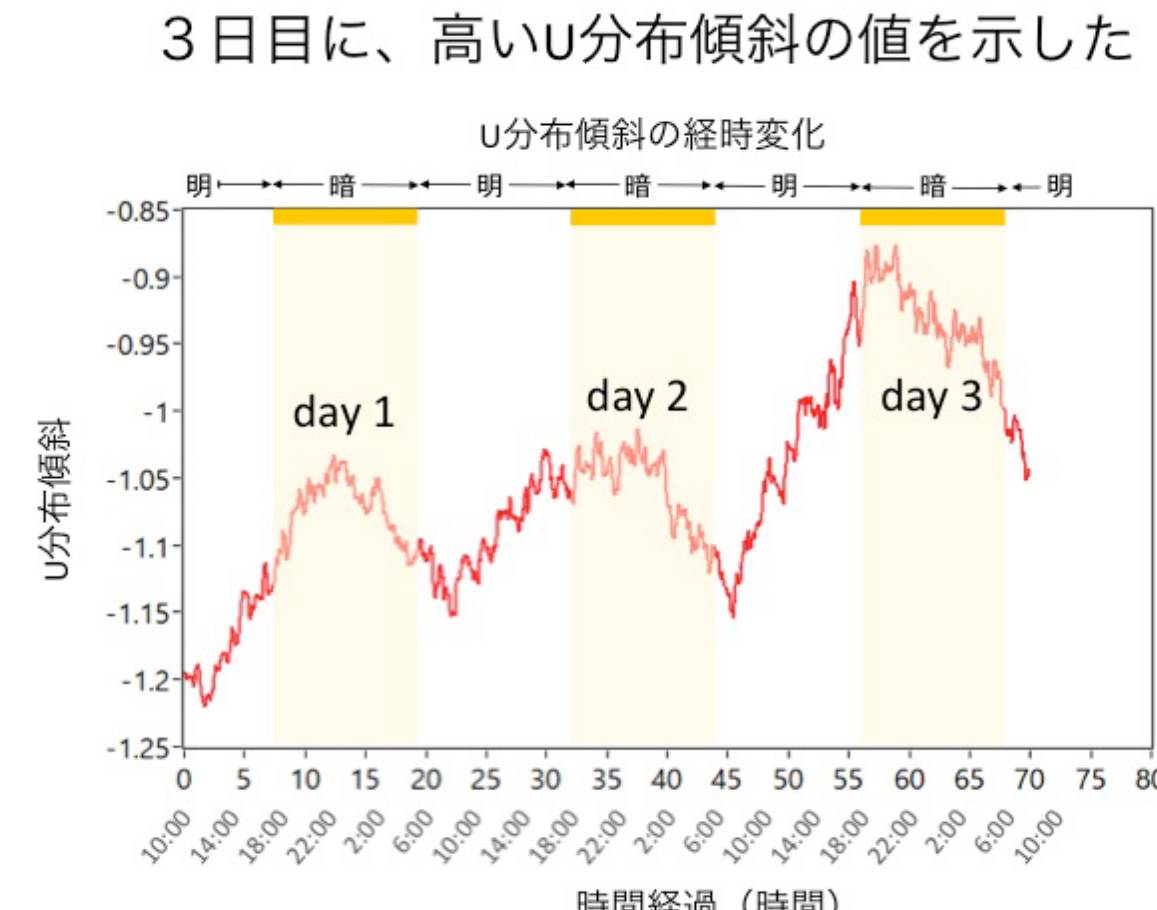


図6. マウスの体内深部温度U分布の経時変化

エバネッセント超音波刺激による受精卵の成育促進

卵子透明帯の局所弾性率計測は超音波共振子を用いた接触インピーダンス測定を原理としており、100kHz前後の周波数で微弱に超音波振動するガラス針の先端を卵子に対して接触させる。このとき、超音波の波長より十分に小さな接触面積からの音波伝搬により、卵子透明帯表層にエバネッセント超音波(eUS)を暴露すると考えられている。私達はマウス卵子を用いた実験から、このeUS暴露により胚盤胞到達率が増加し、受精卵の成育が促進されることを見出した。

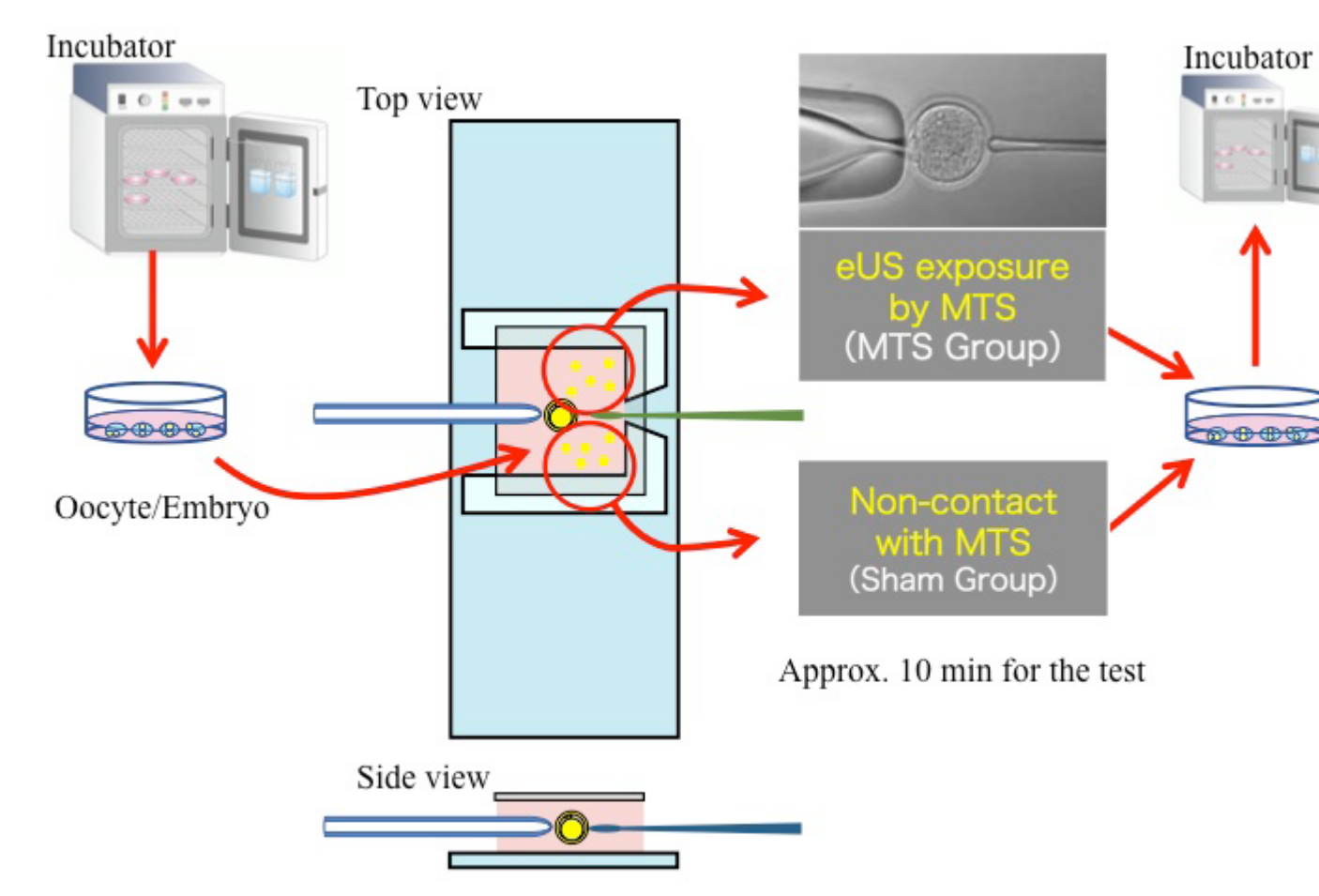


図7. エバネッセント超音波暴露の影響を調べる

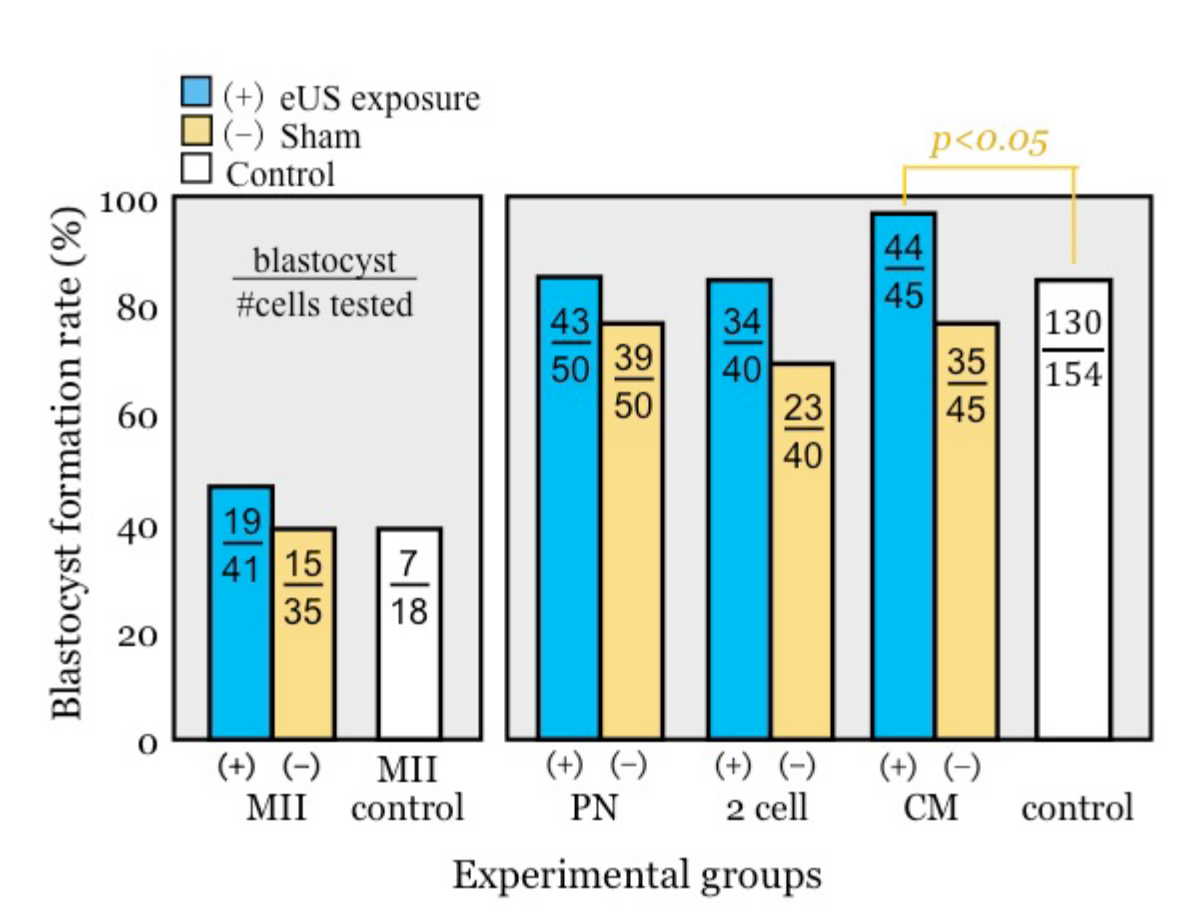


図8. エバネッセント超音波暴露が受精卵の成育を促進する