

論文内容要旨

論文題目

小胞体ストレス制御による卵の質の改善:マウス排卵後加齢卵モデルを用いた検討

責任講座： 産科婦人科学 講座

氏名：竹原 功

【内容要旨】(1,200字以内)

我が国では女性の社会進出にともない初婚年齢が上昇しているが、加齢とともに女性の妊孕能は著しく低下する。我が国の生殖補助医療（ART: Assisted Reproductive Technology）の治療周期数は35歳以上が約78%を占め、高齢不妊症患者の治療周期数が多いことが特徴であるが、35歳以上では妊娠率が低下し、流産率が増加するため、生産率は著しく低下する。こうした加齢に伴うART治療成績の低下は、加齢に伴う卵の質低下が原因と考えられている。加齢による不妊症は難治性であり、卵加齢メカニズムの解明と治療法の開発が待たれている。本研究では加齢による卵の質低下の原因として、多くの加齢関連疾患の要因となっている小胞体ストレスに着目し、卵加齢との関係を明らかにすることを目的とした。さらに、小胞体ストレスを制御することにより、加齢卵の胚発育を改善させることが可能かを検討した。

研究には加齢卵の研究モデルとして広く用いられている、マウス排卵後加齢卵モデルを用いた。排卵後卵管内で受精せずに長時間経過した排卵後加齢卵は、母体加齢卵と同様に受精率の低下、胚染色体異常の増加、胚発育の悪化を示すことが知られている。マウスでは排卵作用を有するhCG投与12時間後に排卵が起こることから、本研究ではhCG投与14時間で採取した卵を「新鮮卵」、20時間後に採取した卵を「加齢卵」と定義した。加齢卵では新鮮卵に比較して胚発育悪化、胚盤胞における死細胞率の上昇、小胞体ストレスマーカーであるGRP78発現の上昇を認めた。また、小胞体ストレス誘導剤であるthapsigargin、tunicamycin暴露でも、加齢卵と同様に胚発育の悪化と胚盤胞における死細胞率の上昇を認めた。一方、受精前の加齢卵を小胞体ストレス阻害剤であるsalubrinalで処理したところ、GRP78発現が減弱し、胚発育の改善、胚盤胞における死細胞率の減少が認められた。さらに胚盤胞を偽妊娠マウスに移植したところ、salubrinal処理群では、未処理群より有意に妊娠率が上昇した(P = 0.03)。また、両群で産仔の体重に差はなく、外表奇形も認めなかった。

以上の結果から、加齢にともなう卵の質低下には小胞体ストレスが関与していることが示唆された。さらに、小胞体ストレスを制御することにより、加齢卵の質低下を改善させ得ることが示唆された。今後、生殖医療において、加齢卵をはじめ、質が低下した卵の小胞体ストレスを制御することが、卵の質を改善させ、臨床成績を向上させる新たな治療戦略となることが期待される。

令和 1 年 8 月 20 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：竹原 功

論文題目：小胞体ストレス制御による卵の質の改善：マウス排卵後加齢卵モデルを用いた検討

審査委員：主審査委員

浅尾 裕信

副審査委員

藤井 順逸

副審査委員

高木 理彰

審査終了日：令和 1 年 7 月 26 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

日本の不妊治療は 35 歳以上の高齢女性が対象となることが多く、加齢に伴う卵の質の低下が問題となっている。本研究では、加齢による卵の質の低下が、小胞体ストレスにより引き起こされているのではないかと予想し、その関連を検討した。

研究にはマウス排卵後加齢卵モデルを用いた。このモデルでは hCG により排卵を誘発した後、14 時間後と 20 時間後に卵を採取し、それぞれを新鮮卵、加齢卵と定義している。この新鮮卵と加齢卵を用いて以下の結果を得た。

- 1) 加齢卵では胚発育の悪化や胚盤胞での死細胞率の上昇が認められ、さらに小胞体ストレスマーカーである GRP78 が上昇していた。
- 2) 新鮮卵に thapsigargin や tunicamycin といった薬剤による小胞体ストレスをかけたところ、加齢卵と同様の変化を示した。
- 3) 加齢卵に小胞体ストレス阻害薬 salubrinal を処理したところ、胚発育の改善、胚盤胞での死細胞の減少が認められた。
- 4) salubrinal 処理した加齢卵由来の胚盤胞を偽妊娠マウスに移植したところ、未処理群よりも妊娠率が上昇した。

これらの結果から、加齢に伴う卵の質の低下に小胞体ストレスが関与することを示した。

審査会では、方法や図について、分かりにくい点や不足している点について追加、修正、図の入れ替えなどが指摘されたが適宜修正された。また、今回の加齢卵モデルがヒトの加齢卵をどの程度反映するのかについて、実際の加齢マウスに排卵を誘発させて研究を行ってみるなど、今後明らかにしなければならない点は残されている。しかし、本研究は今後の高齢女性の不妊治療をすすめて行くうえで重要な発見であると考えられた。審査会での質疑応答も概ね的確であり、本学位論文審査委員会は本研究論文を博士（医学）の授与に値すると判定した。

(1, 200字以内)