

氏名	上野 智
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学 術
学位授与番号	博乙第4472号
学位授与の日付	平成29年 3月24日
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	ヒト体外受精における単一凍結融解胚盤胞移植に関する研究
論文審査委員	教授 国枝哲夫 教授 舟橋弘晃 教授 木村康二 准教授 若井拓哉

学位論文内容の要旨

ヒト体外受精 (IVF) 技術は、数多くの段階を含む。胚移植は、IVF の最終段階であり、その成否に大きく影響し、非常に重要である。移植胚の発生ステージ、新鮮胚もしくは凍結胚の使用、移植胚数などで胚移植の手法や効率は大きく異なる。胚盤胞期まで培養後に凍結保存し、母体のその後適切な周期に融解して1個の胚盤胞を移植する単一凍結融解胚盤胞移植 (SCBT) は、様々な利点があり、今後さらなる凍結技術の向上や体外培養液の改良に伴って、SCBT の実施施設が増加することが予想される。しかし、これまでの報告では、SCBT の効率に影響する諸因子に着目したデータは少なく、それに関するデータの蓄積は臨床上有用と考えられる。本研究では、ヒト体外受精での SCBT の有用性とその臨床成績改善に資する諸技術に関する検討を行った。

まず、透明帯脱出卵母細胞に由来する胚を SCBT に適用可能か否かを見極めるために、透明帯脱出卵母細胞と正常な卵母細胞から作出した胚の SCBT 後の臨床成績を比較した。その結果、両者に有意な差は認められず、透明帯脱出卵母細胞も臨床利用可能であり、SCBT により挙児が十分期待できることが示された。

続いて、移植予定胚の透明帯の部分除去または完全除去を SCBT 前に実施することが着床に影響を及ぼすか否かを *in vitro* outgrowth モデルを用いて推定した。その結果、SCBT 予定の胚盤胞の透明帯完全除去は、胚の生存性に影響することなく、着床能を改善することが明らかとなった。故に、凍結融解胚盤胞移植前に、透明帯を完全除去することで着床の機会が増えることが期待できる。

また、胚発生速度が胚盤胞の質の評価方法と成り得るか否かを明らかにするために胚盤胞期への体外発生速度と凍結融解胚盤胞移植後の臨床妊娠率および出産率との間の相関性を後方視的に検討した。その結果、媒精から拡張胚盤胞期への到達時間ならびに胞胚腔形成から拡張胚盤胞期への到達時間が胚盤胞の質の評価方法に成り得ることが明らかになった。この方法の適用は、これまでの胚盤胞の形態のみによる主観的評価法に比べ、より客観的で、観察者による差異の少ない優れた方法になり得ると期待できる。

最後に、SCBT 後7日目の β -hCG 値と母体年齢を組み合わせることで妊娠予後が推定できるか否かの検討を行った。その結果、SCBT 後7日目の β -hCG 値と臨床妊娠および出産率には相関が認められた。また、年齢群間については、 β -hCG 値に関係なく、若齢群で出産率が高くなり、加齢に伴う流産率の増加が認められた。これらの結果から、母体年齢と SCBT 後7日目の β -hCG 値を用いることでより正確な妊娠予後予測が行えることが示された。この方法の適用は、SCBT 後の妊娠予後に関する適切な情報を患者へ提供可能になると考えられる。

以上の結果から、SCBT に適用可能な種々の知見を得ることができた。これらを活用することにより、SCBT 後の出産率の改善が期待でき、本研究は、SCBT の適用促進とヒト IVF での出産率向上に大いに資すると考えられる。

論文審査結果の要旨

本提出論文は、ヒトの不妊治療の成功効率に大きく影響する凍結融解後のヒト胚の単一胚盤胞移植時の受精卵の状態や施術が臨床成績にどのように影響するかどうか、また、その際の胚の品質評価法の検討、移植後の妊娠予後の推定など、ヒト体外受精胚の単一凍結融解胚盤胞移植を多方面から検討した研究成果をまとめたものである。

まず、採卵時に偶発的に出現する透明帯脱出卵母細胞も透明帯を有する卵母細胞と同等の臨床成績を得ることを明らかにした。次に、単一凍結融解胚盤胞移植を行う際の移植胚の透明帯の除去の影響を調べ、透明帯の完全除去を行うことによって、単一凍結融解胚盤胞移植後の着床の機会が増える可能性を示唆した。さらに、胚盤胞への発生速度と凍結融解胚盤胞移植後の臨床妊娠率および出産率の関係を調べた結果、胚発生速度が胚盤胞の質の評価方法の一つに成る得ることを示している。またさらに、単一凍結融解胚盤胞移植後7日目の β -hCG値と母体年齢を組み合わせることで妊娠予後が推定できるかどうか検討を行った。その結果、母体年齢と単一凍結融解胚盤胞移植後7日目の β hCG値を用いることで正確な妊娠予後の予測が行えることを確認した。

以上の知見は、単一凍結融解胚盤胞移植に関する有用な基礎資料として、高く評価できる。また、本提出論文が明らかにした知見は、生殖補助医療技術として人類の生殖に役立ち、医療上も極めて意義深い。また、本研究の成果は、今後単一凍結融解胚盤胞移植の導入を促進し、本手法適用による出産率の増加が期待できる。

以上のことから、本学位審査委員会は、これらの成果をまとめた本論文の内容および参考文献を総合的に審査し、本論文は、博士（学術）の学位に値すると判断した。