

氏名	浅間 勇人
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学術
学位授与番号	博甲第 7075 号
学位授与の日付	2024年 3月 25日
学位授与の要件	環境生命科学研究科 農生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	ヒト未成熟 GV 期卵の有用性に関する研究
論文審査委員	教授 木村康二 教授 森田英利 教授 畑生俊光 准教授 大月純子
<b>学位論文内容の要旨</b>	
<p>2021年、日本の体外受精による出生児数は歴史的な最高水準となり、6万9797人が誕生し、その出生率は11.6人に1人(8.6%)に上昇した。我が国においては、晩婚化や晩産化が進むなかで少子化が深刻な課題となっており、これに対処する手段として体外受精の役割が年々拡大している。しかしながら、体外受精における出産率は20%程度にとどまり、成熟卵の獲得を目的とした調節卵巣刺激後に採卵された卵子の約15-30%が未成熟なMI期またはGV期の卵子であるという課題が存在する。特にGV期卵は卵核胞崩壊(germinal vesicle breakdown: GVBD)が起こらず核成熟が停止することがあり、更には核成熟のタイミングが不定であること、また受精後の胚発生率が低いことから、GV期卵は廃棄となることが多いのが現状である。本研究では、GV期卵の特性とICSI施行の最適タイミングに焦点を当て、後方視的解析を通じて採卵から受精までのプロセスを詳細に検討した。GV期卵の動態解析には、経時的自動連続観察システム(Embryo Scope Flex, VitroLife社)を使用し、調節卵巣刺激法のうち低刺激なmild stimulation法を用いて成熟卵獲得を目的とした採卵時に得られた274個のGV期卵に対する後方視的解析を行った。解析の結果、GV期卵核仁周囲のクロマチン集積率は88.0%(241/274)であり、この集積が確認されたGV期卵子ではGVBD率が91.7%(221/241)、MII期卵到達率が83.8%(202/241)であったが、クロマチン集積のないGV期卵子ではGVBD率が21.2%(7/33)、MII期卵到達率が15.2%(5/33)に過ぎず、有意に低い結果が得られた。卵細胞質面積においてクロマチン集積の有無によるカットオフ値は<math>10,314\mu\text{m}^2</math>であり、この値以上のGV期卵では核仁周囲のクロマチン集積が高確率で起こることが示唆された。さらにICSI施行において、GV期卵由来成熟卵の受精率はICSI施行時間が400分以上600分未満の区間で有意に高いことが明らかになった。また、GV期卵由来成熟卵はICSI施行時において、第一極体放出後から282分以上経過後に紡錘体が高率で確認でき、その後のICSI施行で高い受精率を期待できることが示唆された。一方、MI期卵由来成熟卵のICSI施行の場合は、186分以上経過後であり、GV期卵はMI期卵と比較して、ICSI施行時の至適タイミングが遅い結果が得られた。これらの結果から、採卵時の成熟度がその後の成熟速度に影響を与え、最適ICSI施行時間に差が生じる可能性が示唆された。19個のGV期由来胚(分割期胚16個、胚盤胞3個)を18人の患者に移植した結果を調べたところ、3症例が妊娠・出産に至り、3児の健康な成長が確認された。これらのことから、GV期卵のrescue IVMは、核仁周囲のクロマチン集積によりGVBDを予測し、タイムラプス観察を通じて極体放出からICSIまでの時間を考慮することで、良好な結果が得られる可能性が示唆された。本研究結果は、これまで多くの場合廃棄となっていたGV期卵を有効に利用する判断材料となり、生殖補助医療の進展に寄与することが期待される。</p>	

## 論文審査結果の要旨

浅間勇人氏は、ヒト未成熟 GV 期卵の有用性に関する研究として、卵核崩壊 (GVBD) から MII 期までの卵の成熟プロセスにおいて、ヒト GV 期卵の特性を用いて選別を行うこと、また GV 期から成熟した卵への ICSI 施行の最適なタイミングを、タイムラプス観察システムを用いて明らかにすることを目的とした研究を行った。この研究では、GV 期卵核周囲のクロマチン集積がある場合、GVBD が 91.7% で起こり、83.8% が MII 期に成熟し、高確率で核成熟が起こることが判明した。一方、クロマチン集積のない GV 期卵子では、GVBD 率が 21.2%、MII 期卵到達率が 15.2% に過ぎず、核周囲のクロマチン集積が核成熟を予測する新たな手法であることが明らかになった。また、GV 期卵由来の体外成熟 (rescue IVM) 卵子においては、ICSI 施行時間が 400 分以上 600 分未満の範囲で最も高い受精率が得られ、さらに第一極体放出後から 282 分以上経過後に紡錘体が確認できる場合、高い受精率が期待できることが判明した。さらに、GV 期の未成熟卵由来胚の移植を通じて妊娠および健康な出産が達成されている。以上、本研究では GV 期卵の rescue IVM を行う際、核周囲のクロマチン集積により GVBD を予測し、卵成熟の指標となることが示された。また、タイムラプス観察を通じて極体放出から ICSI までの時間を考慮することで、良好な結果が得られる可能性が示唆された。GV 期、MI 期の未成熟卵が MII 期へ成熟するのに要する時間に関する知見は、卵成熟の遅延や早熟による不妊症の解明に重要な示唆を与えると考えられる。また、これらの研究成果は、これまで多くの場合廃棄されていた GV 期卵を有効に利用するための指針として、生殖補助医療の進展に寄与することが期待される。したがって、浅間勇人氏の業績は博士の学位に値すると判定する。