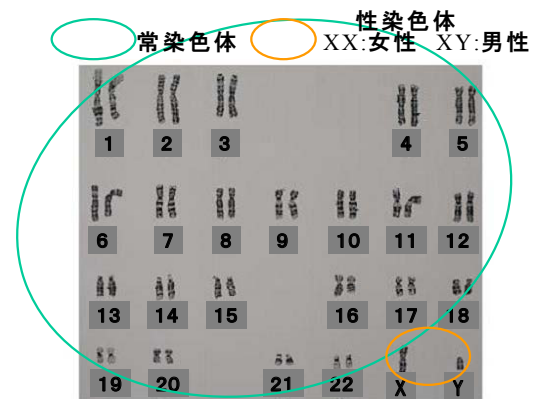


胚(胚盤胞)の評価について — ヒトの妊娠率は何故高くないのだろうか? —

体外受精で育てた胚の質の評価は、移植する胚の選択、そしてその胚を移植した後に着床・妊娠に結びつくのかどうかを予想するのに大切です。現在は胚の形態と割球(細胞)分割速度で評価しているのが現実です。最近では胚の酸素消費量を調べて胚の活きの良さを評価することが行われつつあります。つまり胚が元気ならより多くの酸素を消費(細胞の呼吸)してエネルギーをつくりまします。これを利用して、胚の活きの良さを評価するわけです。これらの評価を行って、より良い胚を選び胚移植しても、必ずしも着床・妊娠に結びつくわけではありません。そこが医師・胚培養士の大きなジレンマであります。

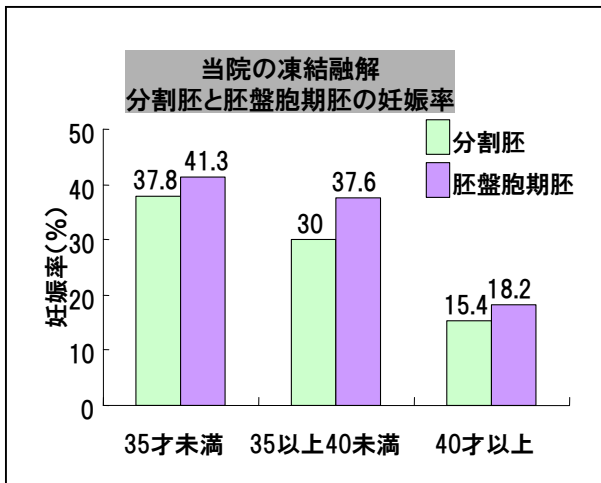
染色体異常であると分かっていました。染色体異常にも色々ありますが、染色体の数の異常(「異数性」と言います)が大きな原因となります。

図1. ヒト染色体



数の異常の例

16番の染色体が一本多い16トリソミー



それはどうしてなのでしょう?

簡単に言えば移植された胚がその後子宮の中で発育をストップしてしまっているからです。

それでは、それはどうしてなのでしょう?

- 胚自体が発育できない運命にある。
- 子宮の中の環境が胚の着床・発育を拒む。

のどちらかですね。

今回は「胚自体が発育できない運命にある。」ことについて、アメリカの有名医学雑誌に最近興味ある論文が出たので紹介します。

以前より、胚の発育停止・着床不全・流産の原因の多くは胚の

- 20歳台、30歳台前半の方で排卵される卵子の25%に染色体異常があります。
- 40歳以上では排卵される卵子の50%以上に染色体異常があります。

これらの卵子は胚の発育停止・着床不全で妊娠しないか、妊娠しても流産してしまうのです。驚くほど高い確率ですね。

不妊でないカップルが適切な時期に性交渉をもって妊娠する確率は約25%であること。そして、それは年齢と共に低下すること。妊娠しても流産してしまう確率は約15%であること。そして流産率は年齢と共に上昇することなどは、理解できるかと思えます。

そうすると体外受精—胚移植で移植当たりの妊娠率を上げるには、染色体異常の無い胚を選んであげればよいということにな

ります。いわゆる「着床前診断(検査)」ですね。一般的に行なわれている「着床前診断(検査)」は、図に示したように分割胚の割球を1つあるいは2つ取り出して、目的とする検査(ここでは染色体の数を調べる)を行います。ちなみに日本では妊娠率を上げる目的での「着床前診断(検査)」は禁止されています。



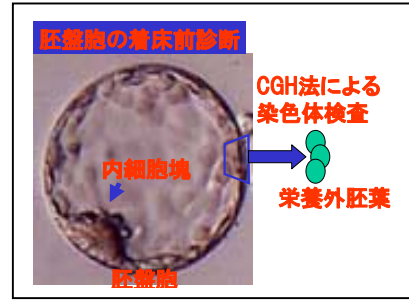
欧米では体外受精で育てた胚を移植する際に「着床前診断(検査)」をして、染色体異常のない胚を移植する試みが盛んに行われていますが、なかなか望むような成果、つまり妊娠率の向上に結びつかないのが現実です。どうしてでしょうか？

- 割球を取り出すことにより、胚がダメージを受けてしまう。
- 取り出した胚の染色体を調べるわけですが、実はすべての染色体を調べている訳ではないのです。従来の FISH 法と言う方法では、せいぜい6つ〜10つの染色体しか調べられません。図1に示したように、ヒトには常染色体が22組(44本)と性染色体(XY あるいは XX)の合計46本ありますが、そのうちの多くて10組までしか調べることができませんでした。つまり、残りの14組の染色体は調べていないのです。この検査方法ではこれが限界です。従って、調べた染色体は正常でも、調べていない染色体に異常がある可能性があります。また、初期の胚(8分割)では、「モザイク」といって染色体が正常な割球と異常な割球が混在していることが多いのです。24%の胚にモザイクがあることが分っています。従って調べた割球は正常でも、残った割球は異常であることがあるわけですね。

そのような理由で、従来の「着床前診断(検査)」が妊娠率の向上に結びつかないのではないかとされています。

話しは戻ります。この FISH 法による染色体異常の検討結果と、胚形態の善し悪しの評価との間の相関は弱いものでした。つまり、FISH 法で正常と診断されても、胚の形態は悪かったり、逆に FISH 法で異常と診断されても、胚の形態は良かったりすることが多く、矛盾する結果であることが多かったのです。

今回紹介する論文は最近アメリカの医学雑誌に発表されたもので、FISH 法より進化した検査方法(CGH 法)で胚盤胞の染色体検査と形態との関係を調べたものです。

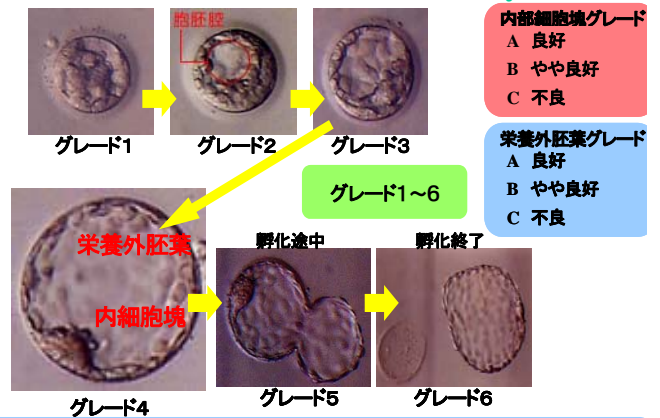


今回の CGH 法による研究の優れている点を以下に示します。

- すべての染色体を一度に調べることができる。
- 胚盤胞検査なので、数個(栄養外胚葉細胞)の細胞を取ってきて胚に与えるダメージは少ない。

胚盤胞の形態の評価は下図に示したように行ないます。

胚盤胞期胚のグレード分類 (Day5)



表記例 4A B → サイズ4, 内部細胞塊A, 栄養外胚葉Bの胚

すべての胚盤胞ではなんと 56.7%(283/500)に染色体異常を認めました。そして、すべての染色体(1番染色体から22番染色体および性染色体)において異常が見つかりました。小さな番号がついている染色体は、ご覧(図1)のように染色体のサイズが大きいですね。それは遺伝情報を沢山持っていることを意味します。そんな大きな染色体(小さな番号の染色体)の異常でも胚盤胞まで育つことは驚きですね。

染色体異常の種類では、染色体が一本多い異常(トリソミー)と一本少ない異常(モノソミー)がほぼ同数でした。

年齢	染色体異常	染色体番号			
		21	12, 14, 18	1, 2, 11, 15, 20, 22	他
31-37 歳	51%	1	1	1	1
(平均 35)		対	対	対	対
38-47 歳	61%	10	5-6	2	1
(平均 41)					

12, 14, 18, 21 番染色体の異常は年齢と大きく関連していることが分ります。

胚の発育速度(胚盤胞のサイズ)と染色体異常には関係があるのでしょうか？

染色体が正常な割合 2つ以上の染色体異常

グレード 5、6	49%	1
グレード 4	40%	..
グレード 3	38%	2
グレード 1、2	32%	

グレード 5、6の発育速度が速い胚では、遅い胚(グレード3以下)に比べて染色体が正常である割合が高くなります。そして、遅い胚では染色体異常が一つの細胞の中に2つ以上ある可能性が2倍になります。

グレード

染色体の異常	5or6	4	3	3以下
大きな染色体 (1番~5番)	4	40	28	23
小さな染色体 (21番、22番)	9	52	33	2

ご覧のように、大きな染色体に異常があると胚の発育速度は遅くなることが分ります。

内細胞塊の形態と染色体異常の関係はどうでしょうか？

内細胞塊の形態と染色体異常には明らかに関係があるようです。

染色体正常な胚の内細胞塊の評価では グレード A が62%ありました。

一方、染色体が異常な胚でもグレード A が49%もありました。
→ グレード A でも染色体が異常である可能性は結構高いことが分ります。

しかし、グレード A の胚において、複数の染色体異常が合併する確率は1.7%なのに対してグレード B の胚では複数の染色体異常が合併する確率は11.1%と高くなります。

栄養外胚葉の形態と染色体異常の関係はどうでしょうか？

栄養外胚葉の形態と染色体異常には明らかに関係があるようです。

グレード 1、2、3 の胚において

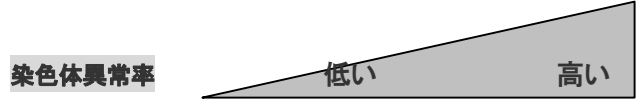
- 正常染色体を持った胚の 46.4%はグレード A の栄養外胚葉
- 異常染色体を持った胚の 34.9%でもグレード A の栄養外胚葉となる。

染色体

グレード 5AA, 6AA	正常 52%	異常 48%
グレード 3 以下	正常 37%	異常 63%

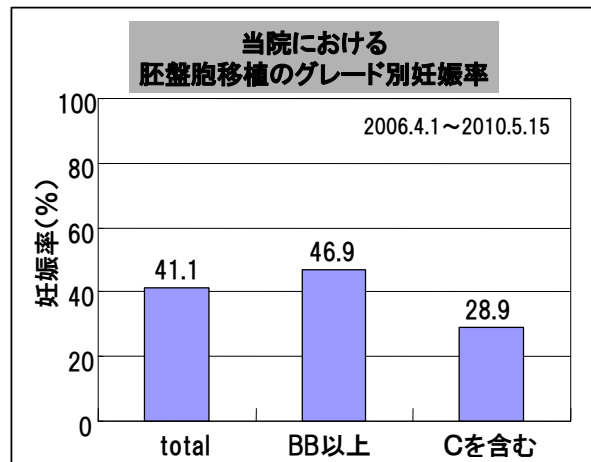
栄養外胚葉がグレード C の胚盤胞が染色体異常であるリスクは、グレード A の胚盤胞の 2.5 倍あります。

栄養外胚葉のグレード A B C



染色体異常の数 が2つ以上の割合	13%	23%	29%
---------------------	-----	-----	-----

ご覧のように、栄養外胚葉のグレードが悪いほど、染色体異常の確率が高くなり、更に一つの胚の中で染色体異常の数が2つ以上合併する可能性が高くなります。



染色体異常の胚を移植しても、妊娠しない、もしくは流産することがほとんどです。従って、染色体異常のある胚は移植しないことが望まれます。胚盤胞全体では56%に染色体異常があります。5AA や 6AA の胚盤胞でも 48%に染色体異常があります。つまり、質の良い胚盤胞を移植しても染色体異常の胚を移植することを避けることが、わずか8%減るにすぎないのです。

ちなみに、初期胚ではモザイクも含めると75%に染色体異常(すべての細胞に染色体異常がある確率51%、24%がモザイク)があります。正常な染色体の胚はわずか25%に過ぎません。

ヒトの妊娠率が低い原因として染色体異常の割合が高いことが実感できたでしょうか？ これは高度に進化(?)した生物が持つ宿命なのでしょうか？

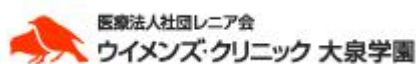
「体外受精で質の良い胚を移植したにもかかわらず妊娠に至らないことがある。」、その理由もお分かりいただけましたでしょうか？ 我々生殖医療を行なう者も、胚移植の成功率が高くなることを願っていますが、こんなジレンマを日々抱えながら診療しています。今後CGH法を用いた「着床前検査(検査)」が行われるようになるまで待つ必要があるのでしょうか？

まとめ

- すべての胚盤胞では57%に染色体異常を認めました。
- グレード 5AA, 6AA の質の良い胚盤胞でも48%に染色体異常を認める。一方、質が悪くないと判定された胚でも37%は染色体正常である。
- 現時点で行われている「胚の形態や発育速度の評価」だけでは限界がある。
- 新たな評価法(着床前検査など)の臨床への導入・普及が望まれる。

参考文献

The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. Samer Alfarawati et.al. Fertility and Sterility vol95, No2, p520-524, 2011.



根岸