

HART



Newsletter

Vol.50

2016.12

〒730-0051 広島市中区大手町5丁目7番10号
アクシズビル3F 広島HARTクリニック
TEL 082-244-3866 FAX 082-244-3864
<http://www.hiroshima-hart.jp/>
E-mail : info@hiroshima-hart.jp

Newsletter Vol.50 を記念して

高橋 克彦 (広島 顧問)

2009年12月に創刊して以来、年3回定期的に発行して今回50号目となりました。巻頭言で年3回の発行を予定すると申しあげましたが、それが実現できたことを嬉しく思っています。これも広島、東京両HARTクリニックのスタッフの皆様のご協力の賜物と感謝しています。記事の内容は、HARTクリニックの毎年度の臨床成績、学会出席報告、講演会、カウンセリングの話題や毎月行っている海外の文献抄読会から興味深い内容の紹介などで、編集責任者である私がスタッフをお願いして寄稿してもらったからです。

今回この50号記念にふさわしい興味ある文献を紹介させていただきます。表題は“ICSI（顕微授精）により妊娠し、生まれた18歳以上の男児の精液所見”です。著者は1992年に世界で初めてのICSIによる出産を報告したベルギー Ziekenhuis Brussel 大学病院（以下UZ Brussel）の Van Steirteghem 教授のチームです。彼は本来小児科医で、ICSIによる出生児を長年追跡調査を行い、ICSIの技術が児に与える影響について報告してきました。奇形児、発達障害などの発生頻度については報告によって多少の違いはありますが、自然妊娠による出生児との間に大きな差はないという考えが現在では主流です。しかし男性不妊（精子の数が少ない、元気な精子が少ない）が原因でICSIをするしか方法がなかったのですから、生まれた男児の精液の状態がどうなのかという疑問をこの25年間、私たちは持続していました。

私が1990年に開院したのも顕微授精を実施することが目的で、1992年に精子注入法（SUZI）でわが国初の妊娠・出産に成功、1993年に著者らのUZ BrusselでのICSIワークショップに参加してICSIを始めたという経緯があり、記念となる50号で初めて公表された結果をお知らせできるという幸運に恵まれました。ICSIの有効性は証明されましたが、父親の精液所見が遺伝する可能性を示唆した初めての文献ですので、ご一読されることをお勧めします。

次号よりの編集責任者は広島HARTクリニック向田哲規理事長に引き継がれます。

Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results (ICSIにより妊娠し、生まれた男児の18歳以後の精液所見に関する報告) (出典：Hum.Reprod.(2016)31(12): 2811-2820)

田島 敏秀 (神奈川ARTクリニック 院長)

本研究は、約20年前に、父親が男性不妊で、UZ Brusselを受診し、射出精子を用いたICSI後、新鮮胚移植により妊娠出産した18-22歳の成人（以下、ICSI men）を対象として、2013年3月から2016年4月の研究期間にUZ Brusselにおいて行われました。精巣容積測定、精液検査、外性器診察等を行い、出生以来、経過をフォローしてきたICSI menのうち、本研究に同意が取れ、かつ精液採取が可能だった54名と今回あらためて募集した自然妊娠由来の18-22歳の成人男性（本研究のコントロールとした）57名の精液所見を中心として比較

し、年齢やBMIといった交絡因子を考慮し、多変量ロジスティック解析を行い検討しました。また、父親が20年前にICSIを行った時の精液データと本研究結果との相関も検討しました。結果ですが、両群間の患者背景に差は認めませんでした。交絡因子による調整前後で両群間での相関は変わらず、精液濃度、総精子数および総運動精子数はコントロール群で2倍高く、ICSI menにおいては精子濃度がWHO2010の精液データの基準値以下（<1500万/ml）となるリスクが有意に約3倍高く、総精子数が基準値以下（<3900万）となるリスクが有意に約4倍高

い結果でした。また、正常精子形態率が基準値以下 (<4%) となるリスクは2倍高く、重症乏精子症 (精子濃度 <500 万/ml) のリスクも、高速運動精子の割合が基準値以下 (<32%) となるリスクも2倍高かったが有意差は認めませんでした (各々 $p=0.06$, $p=0.20$, $p=0.15$)。本研究中、精液濃度が500万/ml以下の場合に希望者には重症乏精子症や無精子症との関与が報告されている Yq 遺伝子欠失を調査目的とした遺伝子検査の機会を提供しましたが、ICSI men では8人中6人、control においては、4人中1人が、検査を受け、両群とも一人も Yq 欠失は認めませんでした。また、父親との精液データの比較では、精液濃度や総運動精子数は両群間で相関はなく、総精子数においては、逆相関を示していました ($r=-0.3$, $p=0.02$)。以上のことから、ICSI men において、自然妊娠後生誕した同世代の成人に比べ、精子の質の低下 (精子濃度、総精子数、総運動精子数の低下) が認められ、WHO2010 の基準値より精子濃度や総精子数が低下するリスクが高いことが示されました。また、その原因に、Yq 遺伝子の欠失が関与することは証明されませんでした。今回の研究では、男性因子のために、射出精子を用いた ICSI を適応と

しているため、本結果が、男性因子以外の適応で行われた ICSI 後の全ての男系子孫に当てはまるものでもなければ、精巣精子を用いた ICSI 後にも当てはまるものではないことに注意が必要です。

本研究の優れた点は、世界に先駆けて ICSI による生産症例をもつ UZ Brussel がその後20年以上慎重に症例の追跡を継続してきた努力にあるといえます。親が子に ICSI のことを伝えているかどうかという、家族間におけるプライバシーといった問題も内含し、文化的側面を考慮すると同列に議論は出来ませんが、本邦においても見習う点は多々あるでしょう。

本研究により ICSI により誕生した男系子孫における精液濃度を中心とした精液の質の低下が示されたわけですが、自然妊娠が可能と考えられる精液データ症例も見受けられます。また、父親との精液データの比較から、少なくとも継代による精液の質の低下が加重されないことが示されました。男性不妊因子の継代に関しては、今後も更なる遺伝子およびエピジェネティックな調査が必要であり、ICSI 後の男系子孫において男性不妊症例がどの程度増加するのかなど検討すべき課題は残されています。

第72回アメリカ生殖医学会参加報告

(American Society for Reproductive Medicine; ASRM, Salt Lake City, Utah)

2016年10月15-19日ーソルトレークシティ、ユタ州

向田 哲規 (広島 院長)

例年10月中旬に行われる ASRM は今年、ユタ州、ソルトレークシティで開催され、まず学会前に Cook Medical という培養液を中心に ART 医療関連の製品を作っている会社のオフィスや工場を見学するためにインディアナ州インディアナポリスにまず行きました。アメリカン航空にて、昼過ぎに広島空港から韓国インチョン空港、そこからダラス空港経由でインディアナポリスに夜中到着の乗り継ぎ2回のフライトでした。インディアナポリスは以前自動車産業が中心の都市でデトロイトに匹敵する規模でしたが、その後衰退し代わりに生物工学、生命科学、およびヘルスケアといった産業へと構造変化を遂げて発展し、都市としては広島と同規模です。Cook Medical は1963年に医療用カテーテル開発からヘルスケア分野に参入した企業で、培養液作成および調整からバイアルへの充填および世界各地への発送システムの過程を見学し、その際の QC/QA について説明がありました。また IVM 用培養液 (未熟卵用培養液) の開発やその臨床研究についての講演も聞きました。その後フェニックス経由で学会の行われるソルトレークシティに夜中到着する強硬スケジュールでした。ソルトレークシティは、1847年に当時キリスト教の中でも異端とみなされていたモルモン教の信者が安住の地を求めて開拓し築き上げた街であり、現在も住民の70%がモルモン教徒で、安全で

住みやすい街全米 Top10 にいつも入っています。実際、街を散策しても黒人やヒスパニック系、中東系の住人にほとんど会うことがなく、ショッピングエリアもとても明るく再訪したい街でした。

またソルトレークシティにあるユタ大学産婦人科のピーターソン教授は私が20年以上前にマイアミ大学に研究のため留学していた際の同僚で、それ以降も親交がありこの機会にユタ大学病院の視察等を依頼したところ、視察に合わせて生殖医療部門スタッフへ日本の ART アプロ



▲ユタ大学病院入口での集合写真

ーチについての講演会も依頼されました。それで ASRM にて講演や口頭発表のため参加されていた木場公園クリニックの吉田先生に日本における男性不妊を中心とした ART の取り組み、英ウィメンズクリニックの塩谷先生には 2 段階移植法や SEET 法を用いた反復不成功症例への対策という講演等を急遽行っていただき、有意義な意見交換や医学部施設や病院見学ができました。

ユタ大学医学部附属病院は、医療レベルの高さや患者ケアの面で全米 120 以上の医学部に関連する病院機構の中で 7 年以上トップ 10 の評価を受けており、今年は再度ナンバーワンに表彰されたとのことで、2 回ナンバーワンになったのは Mayo Clinic とユタ大学医学部附属病院だけだとのことでした。特に印象的であったのはハンツマンという事業家から 150 億円という寄付によってハンツマンがん研究病院がユタ市内を見下ろす眺めのよい高台に作られ、それに最新のリサーチセンターが併設され、がんの研究をする医師は同時に患者も診るべきであるというコンセプトのもと、とてもゆったりした高級ホテルという施設でした。ユタ大学は遺伝学的研究でも有名で、乳がんの責任遺伝子である BRCA1&2 に関して先駆的な知見を発表しているとのことです。

ASRM の参加者はほぼ毎年 5,000 人程度で、今回は 264 の口頭発表と 719 のポスター発表があり、ヨーロッパ生殖医学会 (ESHRE) に次いで 2 番目に大きい規模の生殖医療分野の国際学会となっており、アメリカ国内だけでなく、他の多くの国から参加がありとても国際色豊かで、発表には地域性がみられる内容が少なからずあります。近年、学会のスケジュールや抄録の詳細は Web 上のアプリケーションを入手し、スマホやタブレット端末で事前にチェックし、また抄録は発表内容の詳細までタブレット上で確認できるシステムが定着しています。日本の産婦人科関連の学会でも近いうちに分厚い学会抄録集を持参することもなくなると思います。

今回最も興味を持ち抄録を見ながら一番良く聞いたテーマは着床前胚染色体スクリーニング法 (PGD&PGS) でした。これは胚盤胞まで達した胚の外細胞層 (TE) の細胞の一部を採取し、染色体の数的異常を調べる技術です。染色体異常のある胚を移植しないことで流産率を低下させ出生率を向上させることが可能となるため、欧米ではとても積極的に臨床使用され、近年染色体の数の異常を診断する機器も NGS (次世代シーケンサー：イルミナ社) を用いることで精度が高くなっています。右上記の表にはアメリカの遺伝情報診断センターであるリプロジェクト社とジェネシスジェネティクス社が不妊治療目的で調べた 29,080 症例の 149,790 個の胚盤胞の分析結果を示しています。

上段の数値は少なくとも 1 個以上の正常染色体胚を得られる割合、下段のカッコ内は 1 個当たりの正常染色体胚の割合を示しています。年齢が比較的若い不妊ではない卵提供ドナーから得られた胚盤胞の 59-66% が正常染色体胚であり、つまり 3 個のうち 2 個は正常ということになります。

得られた胚盤胞数	染色体数が正常な胚盤胞の割合					
	卵提供の女性	35歳未満の不妊女性	35-37歳の不妊女性	38-40歳の不妊女性	41-42歳の不妊女性	43歳以上の不妊女性
1-3	81% (59%)	78% (56%)	71% (47%)	55% (36%)	36% (23%)	23% (14%)
4-6	98% (62%)	96% (55%)	93% (48%)	85% (36%)	70% (24%)	49% (16%)
7-10	100% (64%)	99% (57%)	98% (49%)	94% (37%)	79% (23%)	62% (15%)
>10	100% (66%)	100% (58%)	100% (50%)	98% (38%)	92% (26%)	88% (24%)
全体	97% (64%)	92% (57%)	86% (49%)	74% (37%)	54% (24%)	33% (16%)

29,080 症例の 149,790 個の胚盤胞において、染色体数分析を NGS 法で行った結果

しかし 41-42 歳の場合は 23-26% で、得られた胚盤胞のうち 4 個に 1 個しか正常な染色体胚ではない、と言えます。これは形態良好と評価された胚盤胞でも必ずしも拳児につながるわけではなく、その割合は年齢により更に低下することを示しています。検体細胞を複数個採取し解析するため、正常細胞と異常細胞が混在するモザイク状態を示す解析結果になる場合も少なからずあり、廃棄すべきか？移植可能か？については議論の残るところとなっており、発生率は年齢とは関係はないが、施設間や症例間で差が認められると報告されていました。今後臨床成績の集計からガイドラインが作られるのではと思います。また胚の継続的解析が出来るタイムラプスと PGS の結果を組み合わせた研究も多く、ART Labo の技術発達が成績の向上に繋がるため積極的に情報を得て導入する必要性を実感しました。

PGS の臨床成績についてコロラド州の施設から、正常染色体と診断された胚盤胞を移植した場合、男児になる胚盤胞の方が着床する割合が年齢に比例して高くなり、男児または女児になる割合が同数の胚盤胞移植を行っても、38-40 歳では 57.9% が 41-42 歳では 60.2% が男児であったと報告されていました。XY 染色体胚盤胞の方が着床しやすいという興味深い結果で、XX 染色体胚では対になっているもう一つの X 染色体の不活化が胚発達に影響を与えているのが原因との推測でした。ART 関連業者の機器の展示セッションに、ASRM が中心となって胚移植技術向上のために開発した胚移植シミュレーターがあり、生殖医療部門を学び始めた若い医師のトレーニングに学会が力を入れている点も紹介していました。このようなアプローチは日本でも重要で胚移植だけでなく採卵技術や卵胞発育のモニタリングについての教育も必要と思われました。

今回の ASRM 学会参加は、培養液作成工場の施設見学やユタ大学医学部および大学病院の視察や意見交換を兼ねた講演などもありとても有意義なアメリカ滞在となりましたが、帰国の際の飛行機が期待のトラブルで成田着が遅れたため、到着日に広島まで辿り着くことができず、予定通り進まないことも旅の一つと学びました。

岡 親弘 (東京 院長)



本学会で私は、着床に関係した二つの演題を発表しました。一つは、ホルモン補充周期におけるガラス化胚盤胞の融解移植で、D5 移植と D6 移植の着床率・出産率を 39 歳以下、40-42 歳、43 歳以上に分けて比較したものです。いずれも有意差はありませんでしたが、39 歳以下では D5 の方が、43 歳以上では D6 の方が成績が良かったので、年齢が高いと内膜の日付が遅く進む傾向がある可能性があります。2013 年のこの結果から、反復着床障害患者の子宮内膜に対して個別対応しています。もう一つは、2015 年の 1 年間に体外受精を行った多嚢胞卵巣の患者 37 人の検討です。すべて胚盤胞のガラス化保存を行い、24 人はホルモン補充周期の D5 融解移植で継続妊娠し、5 人はホルモン補充周期では繰り返し着床せず、クロミッド 100mg+HMG 数回投与の排卵周期に移植し、すべて継続妊娠に至りました。内膜の質的な因子が着床に関わっている可能性があります。残りの 8 人はこの期間には妊娠しませんでした。平均年齢 40 歳で卵子の質の問題が考えられました。学会はいつものように活気があって有意義でした。

最近のニュースからは、本年 5 月にヒト受精卵の受精後 13 日間の培養に成功したとの発表がありました (Nature <http://dx.doi.org/10.1038/nature17948> (2016))。胚が、母体からの血流が完全でない状態で 12 日目までは正常に生存できるのは驚きであり、今まで不可能であった着床や流産についての研究や、ヒト胚性幹細胞の分化の制御の研究が進むと思われます。ヒト受精卵の体外培養環境が体内と同レベルに達したといえるのと、14 日ルールでは縛れない時代になったと言えます。もう一つ驚いたのは、2016 年 3 月に AlphaGo という AI (人工知能) が、韓国のイ・セドルという囲碁の世界チャンピオンと対戦し 4 勝 1 敗で勝ちました。この AI の特徴は、プログラムされた作業を行うだけでなく、自分の経験から学習していきます。汎用的人工知能の IQ は 1 万ともいわれ驚異の学習能力を持っているので、本当に近い将来に應用を間違えると人間にとって脅威になると考えられますが、医療分野に正しく応用すると最高のメディカルアシスタントになると考えます。

渡邊 華 (広島 ラボ副主任)

私は、タイムラプス胚観察 (TLC) を用いた初期異常分割経過胚の胚盤胞発達と臨床成績について口頭発表を行いました。異常分割経過胚とは、第一分割及び第二分割時に正常な分割を辿らない胚を定義しています。異常分割経過胚の胚盤胞発達率は正常分割経過胚と比較して非常に低いのですが、胚盤胞になれば良好な臨床成績を得られることが分かりました。し

かし、異常分割経過胚の胚盤胞のみを移植した症例がかなり少ないため、今後も検討の必要はあります。フロアからの質問や意見も聞くことができたので、とても緊張しましたが貴重な時間になりました。

他施設の発表やポスターでも、TLC についての演題は多く、胚の分割速度や多核の有無などそれぞれの施設で様々なパラメーターを用いて解析されていました。当院では Vitrolife の PrimoVision を 12 台使用し、前核出現から胚盤胞まで極力インキュベーターを開閉することなく観察を行い、良いものを選ぶのではなく悪いものを排除するという考えで受精卵に優先順位を付けています。前核の見逃しや受精兆候の確認、異常分割の有無やその後の胚盤胞発達の予測など、卵 (胚) を載せておくだけで多くの情報を得ることができるので、私達培養士はその情報をより正確に、素早く判断して最大限有効に活用していかなければいけないと改めて感じました。

TLC 以外にも、当院で今年から始めた Piezo-ICSI や短時間培養後の rescue-ICSI についての演題を中心に聞きました。セッティングの難しさからなかなか普及しない Piezo-ICSI は、実際経験されている方から細かなコツを教えていただき、普段自分達の行っている手技を見直す良い機会となりました。

原田 祐紀 (広島 ラボ)

学会開催中、広島はまだまだ暑い時期でしたが、避暑地である軽井沢はやはり涼しく夜は少し肌寒いくらいの気候でした。

今回私は「通常の ICSI との比較における Piezo-ICSI の有用性について」の発表を行いました。一般的に行われている Conventional ICSI は、卵細胞質を吸引することで細胞膜を穿破し、精子を注入するという操作で行われています。一方、今回発表した Piezo (ピエゾ) ICSI は Piezo ドライブという装置を用いて卵細胞質を吸引することなく細胞膜を穿破して精子を注入するため、卵子へのダメージが少ないと言われていました。これまでは装置の扱いづらさなどから汎用には至っていませんでしたが、近年装置やピペットの改良などによって有用な知見が報告されるようになってきました。そのため、当院でも受精率の更なる向上と変性率の低下を目的に導入して積極的に行っています。今回、学会のワークショップでも Piezo-ICSI に関する講演がありとても参考になりました。成績についても当院と同じような結果が得られていました。

ラボ部門の発表では、当院からも発表を行ったタイムラプスモニタリングシステム (TLC) に関する演題や、当院でも開始した体外受精の短時間媒精と rescue-ICSI についての演題などがあり大変勉強になりました。TLC については演題数も多くかなり普及してきているという印象を受けました。これからも現状に満足せず、学会で学んだ最新の情報を日々の臨床に生かしてより良く改善できるように努力していきたいと思っております。