



# 精子・卵子・胚研究の現状

---

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室  
久慈直昭



# 背景

2004年7月、総合科学技術会議は「生殖補助医療研究」に限定して、ヒト胚の研究目的での新たな作成と利用を認めた。しかし海外には、ヒト**個体発生が可能**であるため、**実験目的での新たな胚作成を認めない国**も存在する。

現在わが国における胚研究を規制する指針は日本産科婦人科学会会告と、クローン規制法のみである。

ここでは今後のわが国の**新しい研究の枠組み**を構築するための基礎資料として、下記を考察した。

- 1) 生殖補助医療における研究の必要性
- 2) わが国の精子・卵子・胚に関する研究の調査報告と海外の動向
- 3) 新たな受精をおこしうる精子・卵子は今後増えるか？
- 4) 生殖補助技術の技術水準維持に必要な「新たな受精」



# 研究目的での胚作成に関する議論 (Warnock委員会、1984)

- (前提)
1. 研究目的での胚作成禁止により医学の発展が妨げられる
  2. 偶発的に利用可能となった胚だけでは不可能な研究が存在

## (慎重意見)

1. 余剰胚の利用と、研究目的で作成された胚は倫理的に異なる
2. ヒト胚の倫理的位置に適合しない
3. 有効性のない研究にも多くの胚が作成されるおそれ

## (推進意見)

1. 「移植しない」と決めた胚に発生の可能性は(もともと) ない
2. 認めないと研究範囲が抑制され、ある分野では事実上研究不能  
(たとえば受精過程の研究)
3. 廃棄余剰胚は(良好な胚は移植されるので) 研究材料として不適
4. 卵子凍結・自然周期などの技術が進むと廃棄余剰胚は減少



# 1. 新たな胚形成が必要な理由 (生殖補助医療研究)

---

- 1) ヒト精子・卵子の構造、受精過程が動物と異なるため、動物での代用が難しい。
- 2) 精子・卵子の機能は「受精して胚を形成すること」であるため、最終的に受精して胚発生することでは正常機能と証明できない。



# 1) 精子・卵子の構造、受精過程は ヒトと動物で大きく異なる

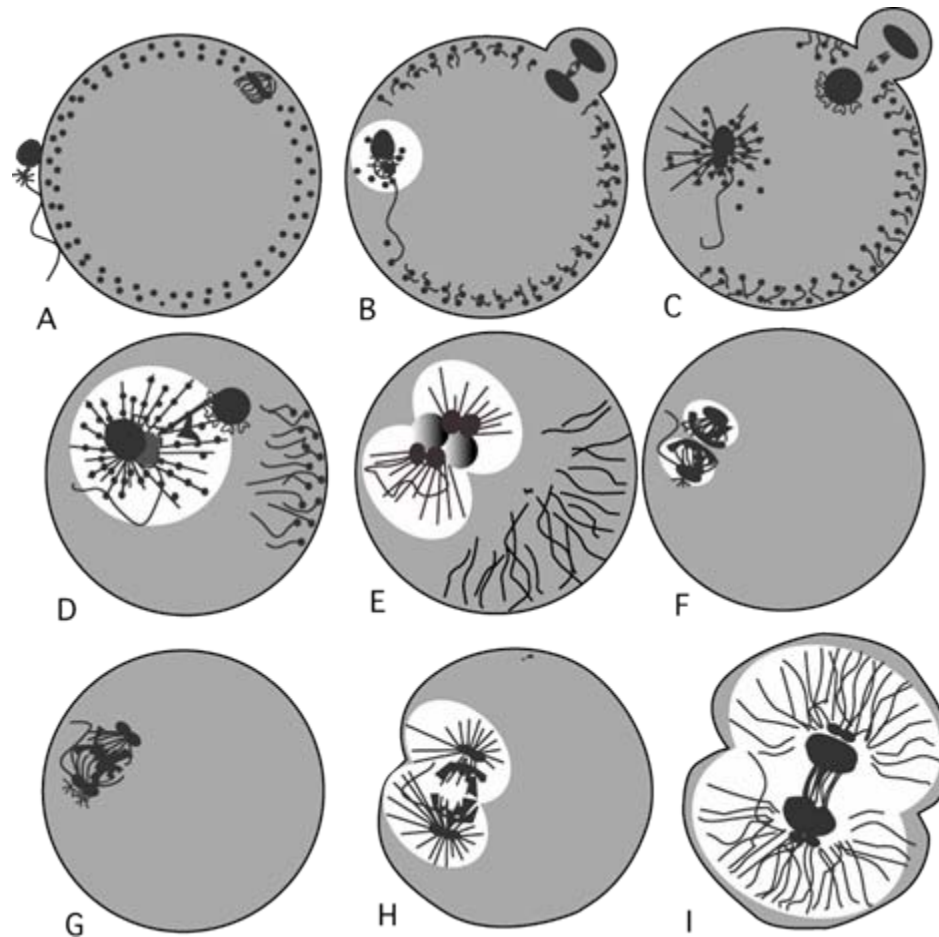
(構造の違いの例とその臨床的意義)

1. ウシ精子核タンパク・プロタミンは1種、ヒトは2種  
(ヒトでは2種のプロタミンの構成比が不妊に関係)
2. マウス精子の先体は大、ヒトのそれは小  
(マウスでは先体内酵素がICSI後受精卵発生に悪影響)
3. マウス卵とヒト卵の細胞膜構築の違い  
(マウスでは顕微授精が難しい；卵子が壊れやすい)

(受精過程の相違とその臨床的意義)

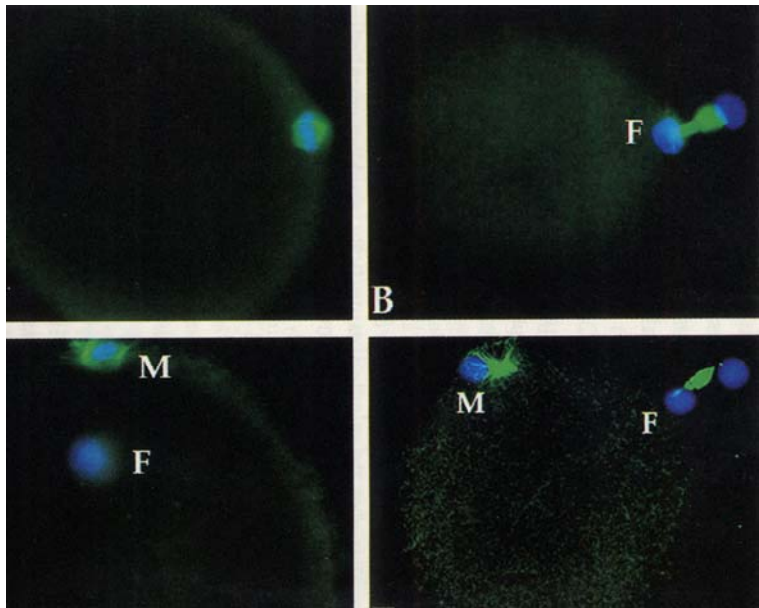
1. マウス卵子の多精子受精拒否は透明帯、ヒトでは細胞膜  
(ヒトでは囲卵腔に複数精子をいれても多精子受精は起きない)
2. **マウス受精卵の中心体は卵子由来、ヒトでは精子由来**  
(マウスでは有効な乾燥精子が、ヒトでは妊孕性を持たない)

# ヒト精子中心体と受精

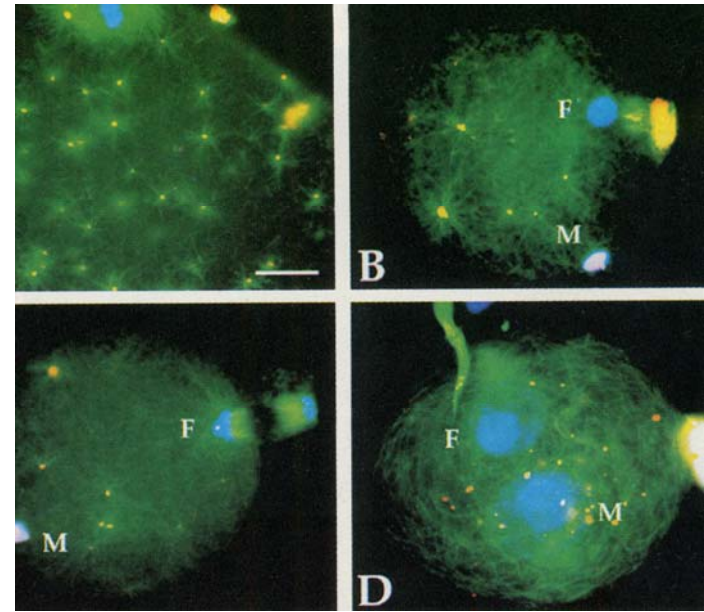


(Schatten, Dev Biol 1994より)

# 受精過程における中心体と微小管



ヒト



マウス

(Schatten, Dev Biol 1994)



## 2) 精子・卵子は受精・胚発生することで はじめて正常機能をもつと証明

精子・卵子研究と疾病に対する薬物の研究の違い

精子・卵子研究

→ 治療は個体を発生することであるため、残りの（解明されていない）全ての段階が正常に作動することが必要

例；顕微授精

（「精子の侵入」のみ；あとは児の発生で検証が必要）

成体への薬物投与による治療

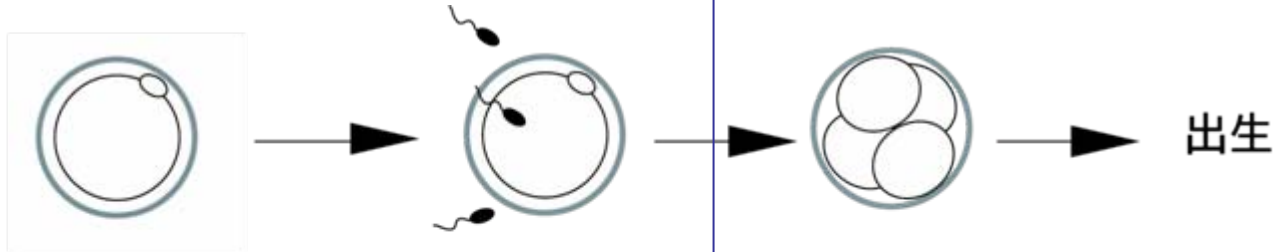
→ 異常となっている疾病の一段階が理解でき、そこを正常化できればよい

例；月経困難症への鎮痛剤投与；痛みがなくなればよい  
避妊薬の開発

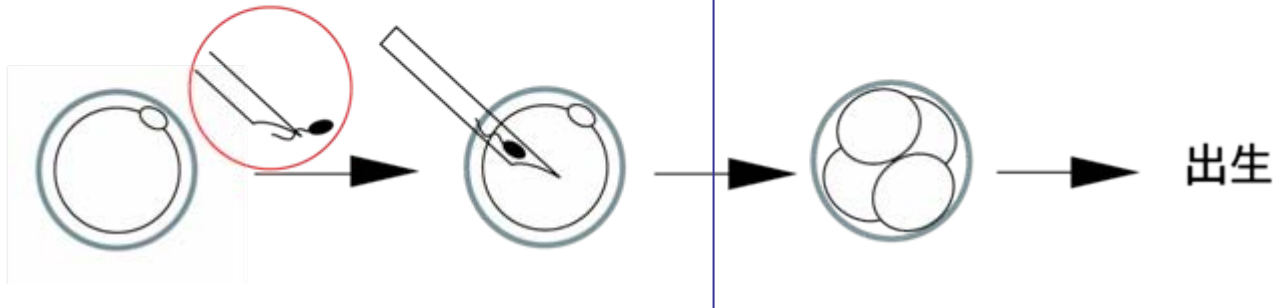
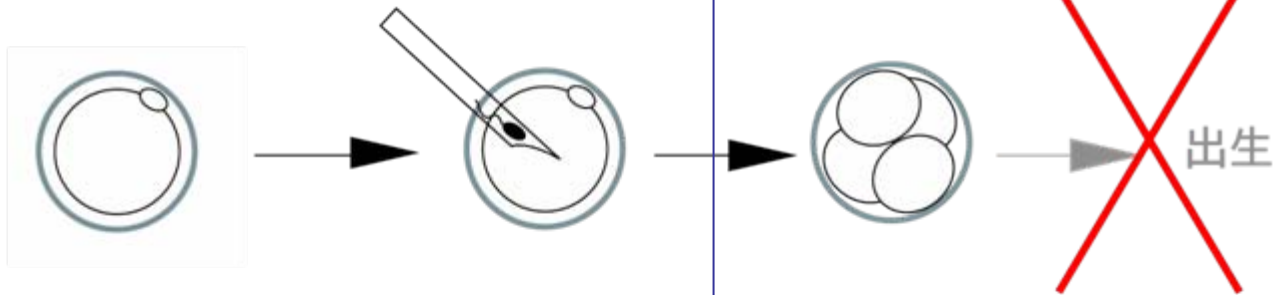


# 例；顕微授精法の成功

(体外受精)



(顕微授精)



(この部分は説明されないまま)



# 新たな胚形成が必要な研究の例

- 1) 精子・卵子の受精機能の判定  
(円形精子細胞・後期精子細胞の顕微授精)
- 2) 精子・卵子の体外での形成  
(未熟卵の体外培養とその後の受精)
- 3) 精子・卵子の機能改善  
(卵子の人工的活性化)
- 4) 精子・卵子の凍結保存  
(未婚悪性腫瘍女性患者、卵子凍結保存後の顕微授精・  
および染色体検査)
- 5) 受精機構の研究  
(精子・卵子の接着機構に関与する分子)  
(精子核膨化機構)



## 2. 精子・卵子・胚に関する研究の調査

---

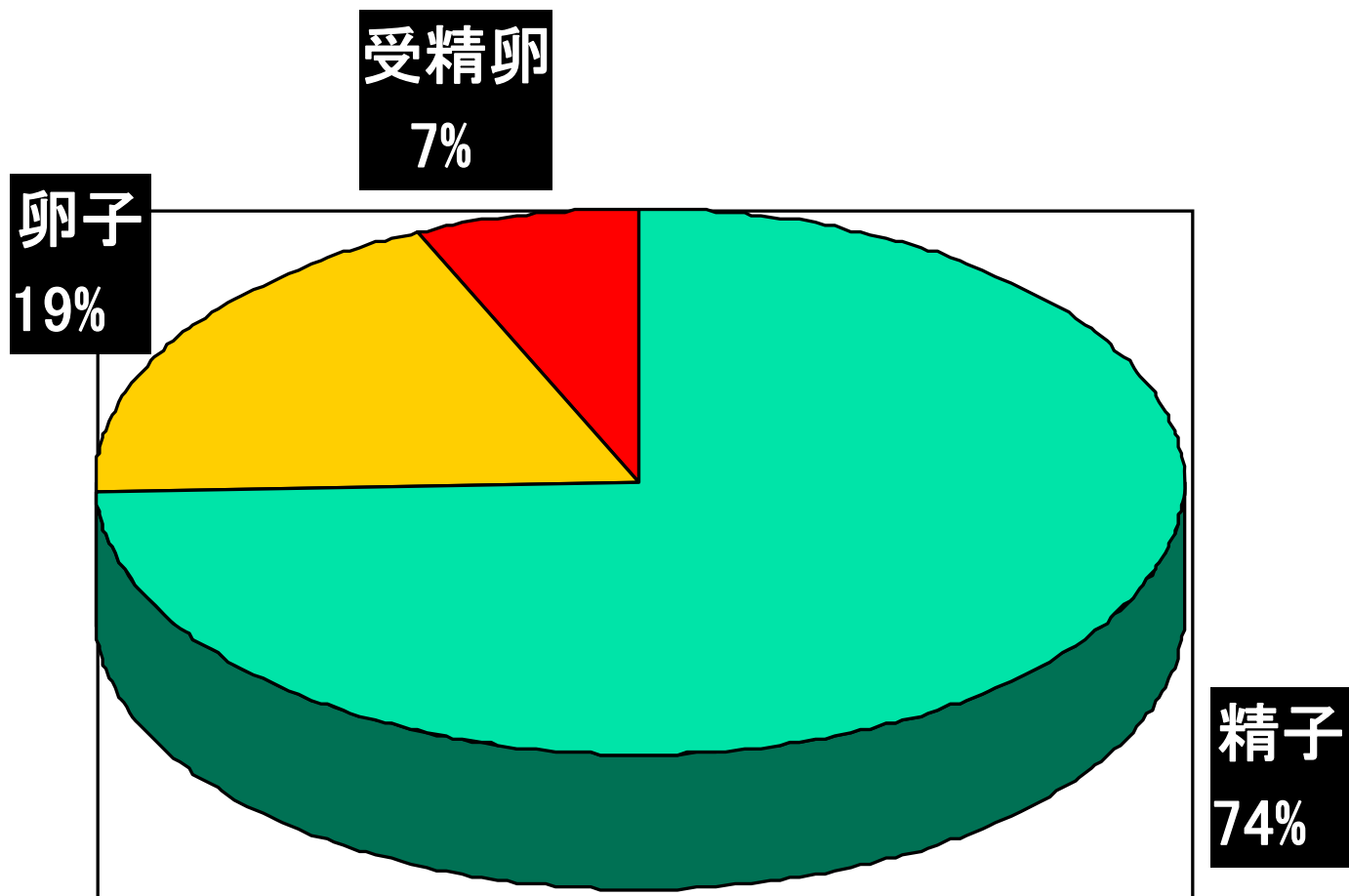
対象；わが国において行われたヒト精子・卵子・胚に関する  
と考えられる研究（総数310件）

2000年から2004年末まで

医学中央雑誌より抽出

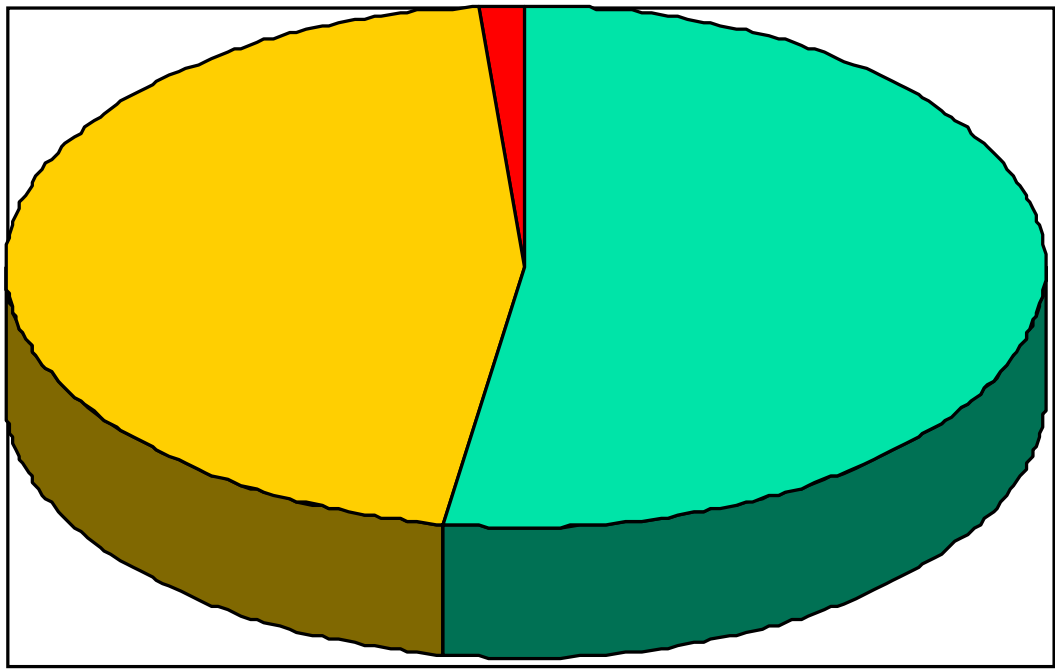
- 1) あらたにヒト受精卵を作成するか
- 2) 夫婦間の精子・卵子の受精か
- 3) その後の個体発生が可能か
- 4) 研究が行われた医療機関  
等について検討

# あつかったヒト細胞の種類



# 研究の種類

観察のみ  
1%

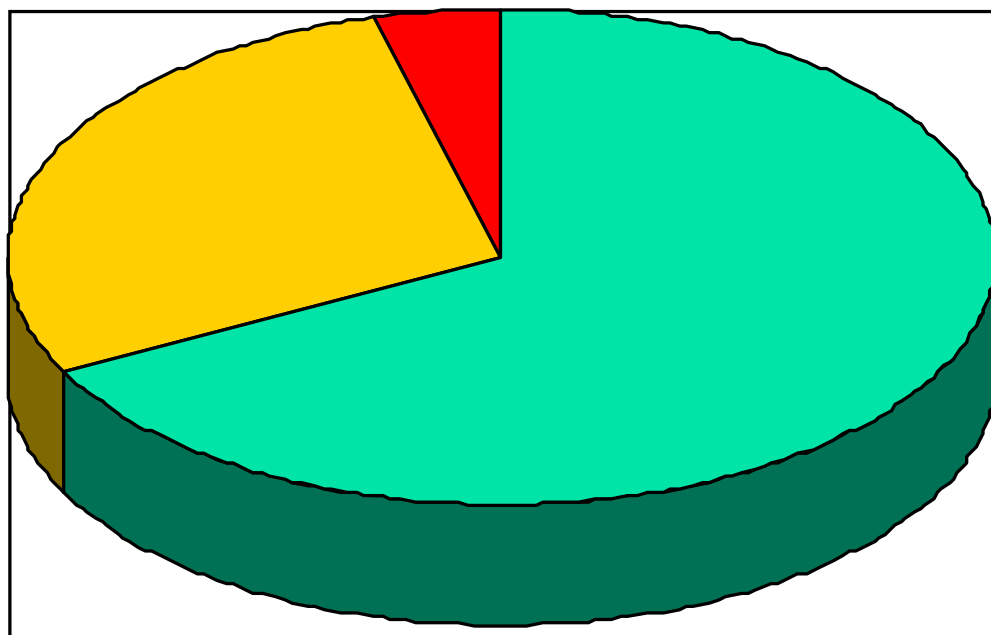


死滅後実験  
46%

妊孕性持ったまま実験  
53%

# 研究実施施設

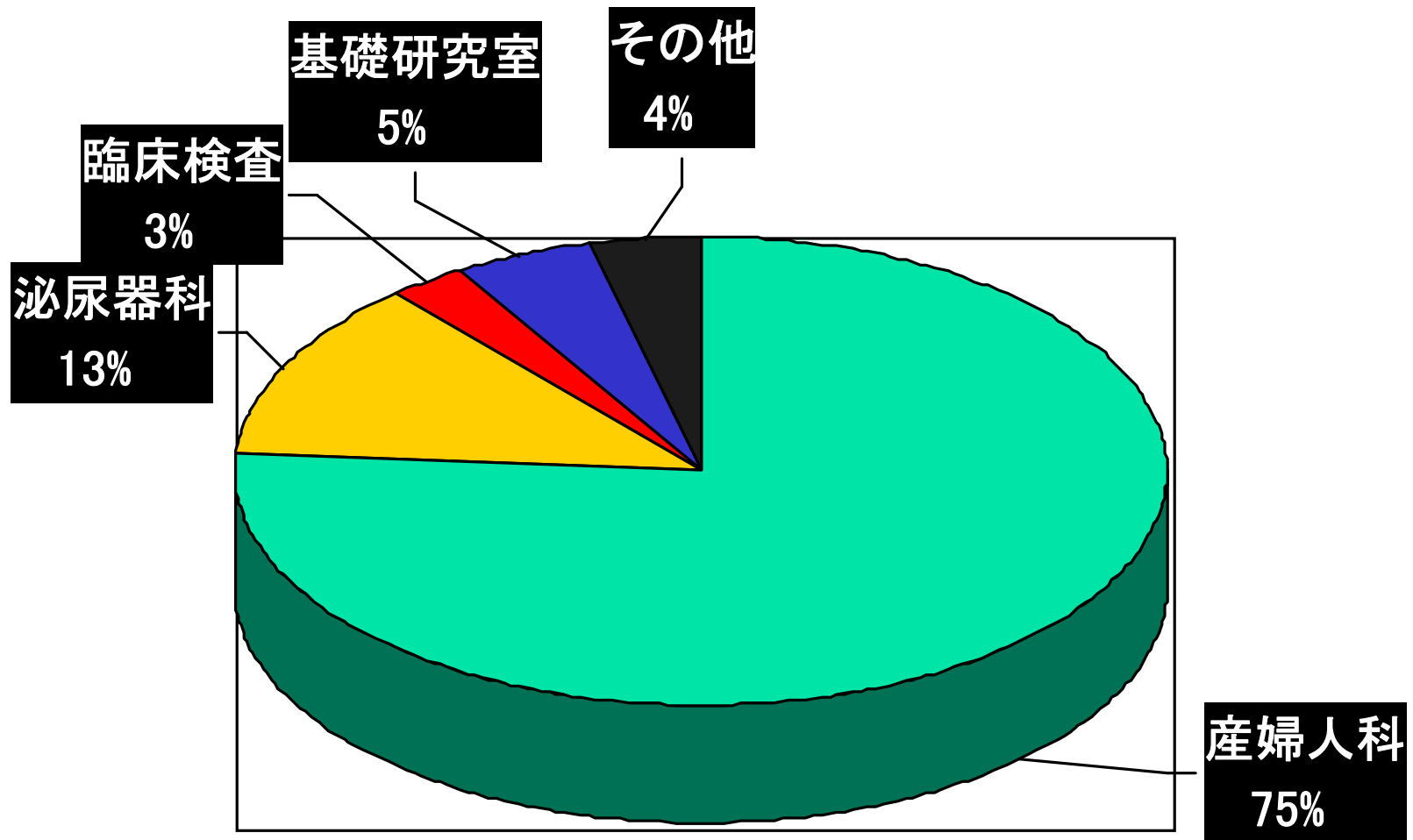
病医院  
単独  
28%



その他  
4%

大学・  
研究所  
68%

# 主たる研究科

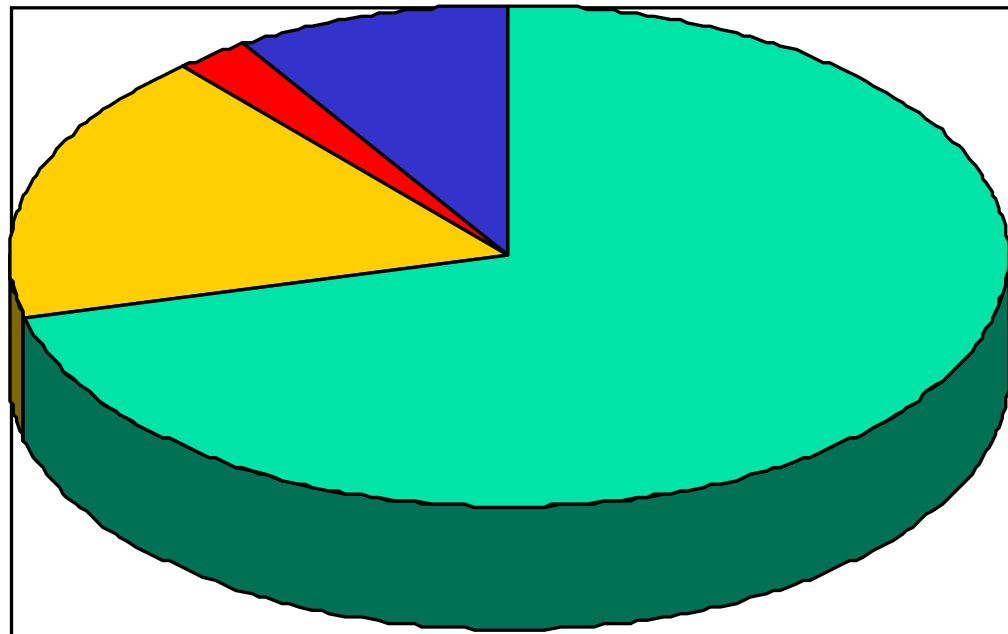


# あらたな受精（胚作成）

夫婦間以外  
3%

ヒト-動物  
9%

夫婦間  
17%



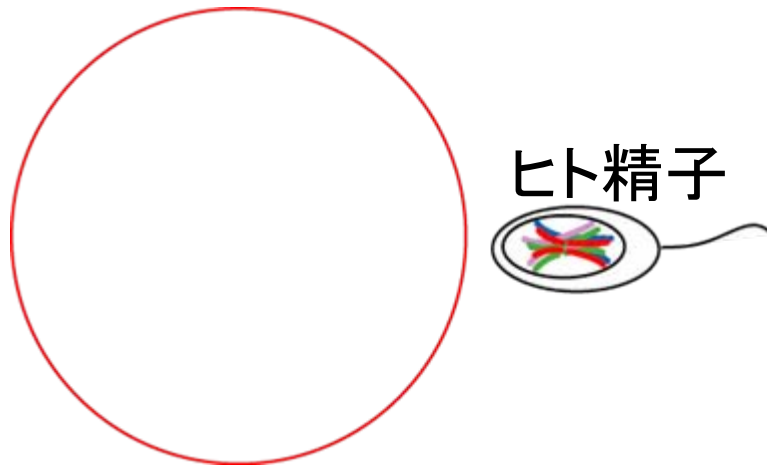
なし  
71%



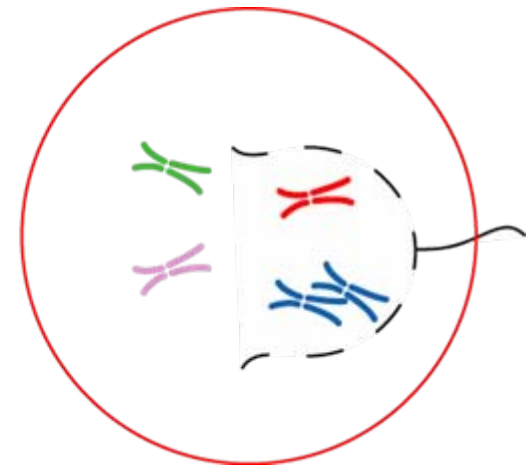
# ヒトと動物配偶子の受精と研究

ヒト動物交雑胚；ヒト生殖細胞と動物生殖細胞を受精させて作成する胚  
(例；ヒト精子とハムスター卵子：精子染色体検査に使用)

(ヒトと動物の雑種個体に成長する可能性あり、着床行為はクローン規制法により規制されている)

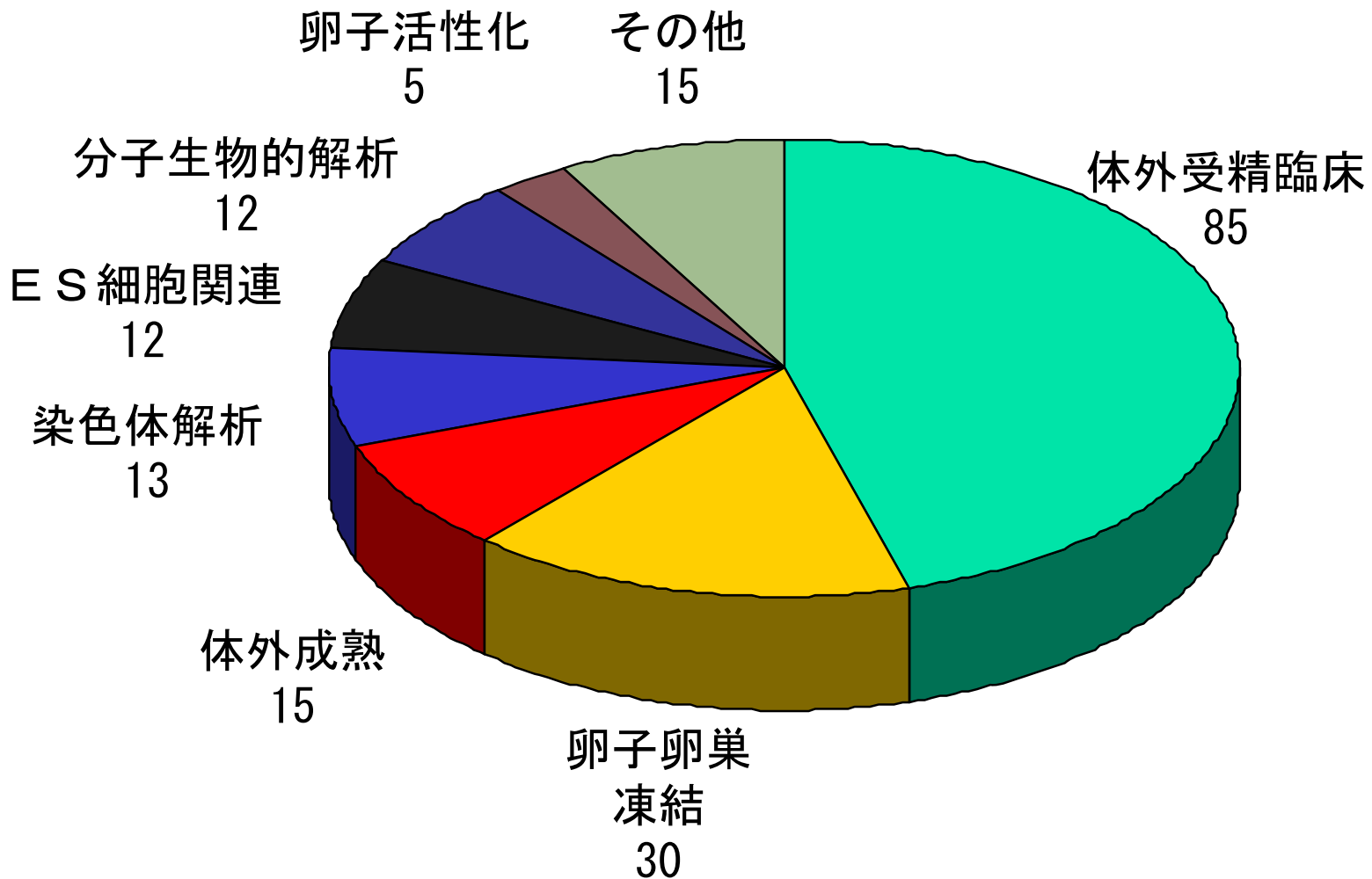


ハムスター卵



(青の染色体が2本  
あることがわかる)

# 世界の卵子研究 (2005年以降の英文文献)





# 結果

---

1. 研究の多くは精子等を直接固定・解析するもので、受精卵を使用したものは不妊治療そのものの工夫、または廃棄予定胚を用いたもののみであった。
2. 精子と卵子を用いて新たに受精をおこすものは、受精過程、又は新しい治療のための研究として必要なものと考えられる。非常に新しい技術の場合、移植を前提としない約束で夫婦間の受精をおこすものも見られた。
4. 動物配偶子との融合（受精？）を要する実験も見られた。
5. 研究を施行する医療機関は研究機関を含まないものもあり、倫理委員会設置の便宜をはかるなどを考慮すべきである。



### 3. 研究に供される卵子が増加する可能性

---

(予想される提供者)

#### 精子

1. 無償ボランティア男性
2. 配偶者間人工授精, 体外受精を受ける男性
3. 精巣疾患で治療(化学療法, 手術)を受ける男性
4. 精巣性女性化症候群の例

#### 卵子

1. 体外受精(含む顕微授精)を受ける女性
2. (卵巣嚢腫などで) 卵巣手術を受ける女性
3. 中絶胎児
4. 卵子・卵巣凍結を希望した女性



# 卵子、胚および卵巣凍結の現状

## 1) 未成熟卵子凍結

妊娠・出産例は1例のみ

緩慢凍結・急速融解で成功。ガラス化法も検討中

## 2) 成熟卵子凍結

妊娠・出産例は約100例と少ないが、急速に増加

緩慢凍結・急速融解からガラス化法に移行

## 3) 胚凍結

パートナーが決まっている場合に適応

胚あたりの着床率10-20%、臨床技術として確立

## 4) 卵巣凍結

自家正所性移植により1例出産、多数の卵子保存に期待

凍結融解法（緩慢凍結・急速融解）はほぼ確立；

臨床応用可能（？）



# 卵子凍結保存

---

## 従来の凍結法の問題点

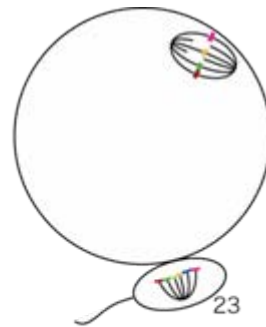
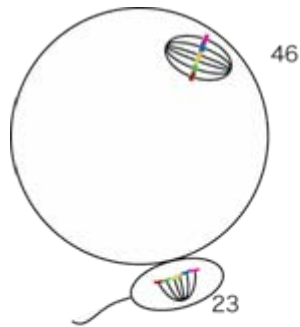
- 1) 卵子は微細な刺激に反応して受精できなくなる  
→活性化による受精障害

## 顕微授精による受精率の改善

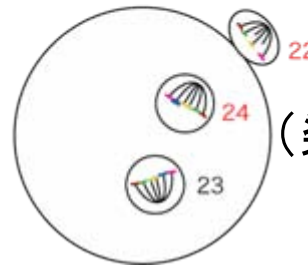
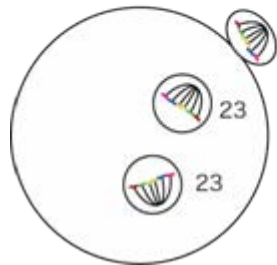
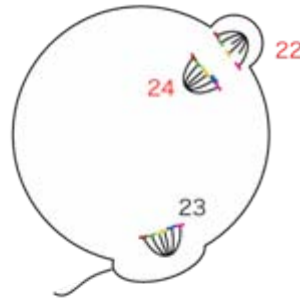
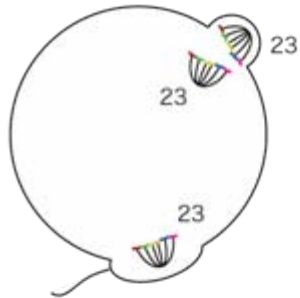
- 2) 卵子の染色体は従来の凍結法では正しく分裂しなくなる  
→染色体異常による発生停止

新しい凍結法（ガラス化法）による染色体分裂の正常化

# 卵子凍結による染色体異常発生



(紡錘糸の異常)

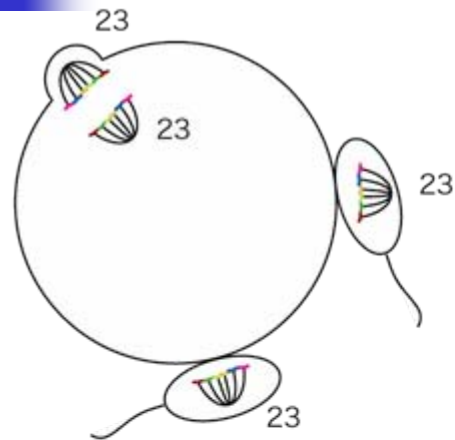


(染色体、一本過剰)

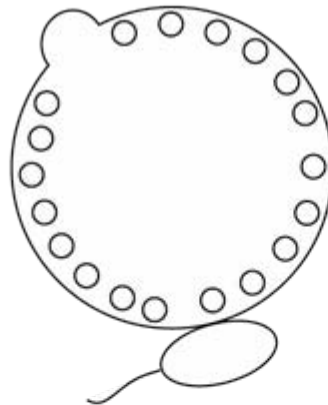
(正常)

(染色体異常)

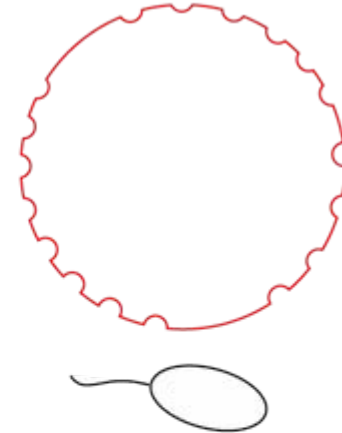
# 凍結による卵子の活性化と顕微授精



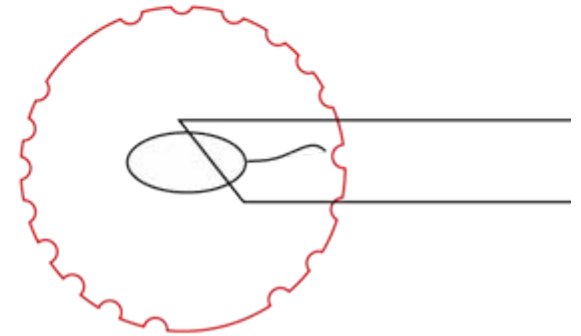
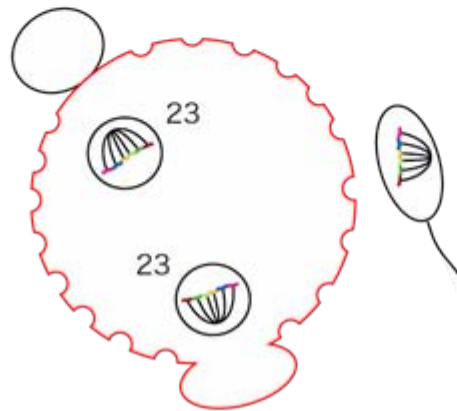
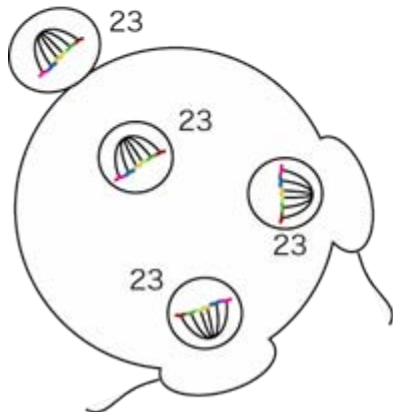
多精子受精



多精子受精防止  
活性化による



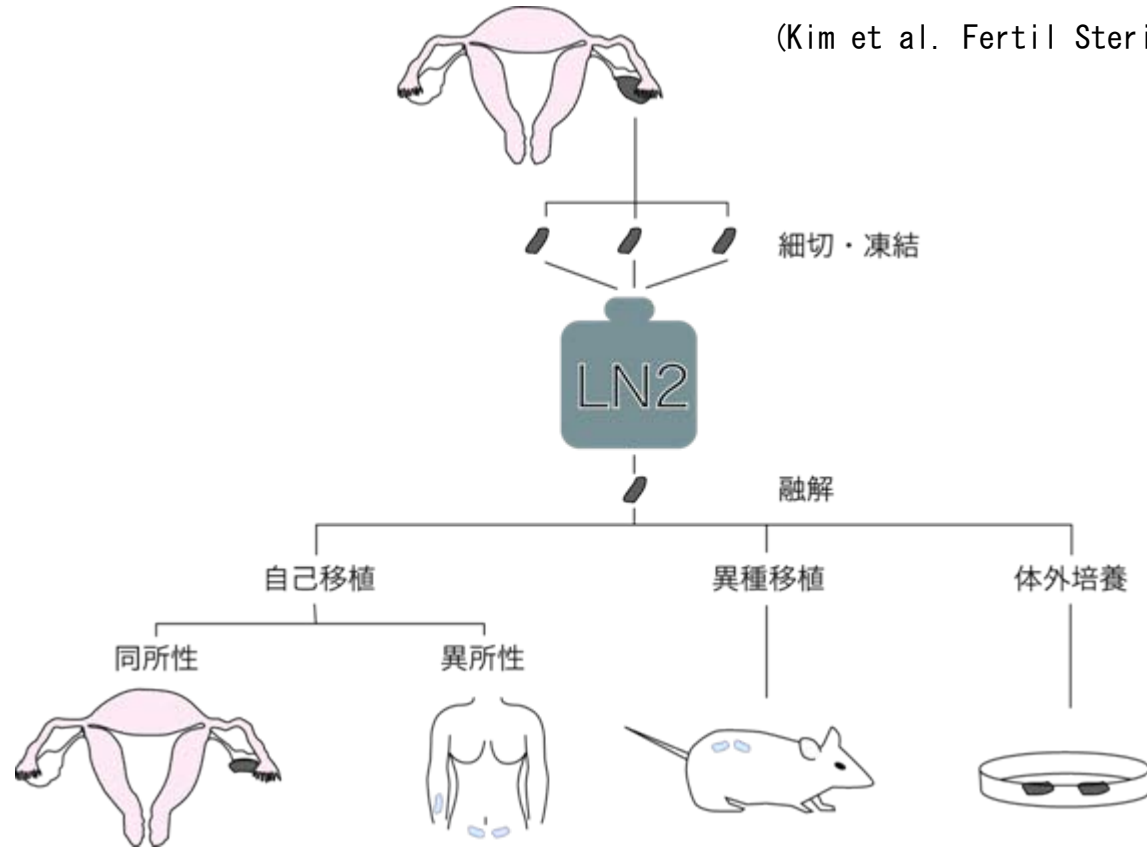
病的活性化による受精障害と  
顕微授精による治療





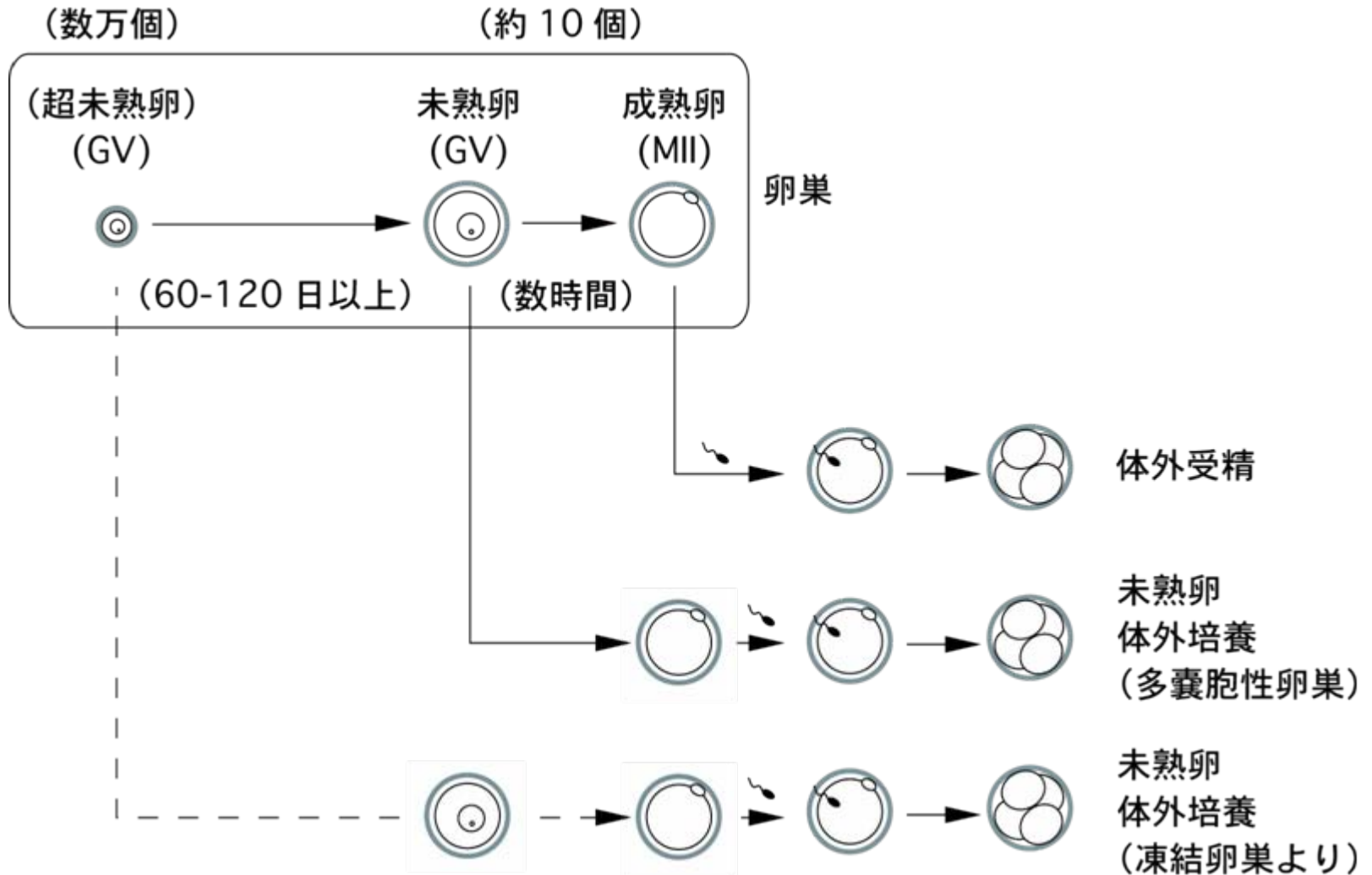
# 卵巣凍結保存の現状

(Kim et al. Fertil Steril 2001より改変)



問題点 ;	癌細胞移植	癌細胞移植	感染	(特になし)
成功例 ;	(1例?)	(受精・胚形成)	(なし)	(なし)

# 卵巢凍結と未熟卵体外培養





# 凍結卵子・卵巣増加の可能性

---

卵子凍結の効率は確実に改善

卵巣凍結も確率は低いが挙児可能？

(マウスで原始卵胞を体外培養した卵子から産仔)



- 1) 卵子・卵巣凍結を求める女性は増える可能性
- 2) 効率改善・安全性確認のための研究を推進する必要



## 4. 生殖補助医療と生殖補助医療研究

---

### 生殖補助医療

子宮への胚移植を前提として夫精子と妻卵子を受精させる医療(不妊症治療)

### 生殖補助医療研究

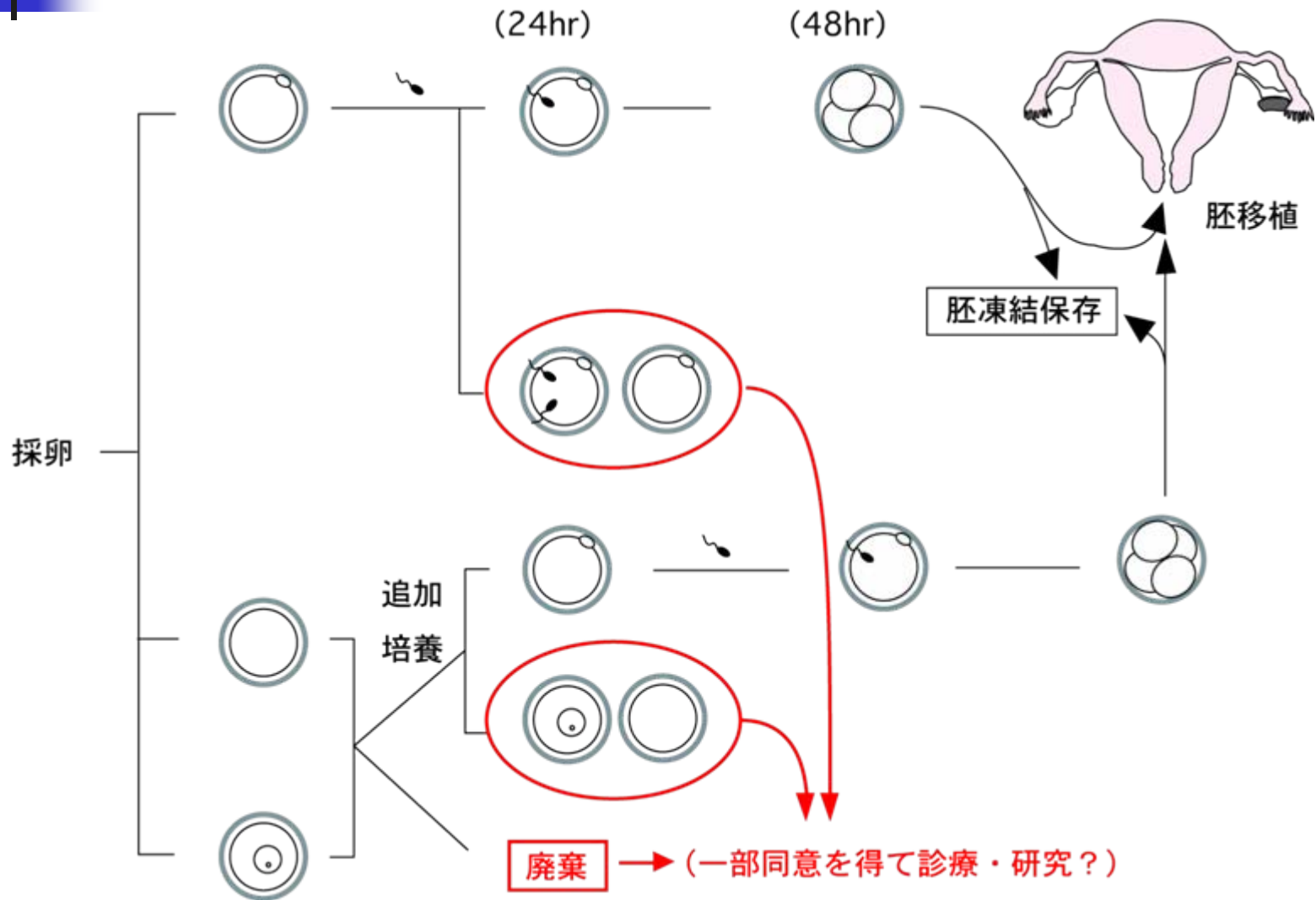
通常女性の体内に受精卵を戻さない前提で、ヒト精子・卵子・胚の提供をうけて行う研究

### 生殖補助技術

ヒトの精子・卵子を体外で受精させ、体外培養して胎児になりうる胚を作成する科学技術

但し、生殖補助医療からも、発生しない卵子・胚や、凍結余剰胚など、研究に使用できる卵子・胚が発生する

# 生殖補助医療で発生する卵子・受精卵



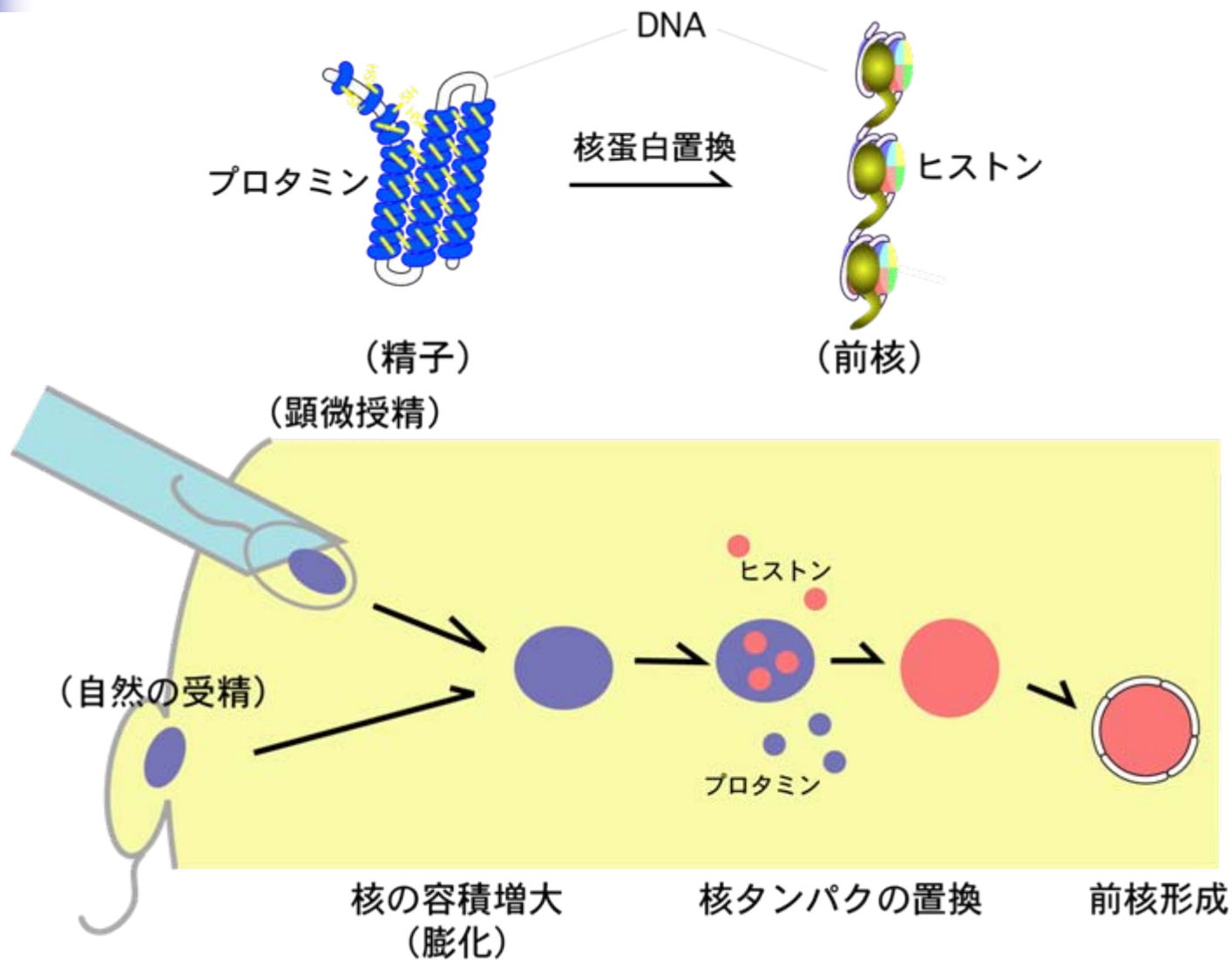


# 生殖補助技術に由来する精子・卵子・受精卵

---

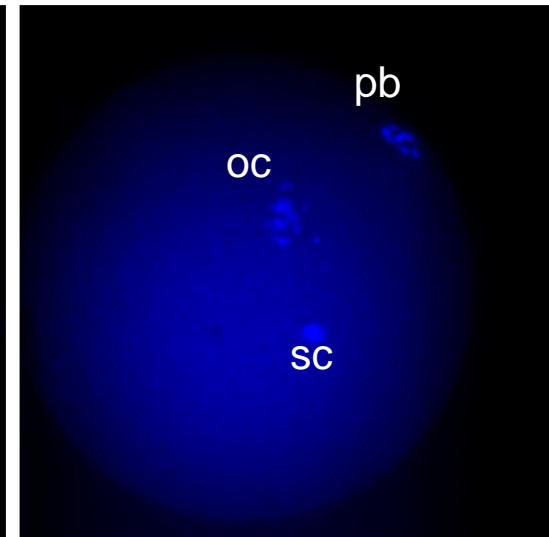
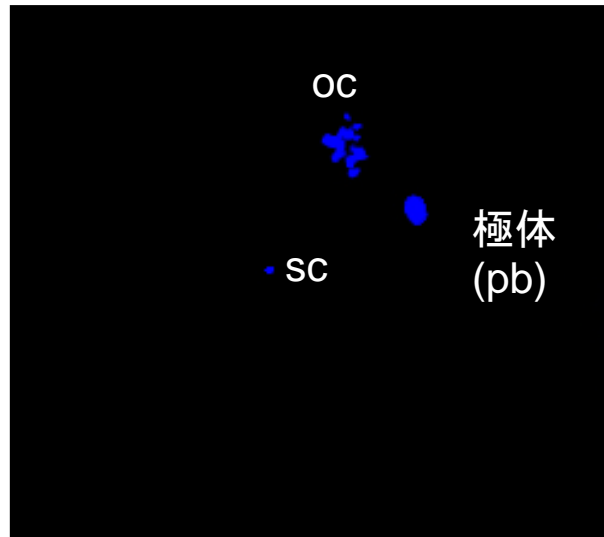
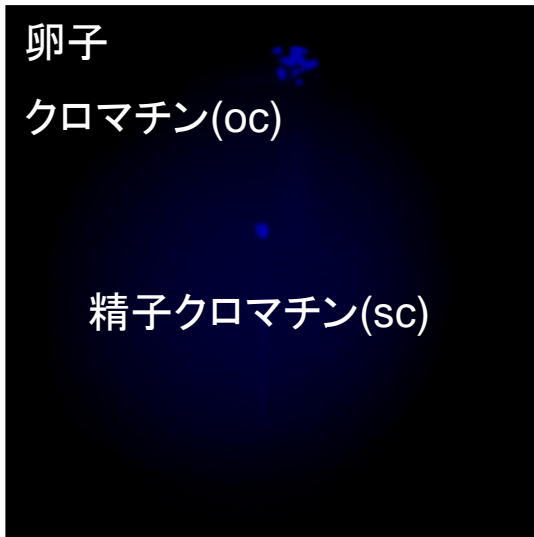
1. 不妊治療を目的（生殖補助医療；移植を前提）
  - 1) 移植
  - 2) 凍結保存（移植、研究）
  - 3) 廃棄（非受精・異常受精）  
（研究、不妊原因の検査、トレーニング等）
  - 4) （当該夫婦間の受精障害克服のための研究）
  
2. 生殖補助医療研究目的での使用・新たな受精  
（移植を前提としない）

# 精子核膨化・核タンパク置換

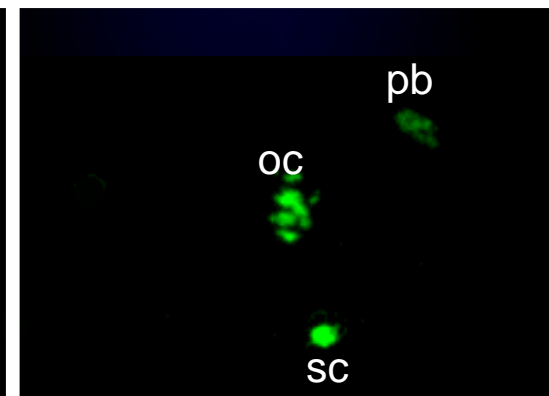
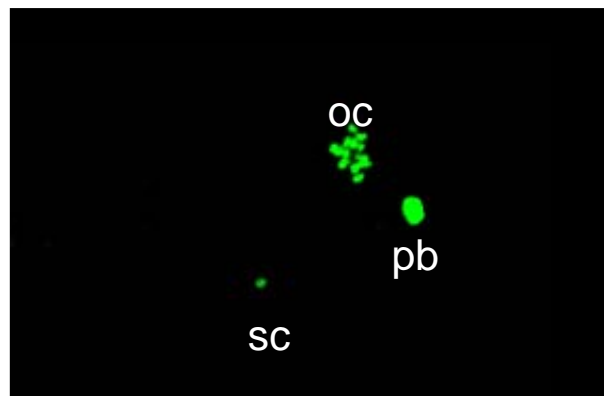
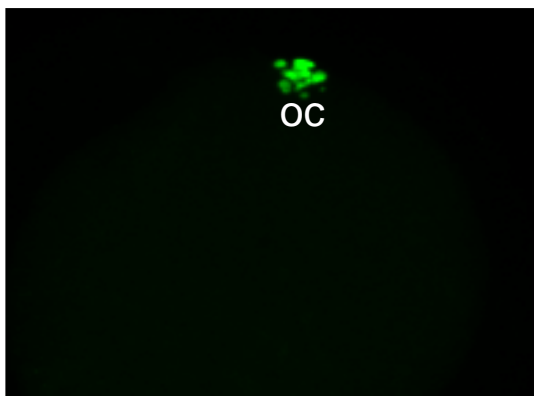


# ヒト非受精卵の膨化と核タンパク置換

D  
N  
A



O  
S  
H  
1



当該夫婦のための検査？研究？





# まとめ

---

1. 新たな胚の作成を必要とする研究は、ヒトと動物の相違、発生過程のほとんどが解明されていないことから、生殖補助医療の治療効果改善のために必要である。
2. 過去5年間わが国で行われた生殖補助医療のための研究は、精子・卵子・受精卵を単独で研究するものが多く、新たな胚を作成するものはそのほとんどが夫婦の精子・卵子を用いて治療を進めるために用いられていた。
3. 凍結保存法の進歩により研究へ提供される卵子・卵巣は今後増加する可能性がある。
4. 不妊治療目的で採卵された卵子の一部（発生しないことが確認された卵子・胚）は研究の他、患者の不妊原因解明のために検査されたり、患者の同意を得て教育にも使用されている。