

研究種目： 基盤研究(C)  
研究期間： 2007～2009  
課題番号： 19591888  
研究課題名（和文） 精子星状体機能不全に対する治療法の開発  
研究課題名（英文） Development of medical treatment for sperm centrosomal dysfunction  
研究代表者  
村上 節 (MURAKAMI TAKASHI)  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号： 20240666

## 研究成果の概要（和文）：

男性因子に対する顕微授精（ICSI）が普及し、難治性不妊症への福音となる一方で、ICSI 反復不成功症例が問題となってきている。この中には、精子星状体の形成不全を呈する精子中心体機能不全という病態が存在することが示唆される。この病態を克服するために、カルシウムイオノフォアによる活性化処理が、有用な可能性がある。また、精子中片部形態を高倍率で観察することにより、精子星状体形成良好な精子を選別できる可能性がある。

## 研究成果の概要（英文）：

Fertilization arrest after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) was observed in fertilization failure eggs at various stages of fertilization. Failures to complete fertilization following ICSI have shown that some cases are associated with sperm centrosomal dysfunction. Artificial oocyte activation by exposure to a calcium ionophore may escape the fertilization failure. Selecting sperm on the basis of midpiece morphology with the high magnification microscopy may improve the sperm aster formation rates. The injection of selected sperm bearing morphologically normal midpieces may contribute to improved expression of sperm centrosomal function, providing a positive effect on fertilization after ICSI.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 外科臨床医学・産婦人科学

キーワード：精子中心体機能 精子星状体 カルシウムイオノフォア ICSI IMSI

## 1. 研究開始当初の背景

近年の生殖医療補助技術（Assisted reproductive technology; ART）の進歩に伴い、男性因子に対する顕微授精法（Intracytoplasmic sperm injection; ICSI）は、難治性不妊症への福音として普及してきた。しかしその一方で、ICSIを行っても受精過程で発育が停止してしまう ICSI 反復不成功症例が存在し、その効果的な治療法が未だ見出せないことが大きな問題となってきた。

ICSI 反復不成功症例を減少させるためには、ひとつずつ着実に原因を解明し、それに応じて対応策を講じていく努力が必要である。

現在のところ、ICSI 反復不成功症例の原因の多くは不明だが、その一部には、精子星状体が正常に形成されない精子中心体機能不全という病態が存在することが示唆される。

## 2. 研究の目的

本研究の目指すところは、ICSI 反復不成功症例に対する原因を解明し、成功に導く新規の治療法を求めることにある。

その中でもとくに、精子星状体機能不全を呈する精子中心体機能不全の症例に対する治療的手段を講じることを試みた。

## 3. 研究の方法

①ウシ卵子細胞質内精子注入法により、ICSI 反復不成功症例における精子星状体形成率を評価した。

②精子中心体機能不全に対するカルシ

ウムイオノフォアによる活性化処理効果を検討した。

③ヒト精子の形態学的選別によるウシ卵子に対する IMSI（Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection）法の精子星状体形成率を比較した。

## 4. 研究成果

①ウシ卵子細胞質内に精子を注入し6時間後に固定して、これを免疫蛍光染色法により精子星状体形成率を確認したところ、妊孕性の確認されている精子によるコントロール群では69.6% (39/56)であったのに対し、ICSI 反復不成功精子群では48.5% (16/33)に過ぎず、ICSI 反復不成功精子において精子星状体形成率が有意に低率であった。以上より、ICSI 反復不成功例の精子では精子星状体機能不全の病態が存在することが示唆された。

②ICSI 反復不成功例の精子を用いて ICSI 後カルシウムイオノフォアによる活性化処理を施したところ、4細胞期胚までの発生率は向上した。卵の活性化が、直接精子星状体の形成を促進するわけではないものの、カルシウムイオノフォアを用いた活性化処理により、精子中心体の機能を補完する可能性が示された。

③IMSI による精子中片部の形態を評価し、ウシ卵子細胞質内精子注入法による精子星状体形成率を検討したところ、精子中片部に形態異常を伴う奇形精子では、精子星状体形成率が低下しており、精子中心

体機能の低下が認められた。すなわち精子中片部形態良好な精子は、精子中心体機能良好精子であると判定できる可能性が示された。

以上より、以下の点が明らかになったと言える。すなわち、①精子中心体機能不全という病態が、ICSI 反復不成功症例中に存在する。②この精子中心体機能不全は、高倍率による精子中片部の形態評価により、診断できる可能性がある。③また、精子中心体機能不全に対する治療法として、カルシウムイオンフォアなどによる卵子活性化処理が有効である可能性がある。

これらの成果は、ICSI 反復不成功症例に対する新しいアプローチの方向性を示すものと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

① Terada Y. Functional analyses of the sperm centrosome in human reproduction: implications for assisted reproductive technique. Soc Reprod Fertil Suppl 63; 507-513; 2007 (査読あり)

[学会発表] (計 2 件)

① 長谷川久隆・寺田幸弘・宇賀神智久・高橋藍子・早坂真一・立花真仁・結城広光・村上 節・八重樫 伸生・岡村 州博、ICSIの新たな戦略-IMSIによる形態学的に正常な中片部を持つ精子の選別-、第49回日本哺乳動物卵子学会、2008年5月17日、名古屋国際会議場

② 宇賀神智久・寺田幸弘・長谷川久隆・高橋藍子・結城広光・村上 節・八重樫 伸生・岡村 州博、精子中心体機能発現異常-、第39回精子研究会、2007年12月1日、仙台

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

村上 節 (MURAKAMI TAKASHI)  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号：20240666

##### (2) 研究分担者

寺田 幸弘 (TERADA YUKIHIRO)  
東北大学・病院・准教授  
研究者番号：10260431

結城 広光 (YUKI HIROMITSU)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：60302121

高橋 藍子 (TAKAHASHI AIKO)  
東北大学・病院・技能補佐員  
研究者番号：30436125

喜多 伸幸 (KITA NOBUYUKI)  
滋賀医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：20273419

清水 良彦 (SHIMIZU YOSHIHIKO)  
滋賀医科大学・医学部・助教  
研究者番号：50422887

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：