

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16809

研究課題名（和文）卵子中の脂肪滴を管理することで、胚発生や出生後の発育までも変化させうる

研究課題名（英文）It could improve embryonic development and postnatal development by managing the lipid droplets in eggs.

研究代表者

辰巳 嵩征（TATSUMI, TAKAYUKI）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：30846035

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠から授乳までの期間にオメガ3脂肪酸を摂取することで、鶏卵やピーナッツへの食物アレルギーの発症リスク比を低下させる可能性が報告されている。筆者らはマウスに超短期間の高脂肪食を負荷することで、血液・卵胞液中の脂肪酸がギャップ結合を通じて卵子内部の脂肪滴を増加させることを報告したが、これらは直前の食事の成分が今まで考えられていたよりも早く、より大きく卵子そのものに反映されることを意味した。卵子を取り巻く環境という観点からも、直近の食事に含まれる脂肪酸が卵そのものに影響を与える可能性を考慮し、妊娠前からのオメガ3脂肪酸の摂取も有効な可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不妊治療において、妊娠性を少しでも改善させる方法が求められている。妊娠から授乳までの期間にオメガ3脂肪酸を摂取することで、鶏卵やピーナッツへの食物アレルギーの発症リスク比を低下させる可能性が報告されている。筆者らはマウスに超短期間の高脂肪食を負荷することで、血液・卵胞液中の脂肪酸がギャップ結合を通じて卵子内部の脂肪滴を増加させることを報告した。これらは直前の食事の成分が今まで考えられていたよりも早く、より大きく卵子そのものに反映されることを意味している。直近の食事に含まれる脂肪酸が卵そのものに影響を与える可能性を考慮し、妊娠前からのオメガ3脂肪酸の摂取も有効な可能性がある。

研究成果の概要（英文）：It has been reported that omega-3 fatty acid intake during the period from pregnancy to lactation may reduce the risk ratio of developing food allergies to chicken eggs and peanuts. We reported that by feeding mice with a high-fat diet for an extremely short period of time, fatty acids in the blood and follicular fluid increase the number of lipid droplets inside the egg through gap junctions. This means that the components are reflected in the eggs themselves more quickly and to a greater extent than previously thought. From the perspective of the environment surrounding eggs, taking into account the possibility that fatty acids in recent meals may affect the eggs themselves, consuming omega-3 fatty acids before pregnancy may also be effective.

研究分野：生殖医療

キーワード：受精卵 脂肪酸

1. 研究開始当初の背景

体外受精において卵子を取り巻く環境は生体内と異なり、培養液中で初期胚が発生するため、培養液は胚発生およびその後の発育に大きく関わる因子となる。

脂肪滴はヒトやマウスの卵細胞質に含まれているが、胚発生においてどのような役割をしているかはわかっていなかった。卵内部の脂肪滴を、我々が開発した特殊な遠心法を用いることで除去することにより、脂肪滴は今まで考えられていたように卵巣の中で卵子の発育とともに徐々に卵子内部に貯め込まれていくのではなく、周囲の環境と絶えずその成分内容を交換していることが明らかになった(Aizawa, 2019)。また卵内部の脂肪滴を遠心法にて除去すると、その後発生を通じて新規の小さい脂肪滴が大量に合成されることがわかった。これら新規の脂肪滴は脂肪酸を含まない培地でも同様に合成されることから、脂肪滴は胚発生において卵子内部の余剰分のエネルギー貯蔵庫の機能だけではない、おそらくは卵内部の homeostasis を保つような役割があることが推測されていた。

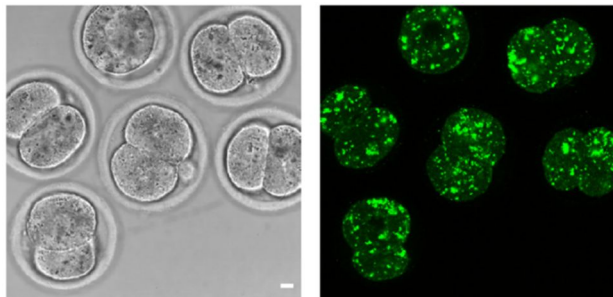


図. マウス卵では同じ卵巣からとれた卵子でも脂肪滴の量や分布は不均一である (右図 BODIPY により脂肪滴が染色)

2. 研究の目的

我々はこれまでの研究からマウス卵内部の脂肪滴は初期胚発生に必要であることを見出したが、卵内部の脂肪滴が胚発生やその後の発育においてどのような役割を担っているのか、また培養液中の適正な脂肪酸組成などについては未解明であった。それらの原因を明らかにすること、さらには不妊治療において培養液中の脂肪酸組成と卵の発育の関わりを明らかにすることで、体外受精の治療成績の向上を目指すことを目的とした。また、卵内部の homeostasis に関わり、卵発生の成績に影響する抗体についての臨床的データの蓄積を目的とした。

3. 研究の方法

臨床的アプローチと基礎的アプローチを両面から行った。臨床的アプローチとしては特別な自己抗体を有する患者に対して、その抗体産生を抑えるような治療を行うことがどのように胚の発生へ影響するかを検討した。基礎的アプローチとしては特定の脂肪酸が豊富に存在する環境がその後の発育に及ぼす影響を調査した。また、マウスに脂肪酸負荷をかけた際に、それらがどれくらいの期間で卵巣、卵子へと影響を及ぼすかを調べた。

4. 研究成果

臨床的アプローチとして、難治性不妊の原因のひとつの抗セントロメア抗体について研究した。抗セントロメア抗体をもつ女性の卵子は紡錘体のセントロメアへの付着を阻害し、染色体が正常にわかれることができないことから、前核が見かけ上複数個となる場合がある。しかし、前核が複数になる卵子とならない卵子があり、なぜそのように卵子ごとに異なる結果となるかはわかっていない。ここで受精卵の脂肪滴は、同時期に同卵巣から採取した卵子であってもそれぞれの分布が異なり、また量もそれぞれ多いものもあれば少ないものもある。ヒト卵子における抗体の分布も同様に卵子ごとに異なるのではないかと考え、抗体産生をおさえるようなアプローチにより、卵子の発生の改善を図った。基礎的アプローチからは、オメガ3多価不飽和脂肪酸についての報告を行なった。妊娠から授乳までの期間にオメガ3脂肪酸を摂取することで、鶏卵やピーナッツへの食物アレルギーの発症リスク比を低下させる可能性が報告されている。また動物実験ではマウスにオメガ3脂肪酸を投与すると卵巣の老化が遅くなることから、卵子の質を改善させ高齢マウスの妊娠を可能にしたという報告もある。マウスに超短期間の高脂肪食を負荷することで、血液・卵胞液中の脂肪酸がギャップ結合を通じて卵子内部の脂肪滴を増加させることを報告したが、これらは直前の食事中の成分が今まで考えられていたよりもより早く、より大きく卵子そのものに反映されることを意味した。卵子を取り巻く環境という観点からも、直近の食事に含まれる脂肪酸が卵そのものに影響を与える可能性を考慮し、妊娠前からのオメガ3脂肪酸の摂取も有効な可能性がある。

我々が研究申請時に考えていたヒト受精卵内部の脂肪酸の組成を明らかにすることと、食事がそれらに及ぼす影響は、倫理的な側面をクリアすることができず残念ながら本研究では実証できなかった。具体的には不妊治療を行なっている患者を対象とし同意を取得したのちに、採卵決定日に通常採取するエストロゲン・プロゲステロンの値に加えて血中脂肪酸の測定を行い、採取した卵のうちGV卵を選別し、申請者らの特殊な遠心分離法によりLDを単離しLC/MSにより解析を行い、同時に採取した卵胞液を同様に解析し、リノール酸やアラキドン酸などの多価不飽和脂肪酸を中心として関連性を検討する。さらに、採卵した患者に対して後ろ向きの簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)によるアンケートを行い最近1ヶ月以内に摂取した脂肪酸を同定する。これらのすべての結果を解析し、関係性を明らかにすることで、今まで通説として考えられていたような卵内部のLDは発育とともに蓄積されてきたのではなく、申請者らが考えるように直近の食事によって影響を受けることを明確にする。これらの研究により、ヒト卵の卵胞液の成分組成から卵内部の脂肪含量を推測できるようになれば、卵に対して非侵襲的に、今後体外受精を受ける患者に対してどのような脂肪酸が含まれている食事が望ましいかをオーダーメイドで提示できる可能性がある。これらは今後の課題として進めていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 石田恵理、辰巳嵩征、網田光善、巽国子、内藤奈都子、小野澤香枝、岩崎稚子、齊藤隆和 | 4. 巻 72 |
| 2. 論文標題 患者年齢ごとのKIDScore と妊娠の関連性 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 産婦人科の実際 | 6. 最初と最後の頁 831-839 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 辰巳嵩征 | 4. 巻 71 |
| 2. 論文標題 日本人女性の月経周期と基礎体温についての最新の知見 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 産婦人科の実際 | 6. 最初と最後の頁 1509-1514 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 辰巳嵩征 |
| 2. 発表標題 Sisters with systemic complications by homozygous AIRE gene splice site mutations |
| 3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------|
| 1. 発表者名 辰巳嵩征 |
| 2. 発表標題 体外受精と妊孕性温存療法 |
| 3. 学会等名 妊娠と膠原病を考える会 |
| 4. 発表年 2023年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 「周産期医学」編集委員会 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 東京医学社 | 5. 総ページ数 752 |
| 3. 書名 191の疑問に答える周産期の栄養 | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Beverly Rothermel, Abhinav Diwan | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 ELSEVIER | 5. 総ページ数 456 |
| 3. 書名 Autophagy in Health and Disease | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|