

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861502

研究課題名(和文)多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について

研究課題名(英文) Fatty Acid Concentration of Human Follicular Fluid and Fertilization Rate in Assisted Reproductive Techniques

研究代表者

銘苺 桂子 (MEKARU, Keiko)

琉球大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30444912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は体外受精・胚移植(In vitro fertilization- transfer: IVF- ET)において卵胞液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質との関連について明らかにすることである。当院でIVF-ETを施行し同意の得られた例の血中脂肪酸濃度と卵胞液内脂肪酸濃度を測定した。受精卵の得られた卵胞液においては、未受精卵であった卵胞液よりもアラキドン酸が有意に高く、EPAは有意に低い値となった。しかしながら追加の検討によりn-3多価不飽和脂肪酸/n-6多価不飽和脂肪酸比は受精率と正の相関を示し、EPAやDHAを含む魚類の摂食が受精に関連することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Polyunsaturated fatty acids(PUFA) are essential fatty acids that are utilized as an energy source for oocyte nuclear maturation to embryonic development; therefore, their concentrations in follicular fluid may be used as an indicator for determining the quality of eggs and embryos. The aim of this study was to clarify the relationship between fertility and embryonic quality and the concentration of each polyunsaturated fatty acid in follicular fluid using in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) procedure.

Polyunsaturated fatty acid fractions (17 fatty acids) from the serum and follicular fluid during ovulation were analyzed using the gas chromatography method. n-3 polyunsaturated fatty acid / n-6 polyunsaturated fatty acid ratio indicates a positive correlation with fertility, it is suggested that eating fish, including EPA and DHA is related to fertilization.

研究分野：生殖内分泌分野

キーワード：多価不飽和脂肪酸 体外受精・胚移植 不妊症 食生活

## 1. 研究開始当初の背景

晩婚化により初産年齢は高齢化の一途をたどり、不妊治療を要するカップルが急増しているが、食生活と不妊症の関連に関する情報は少ない。n-3系多価不飽和脂肪酸は必須脂肪酸であり、生体内で合成されないにもかかわらず、それらを豊富に含む魚類の摂取量は若年者において年々低下している。特に沖縄県は肉食中心で魚類を食す頻度が低い点が特徴であり、不妊症と食生活への関心も高まっている。

卵子と顆粒膜細胞の細胞膜には豊富な脂肪酸が存在し、卵子の核成熟から胚発育までのエネルギー源として利用される。必須脂肪酸である $\omega$ -3系脂肪酸は卵子の核成熟に関連しているという報告がある(Kim JY, et al. 2001)。ヒトのIVF-ETにおいては、n-3系不飽和脂肪酸を多く摂取することと良好胚の獲得に相関があるとの報告や(Fatina H et al. 2011)、リノール酸は受精率と正の相関を、アラキドン酸は負の相関を認めた(Shaaker et al. 2013)との報告がある(図1)。しかしながら、国内外を通して不妊と生殖に関する研究は少なく、卵胞液や血液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質、胚発生能については明らかになっていない。

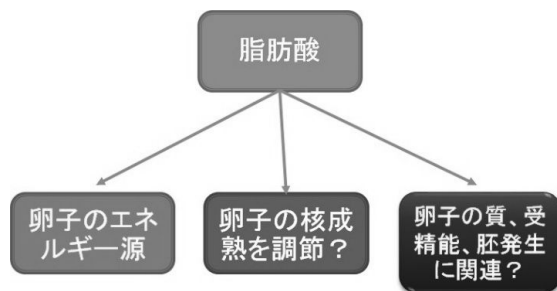


図1. 脂肪酸が女性の生殖に及ぼす影響

## 2. 研究の目的

本研究の目的は体外受精・胚移植(Invitro fertilization- transfer: IVF- ET)において卵胞液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質との関連について明らかにすることである。ヒト生殖現象における多価不飽和脂肪酸の意義を検討することにより、増

加する不妊症の原因の一つが食生活にあることが明らかになれば、その意義は極めて大きいものと考えられる。

## 3. 研究の方法

男性因子にて ICSI の適応となった不妊女性を対象とした。過去1年間の19の魚類・甲殻類の標準摂取量を詳細な food frequency questionnaire (FFQ)により聴取し、脂肪酸摂取量を算出した。アンケートより得られた魚類・甲殻類摂取量と血中n-6系脂肪酸濃度(リノール酸、アラキドン酸)および血清n-3系脂肪酸濃度( $\omega$ -リノレン酸、EPA、DHA)の相関関係を評価した。アンタゴニスト法にて調節卵巣刺激を行い、採卵直前に静脈血を採取し遠心後血清を凍結、血清中の全脂肪酸分画を測定した。同一症例のすべての卵胞液をそれぞれ2mlずつ凍結し、全脂肪酸分画を測定し、血中脂肪酸濃度との相関を評価した。また、血中n-6・n-3系脂肪酸濃度と卵胞中n-6・n-3系脂肪酸濃度、発育卵胞数、採卵数、受精率、採卵決定前のEstradiol値、妊娠率との相関関係を評価した。採卵4時間後にICSIを行い、それぞれの卵胞液に対応する卵子についてその後の受精、胚発生を評価した。

## 4. 研究成果

(1) アンケートによる脂肪酸摂取量は非常にわずかであり、魚類・甲殻類摂取量と血中n-6系脂肪酸濃度(リノール酸、アラキドン酸)および血清n-3系脂肪酸濃度( $\omega$ -リノレン酸、EPA、DHA)の相関関係を明らかにすることはできなかった。卵胞液中脂肪酸濃度は血中脂肪酸濃度に比較して有意に低値であり、その値は血清中のおよそ1/3であった(図2)。

脂肪酸	血中濃度 (ug/ml)	卵胞液中濃度 (ug/ml)
リノール酸	914.5 ± 149.1	238.2 ± 34.0
-リノレン酸	4.8 ± 1.7	0.93 ± 0.42
リノレン酸	20.1 ± 7.0	3 ± 0.65
エイコサジエン酸	8.1 ± 2.0	4.6 ± 0.87
5-8-11 エイコサトリエン酸	1.6 ± 0.9	0.630.17 ±
ジホモ-リノレン酸	38.9 ± 13.9	16.5 ± 4.3
アラキドン酸(AA)	209.3 ± 43.8	77.9 ± 12.2
エイコサペンタエン酸(EPA)	27.6 ± 10.7	8.1 ± 3.1
ドコサテトラエン酸	5.5 ± 1.9	5.3 ± 2.2
ドコサペンタエン酸	14.0 ± 3.5	5.6 ± 1.5
ドコサヘキサエン酸(DHA)	124.7 ± 31.3	43.4 ± 8.7
EPA/AA比	0.15 ± 0.11	0.12 ± 0.067

図2 .血液中と卵胞液中の脂肪酸濃度

(2) 飽和脂肪酸のステアリン酸、ベヘニン酸、n-6系多価不飽和脂肪酸のリノール酸、アラキドン酸、n-3系多価不飽和脂肪酸のEPA、ドコサペンタエン酸、DHAは受精卵の得られた卵胞液において有意に低値であった。(図3)

さらに、胞液中のn-3多価不飽和脂肪酸/n-6多価不飽和脂肪酸比は受精率と正の相関を示し、EPAやDHAを含む魚類の摂食が受精に関連することが示唆された。

脂肪酸	受精卵 (ug/ml)	未受精卵 (ug/ml)	p
ステアリン酸	81.8 ± 10.3	90.6 ± 11.0	0.003
リノール酸	228.7 ± 39.3	247.6 ± 24.1	0.034
アラキドン酸	73.8 ± 18.9	80.9 ± 8.5	0.025
EPA	7.3 ± 2.9	8.9 ± 3.0	0.045
ベヘニン酸	6.5 ± 0.89	7.3 ± 1.5	0.016
ドコサペンタエン酸	5.2 ± 1.4	6.1 ± 1.4	0.02
DHA	40.9 ± 7.7	45.5 ± 8.9	0.043

図3. 受精卵の得られた卵胞液と未受精卵であった卵胞液の脂肪酸濃度の比較

## 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計1件)

日本産科婦人科学会学術集会  
「IVF-ET患者における多価不飽和脂肪酸の血清中、卵胞液中濃度」2015年4月9日～2015年4月12日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

銘苅 桂子 (KEIKO, Mekarū)  
琉球大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 30444912

### (2) 研究協力者

平敷 千晶 (CHIAKI, Heshiki)  
琉球大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 20529341

赤嶺 こずえ (KOZUE, Akamine)  
琉球大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 30452246

杉山 仁 (HITOSHI, Sugiyama)

沖縄科学技術大学院大学サイエンス・テ  
クノロジー・グループ  
リサーチサイエンティスト  
琉球大学附属病院・非常勤講師

長田 千夏 (CHINATSU, Nagata)  
琉球大学・医学部附属病院・胚培養士

宜保 敬也 (KEIYA, Gibo)  
琉球大学・医学部附属病院・胚培養士