

マウステスト結果別の人為的卵活性化の効果

ICSI しても受精しない、もしくは受精率が低い症例に対して、皆さんはどの様に対処しているのでしょうか？最近では、人為的な卵活性化を施工した報告を多く散見する様になり、一般的な手法として徐々に広まっているように感じます。しかしながら、安全性や手法については、更なる情報や改良点を知りたい項目でもあると思います。下記では、受精障害の原因が精子由来かマウス由来かをマウス卵子を用いたテストで予想してグループ分けし、臨床での結果と比較検討しています。

Bonte, D. et al., Assisted oocyte activation significantly increases fertilization and pregnancy outcome in patients with low and total failed fertilization after intracytoplasmic sperm injection: a 17-year retrospective study. *Fertility and sterility*, 112(2), pp.266–274. 2019.

【対象】 先の治療で、受精率が 10%以下の受精障害症例と 33%以下の低受精率症例を対象とした、後ろ向きコホート研究。122 カップルの 243 症例、周期あたりの平均卵子数は 7.8 個であった。対象症例の精子をマウス卵子に ICSI し、2cell に分割した卵を活性化したとしてカウントし、卵活性化率 20%以下をグループ①、21~84%をグループ②、85%以上をグループ③として分類した（マウステスト；MOAT）。（すなわち、グループ①は卵を活性化する能力が低いことが低受精率の原因だと予測でき、グループ③は精子の卵活性化能力というよりは、卵自体の問題で受精率が低かったと予想することができる。）

治療における卵の活性化は、ICSI 時に精子と同時に 0.1mM/L の塩化カルシウムを注入し、30 分後に 10 mmol/L の ionomycin 溶液に 10 分浸漬することを 30 分間隔で 2 回行った。

得られた受精胚は、新鮮もしくは凍結融解周期にて移植を行った。

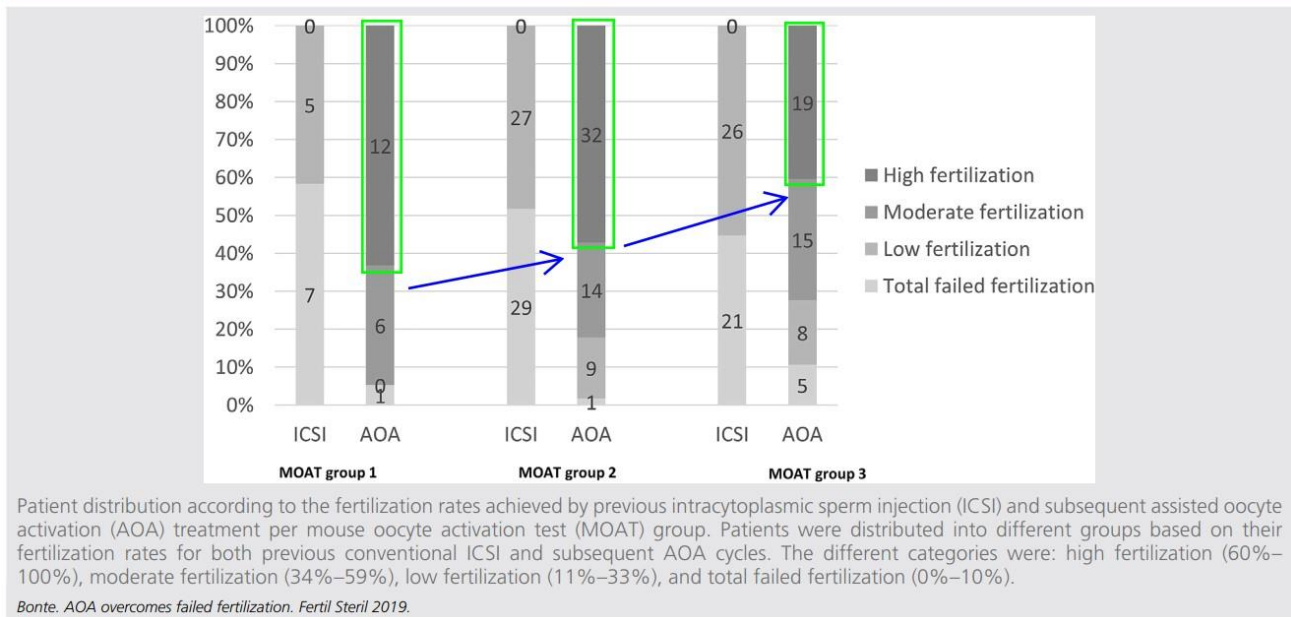
【結果】

TABLE 1

Parameter	MOAT group 1 (n = 19)		MOAT group 2 (n = 56)		MOAT group 3 (n = 47)	
	ICSI (n = 20)	AOA (n = 35)	ICSI (n = 140)	AOA (n = 89)	ICSI (n = 83)	AOA (n = 67)
Treatment (oocyte retrievals)						
Cumulus-oocyte complexes	246	572	1414	1129	816	650
Fertilization rate (2PN/MII)	9.7% (18/185) ^a	70.1% (330/471) ^b	14.8% (163/1,104) ^{a,c}	63.0% (500/794) ^d	17.7% (105/595) ^e	57.3% (274/478) ^e
Live birth rate (live births/ET)	0.0% (0/9) ^a	41.2% (21/51) ^b	2.8% (2/71) ^a	22.6% (24/106) ^c	0.0% (0/43) ^a	22.1% (15/68) ^c
Fresh cycle	0	14	2	15	0	12
Thaw cycle	0	7	0	9	0	3

精子の卵活性化可能が低いと予想されたグループ①は、受精率が 9.7%から 70.1%に有意に上昇した。また、精子の卵活性化可能が比較的正常だと予想されたグループ③でも、人為的な卵活性化処理によって、17.7%から 57.3%に上昇した。また、いずれの群においても、受精率だけでなく生児獲得率も有意に上昇した。

FIGURE 1



各症例の人為的卵活性化処理の有無による受精率のデータを、マウステストによるグループ別に比較したところ、受精率が60%以上得られた周期の率（Figure1, High fertilization）は、グループ①のほうが高く、グループ②③とマウステストの結果が良くなるにつれて低くなった。

TABLE 2

Obstetrical and neonatal outcomes of babies born after assisted oocyte activation.

Outcome	Singletons (n = 52)	Twins (n = 4)	Total (n = 60)
Obstetrical outcomes			
Preterm delivery (<37 wk)	0	4	4
Vaginal delivery	30	0	30
Cesarean section	15	8	23
Neonatal outcomes			
Mean birth weight (g)	3,556 ± 545	2,825 ± 429	3,435 ± 587
Birth weight <2,500 g	0	2	2
Apgar score <7 at 5 min	0	0	0
Perinatal mortality	0	0	0
Sex			
Male	27	5	32
Female	25	3	28

Delivery type, birth weight, and Apgar scores of respectively 7, 6, and 13 babies are missing.

Bonte. AOA overcomes failed fertilization. Fertil Steril 2019.

人為的な卵活性化の治療で獲得した生児は60児で、生後5分のアプガー指数が7未満や周産期死亡率は確認されなかった。

ICSIが一般的な治療になったことで、精子数の少ない症例へのスタンダードとなっていますが、ICSIしても受精率が低い症例が散見されるようになり、それらへの対応が模索されていると思います。従来、ICSIで受精しない症例は精子の卵活性化能の低さが原因だと考えられていた節もありますが、精子が正常だと思われる症例に対しても、人為的な卵活性化が有効な場合が多く、精子が卵活性化の引き金を引いても、自力で十分活性化できない卵子も存在していることをこの論文は示唆していると思います。

さらに、最近では人為的な卵活性化を施工しても卵が活性化せずに受精しない症例や、第2極体放出、前核形成までで停止してしまう症例にも遭遇するようになりましたが、これらに対する有効な治療法が分かっていないのが現状だと思われます。卵の活性化、主に卵細胞質内カルシウムイオンの上昇度や、カルシウムオシレーションの頻度と回数が、その後の胚発生にどの程度影響しているのかが、もっと明らかになってくると解決の糸口が見えてくるのかもしれません。