



受精卵を評価して生殖医療・家畜繁殖に貢献する

Keywords: 哺乳動物、生殖、発生、定量化、生殖医療、家畜繁殖

● 研究概要

哺乳動物の生殖プロセスのうち、特に卵子形成から受精・発生過程について、独自に開発した顕微鏡を用いて観察し、得られた画像から各種特徴量を定量化する試みを行っています。また、そこから得られた知見をもとに、卵子を人為的に再構築する試みも行っています。それらを通じて不妊症の解明や、家畜動物の繁殖へ貢献することを目指しています。



所属 遺伝子工学科
発生遺伝子工学研究室
教授

氏名 山縣 一夫
Yamagata, Kazuo

yamagata@waka.kindai.ac.jp

● 研究テーマ

・ライブセルイメージングによる「卵子の質」の評価

国立社会保障・人口問題研究所の調査によると、2021年時点で不妊に悩み、実際に何らかの治療を受けている夫婦は4組に1組にのぼる。一方で、生殖補助医療技術が進歩しているにも関わらずその成功率は10%前後であり、むしろ近年は減少傾向にある(日本産科婦人科学会「倫理委員会・登録・調査小委員会報告」)。その主たる原因として、母体の高齢化や外的環境ストレスによる卵子の質の低下が想定されている。つまり、妊娠率を向上させるためには卵子や胚の質を維持・改善する必要があるが、そのためにもまずは質の実体を科学的知見によって理解し、正確に評価する手立てが重要になるであろう。

現在、卵子・胚の評価基準として呼吸活性や遺伝子発現、エピジェネティクス、活性酸素産生、染色体正常性などが挙げられ、それらと発生・出生率との関係が議論されている。これらさまざまな因子は、発生段階で時々刻々変化するものであり、かつ必ずしもすべての割球等で等価であるとは言えない。つまり、より正確に質を評価するためには、ある瞬間やある部分を切り取るような手法ではなく、継続的にかつ胚全体を観察する必要がある。また、これら現象がどのように相互に関係しながら胚の質を制御しているのかについて理解するためにも、現象を数値として表し(定量化)、それらの相関関係を記載することが重要であると考えている。以上から我々は、胚にダメージを与えずにさまざまな現象を3次元的に継続観察できるライブセルイメージング技術を開発し(図1、論文1,2)、胚の評価につなげることを目的として研究を行っている。これまで、マウス胚を用いて卵割時における染色体分配や細胞核変化(論文3,4)に着目し、さらに共同研究によりそれを人工知能により評価する試みを行っている(論文5)。さらに現在は、ウシ胚(論文6)、ヒト胚を用いて同様の検討を行っている。

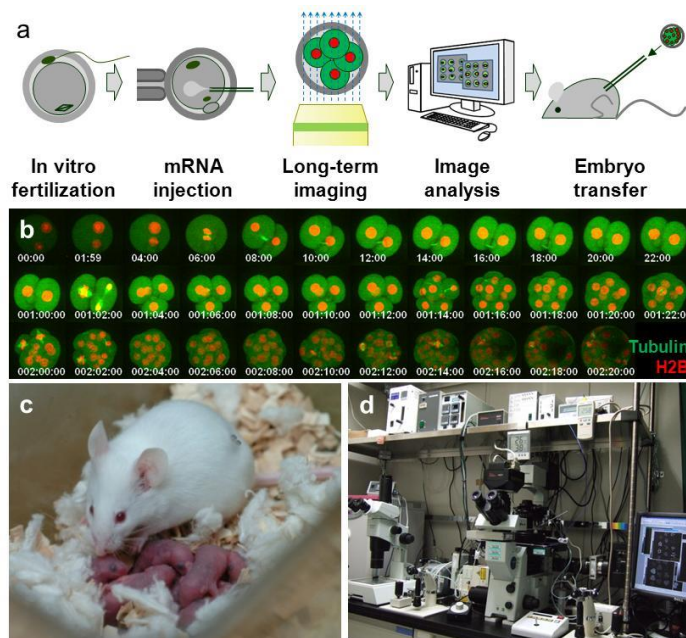


図1 ライブセルイメージング技術の概要

a 実験の流れ。蛍光プローブをコードするRNAをインジェクションした体外受精胚を、自作した顕微鏡システム(d)上のインキュベータに載せ、胚盤胞期まで長時間の3次元イメージングを行う。その後、単一胚ごとに偽妊娠マウスに移植すれば、得られた仔がどの胚に由来したのかわかる。b 動画例。ここでは紡錘体を緑に(EGFP-tubulin)核を赤に(Histone H2B-mRFP1)にラベルしてある。c 計6万枚近くの蛍光画像を取得した胚を移植して生まれた仔とその仮親。d イメージングに用いた自作顕微鏡。

● 論文・著書・特許等

【論文】

1. Chromosome counting in the mouse zygote using low-invasive super-resolution live-cell imaging. *Genes Cells*. 2022 Mar;27(3):214-228.
2. Long-term live-cell imaging of mammalian preimplantation development and derivation process of pluripotent stem cells from the embryos., *Dev Growth Differ.*, Vol. 55(4), p. 378-389 (2013)
3. Asynchronous division at 4-8-cell stage of preimplantation embryos affects live birth through ICM/TE differentiation. *Sci Rep*. 2022 Jun 7;12(1):9411
4. Chromosome segregation error during early cleavage in mouse pre-implantation embryo does not necessarily cause developmental failure after blastocyst stage., *Sci Rep.*, Vol.10(1):854 (2020)
5. An explainable deep learning-based algorithm with an attention mechanism for predicting the live birth potential of mouse embryos. In press
6. Micronucleus formation during early cleavage division is a potential hallmark of preimplantation embryonic loss in cattle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Aug 30;617(Pt 2):25-32.