

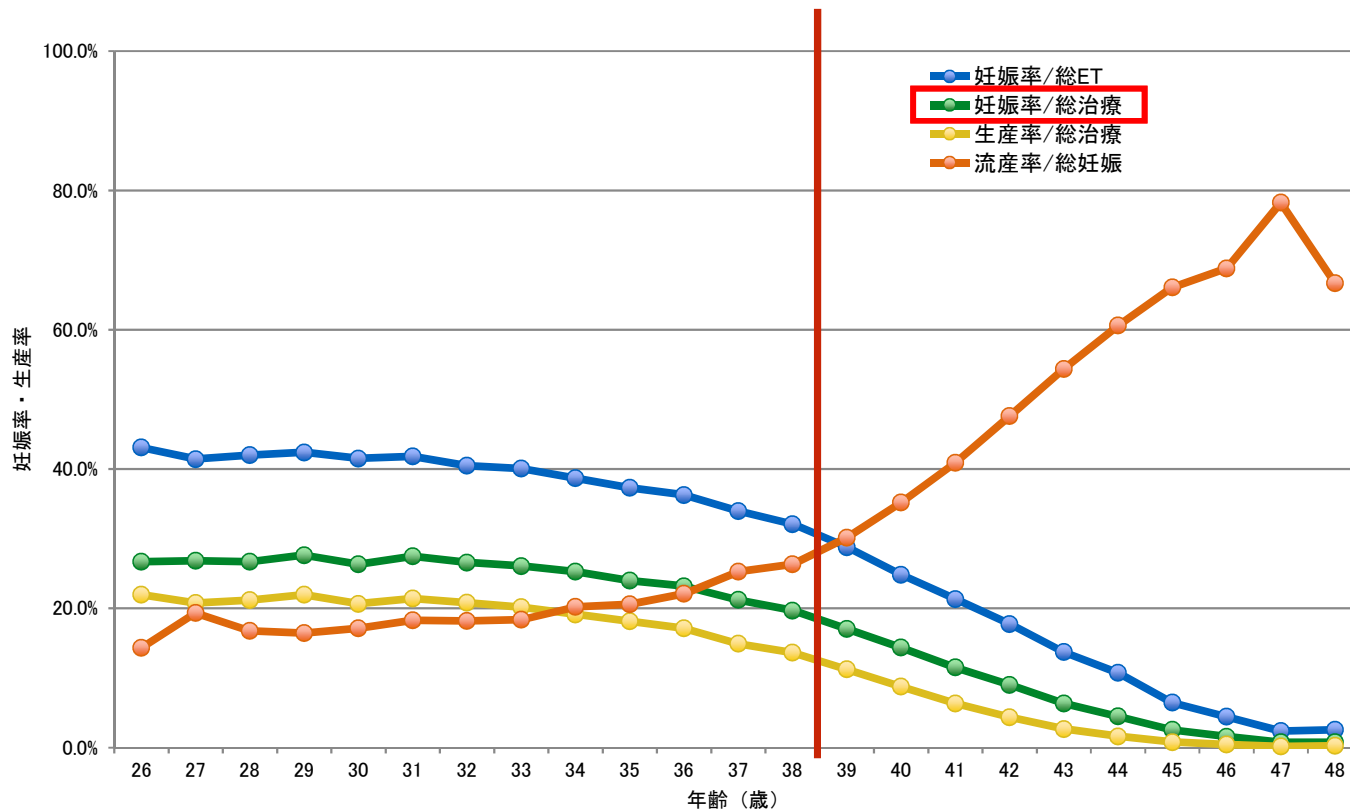
老化した卵子、胚の質の改善剤： CXCL5-CXCR2シグナル制御薬

聖マリアンナ医科大学 医学部 産婦人科学

准教授 河村 和弘

背景

* 年齢別妊娠率



初婚年齢の上昇に伴い
高齢不妊患者が増加



不妊原因の**55%**が
38歳以上の高齢不妊

38歳以上の不妊患者の妊娠率：**6.8%**
(若年患者：**26%**)

背景

加齢による卵子・受精卵(着床前期胚)の質低下

卵子・胚の老化 → 妊娠率の低下、流産率の増加

原因

- ・ ミトコンドリア機能の低下
- ・ 活性酸素の蓄積による酸化ダメージ
- ・ 慢性炎症による細胞内小器官、DNAダメージ

・
・
・

etc.

従来技術とその問題点

・若齢患者の提供卵子を用いた体外受精・胚移植

→ 倫理面・ドナーの安全性の問題

完全非自己となる児を妊娠するため母体に免疫異常が生じる

・抗酸化・炎症作用のあるサプリメント等の摂取による質改善の試み

→ 科学的に高い効果が証明されているものはない

効果的な治療法は未だ存在しない

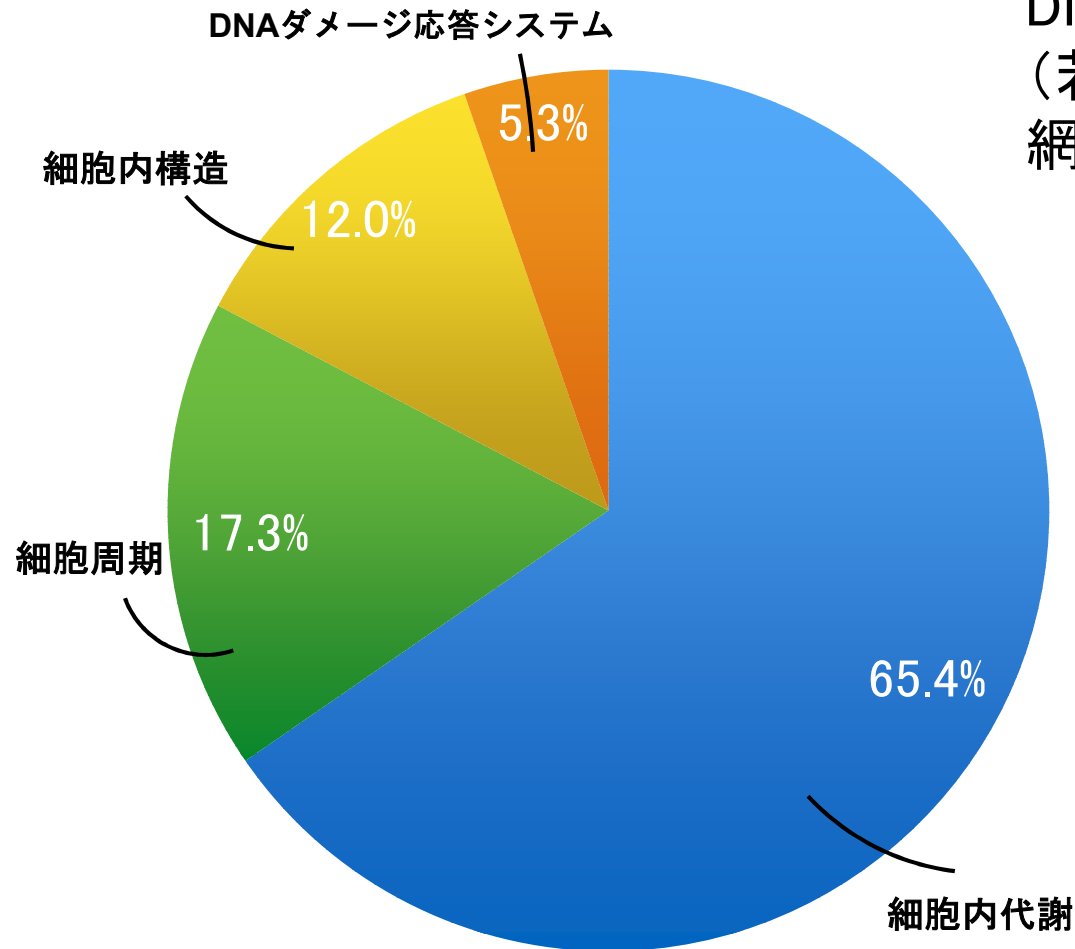
新技術の特徴・従来技術との比較

- ・ 従来技術では不可能であった、卵子・胚の老化による質の低下を改善することに成功した
- ・ 卵子・胚の老化を制御している因子(CXCL5)を同定し、そのシグナルを抑制することにより妊娠率を向上させることに成功した
- ・ CXCL5シグナル抑制剤を胚培養用の培地に添加するだけで効果が得られる
- ・ 現在、胚の質を向上する目的で販売されている培養液は、GM-CSFを胚培養液に添加したEmbryogen (Origio社)があるが、この培養液は加齢による卵子・胚の質の低下には無効である

簡便かつ効果的な治療法になることが期待される

新技術の実証試験結果

* 発現変動遺伝子の生物学的機能解析



* 代謝や細胞周期などに関する遺伝子が影響を受けている

DNAマイクロアレイを用いてヒト胚（若年 vs. 高齢患者）の遺伝子発現を網羅的に比較

若齢患者と高齢患者で発現量に5倍以上の差がある遺伝子

→ 3,789個

高齢患者で高発現(203倍)する分泌因子

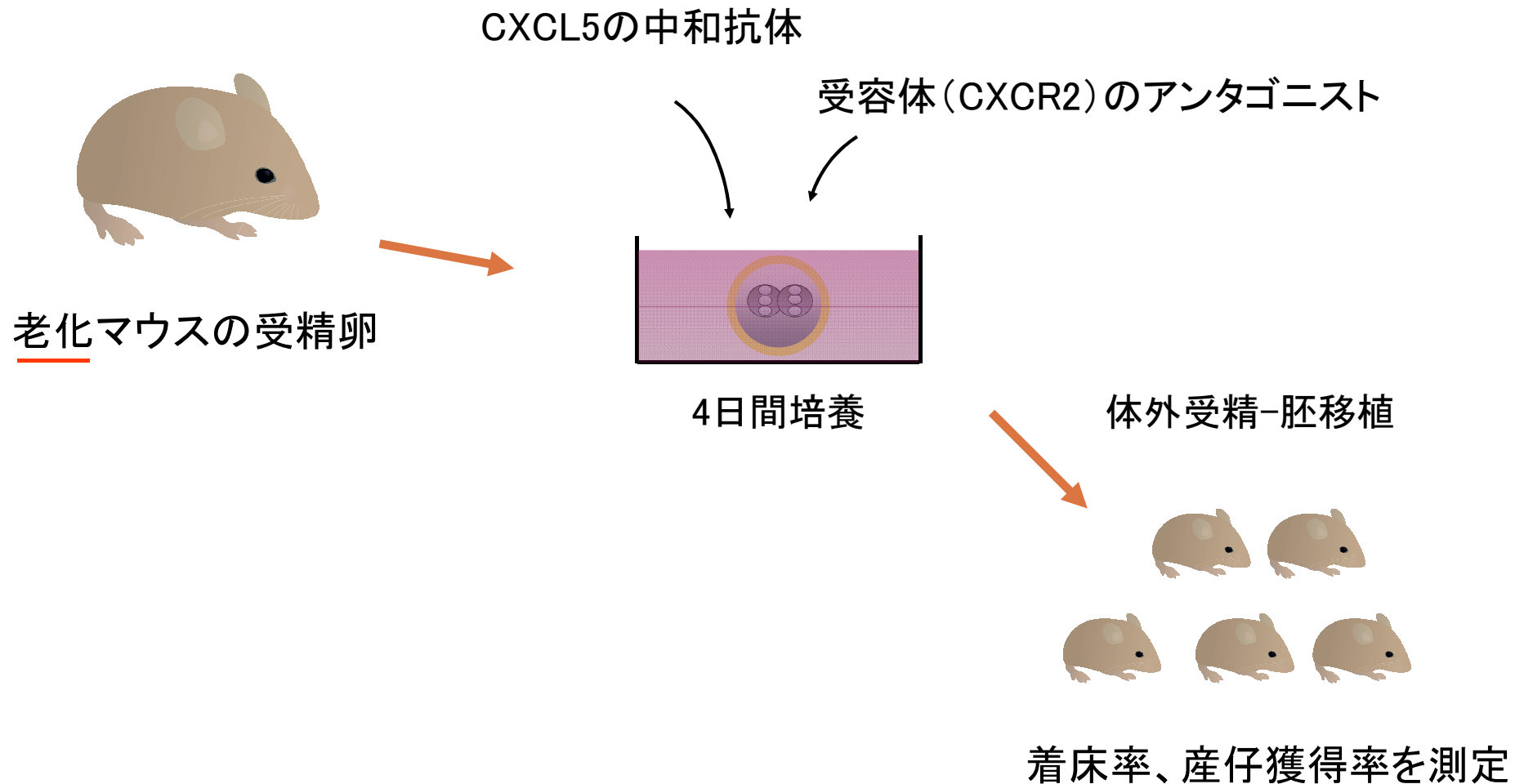
CXCL5

を同定した

新技術の実証試験結果

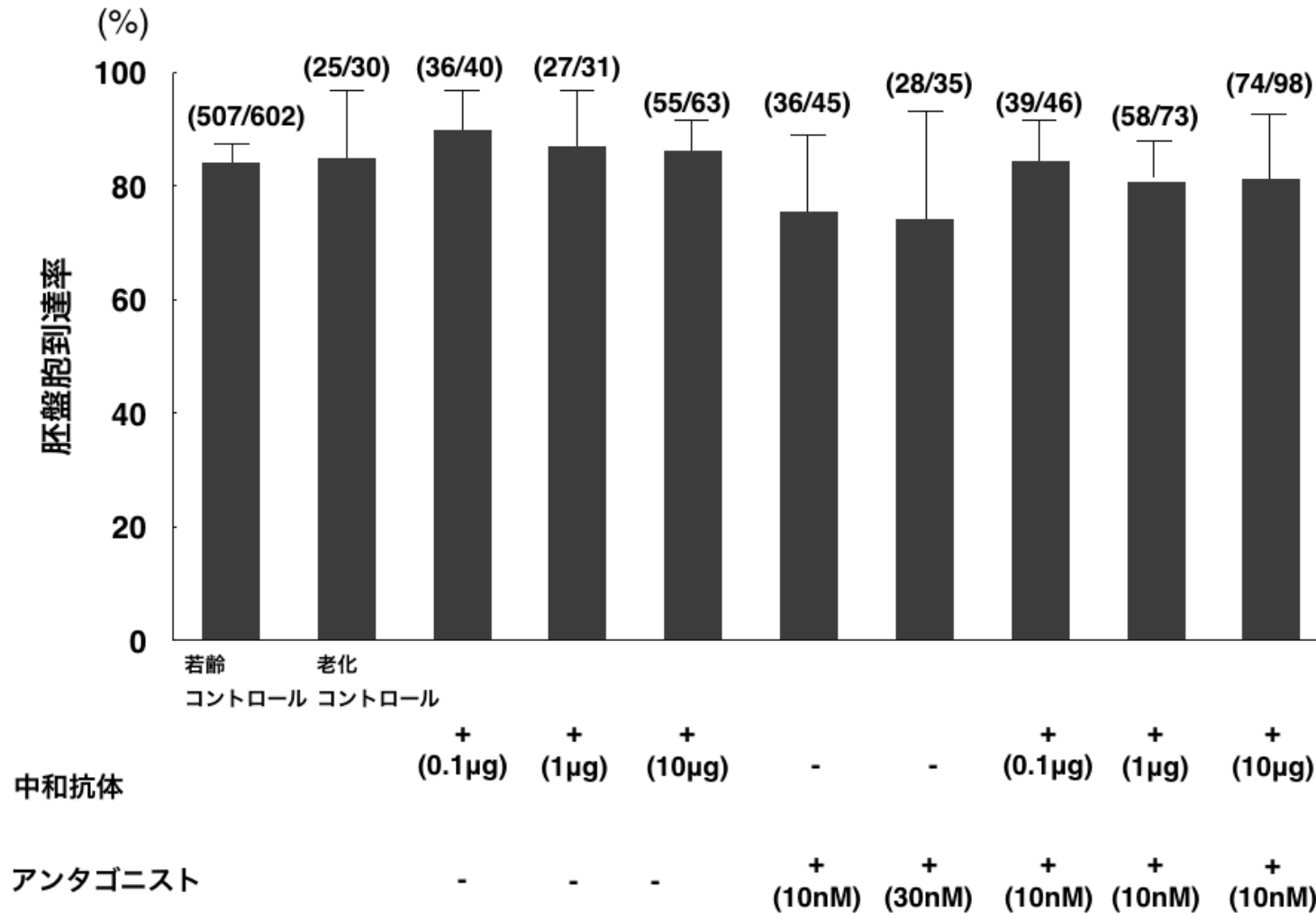
* CXCL5シグナル抑制による老化マウス胚の妊娠率改善の試み

老化マウス胚のCXCL5シグナルを抑制して妊娠率が改善するか確認した



新技術の実証試験結果

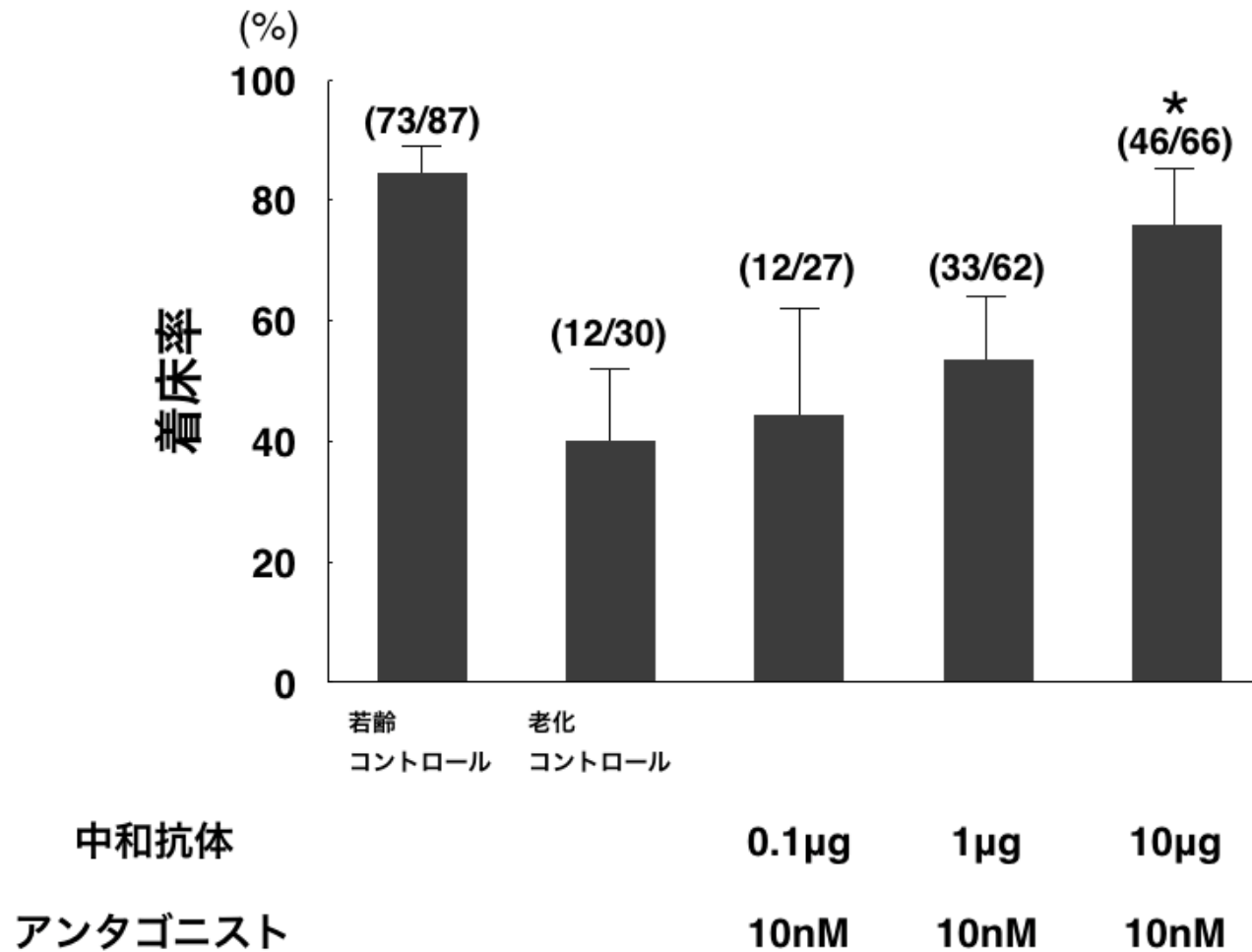
* CXCL5シグナルを抑制した胚の胚盤胞到達率



CXCL5シグナルの抑制は胚発育に影響はなかった

新技術の実証試験結果

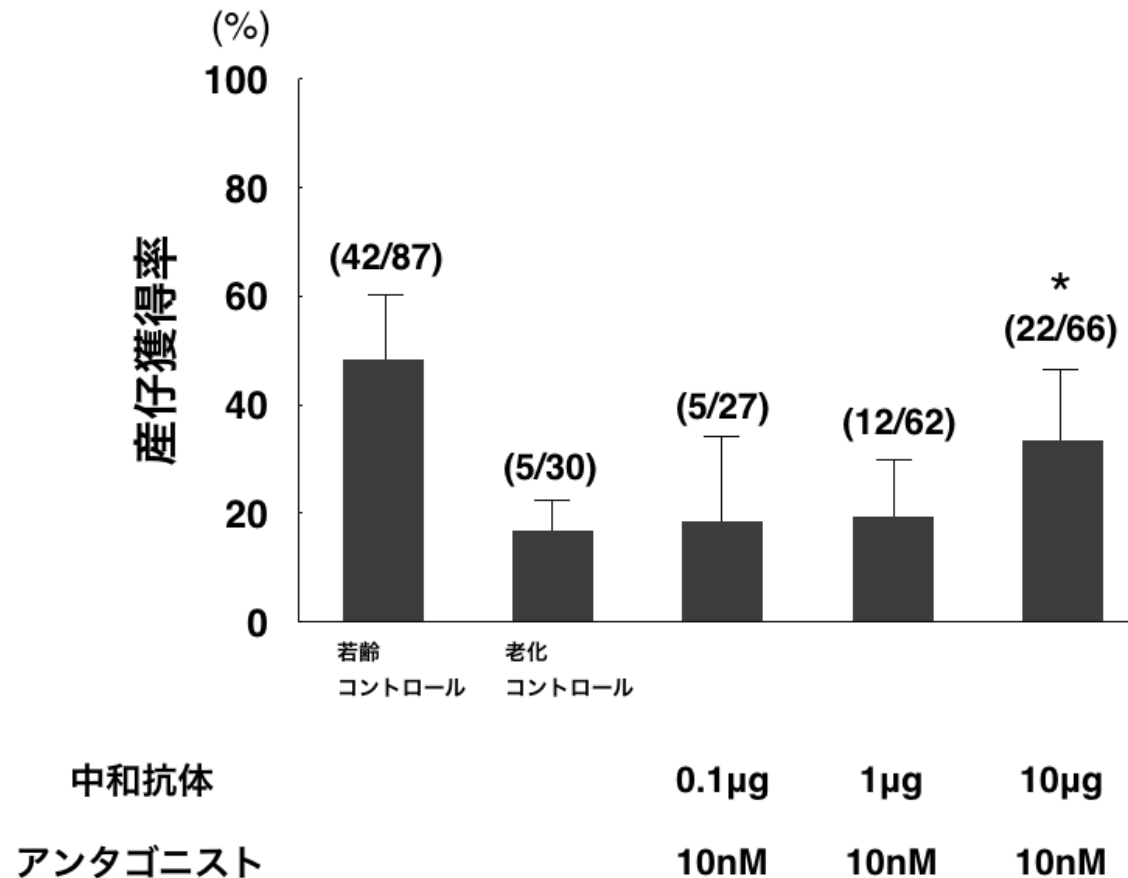
* CXCL5シグナルを抑制した老化マウス胚の妊娠率



CXCL5シグナルの抑制により老化マウスの妊娠率が向上した

新技術の実証試験結果

* CXCL5シグナルを抑制した老化マウス胚の産仔獲得率

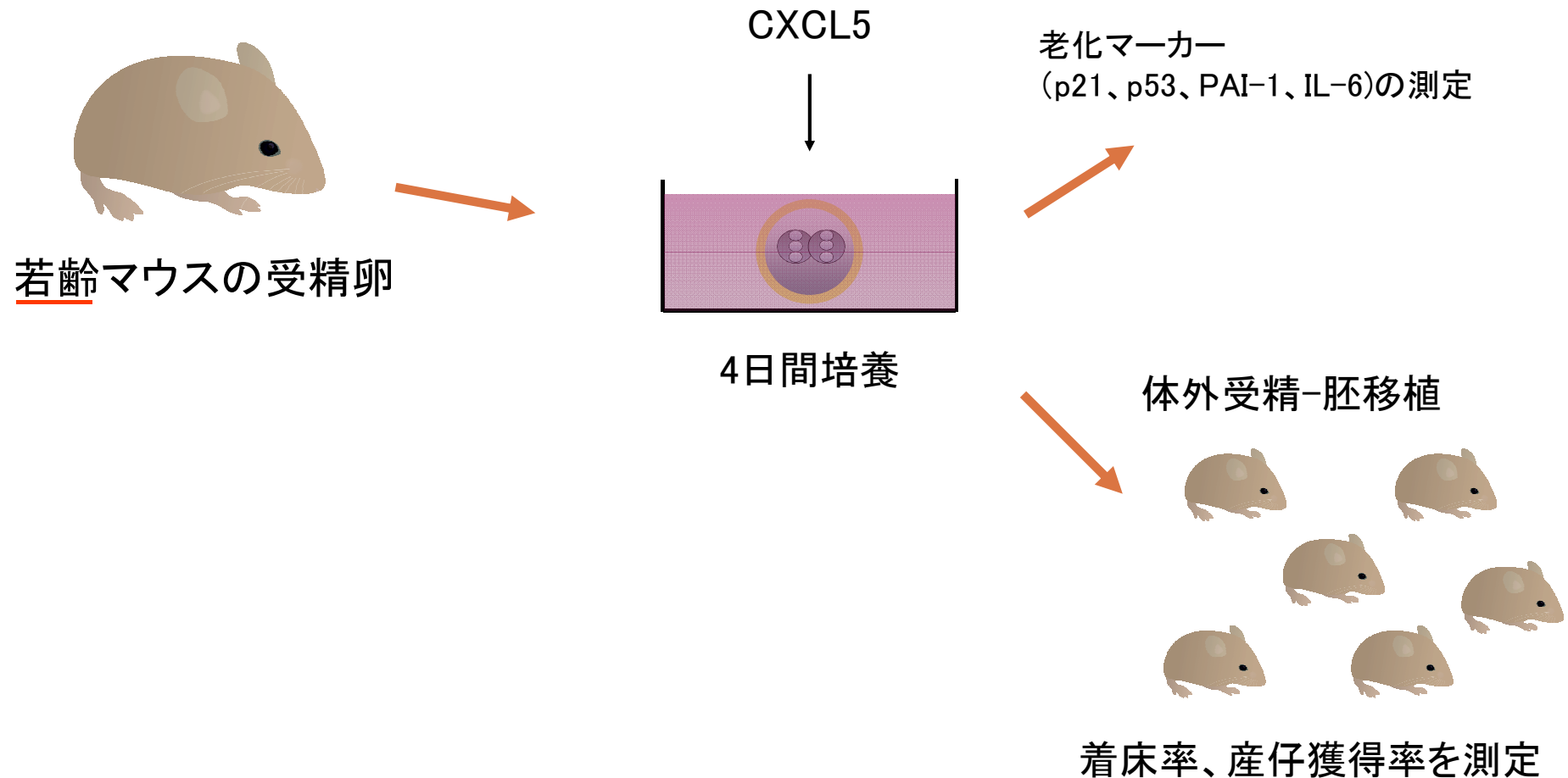


CXCL5シグナルの抑制により老化マウスの産仔獲得率が向上した

新技術の実証試験結果

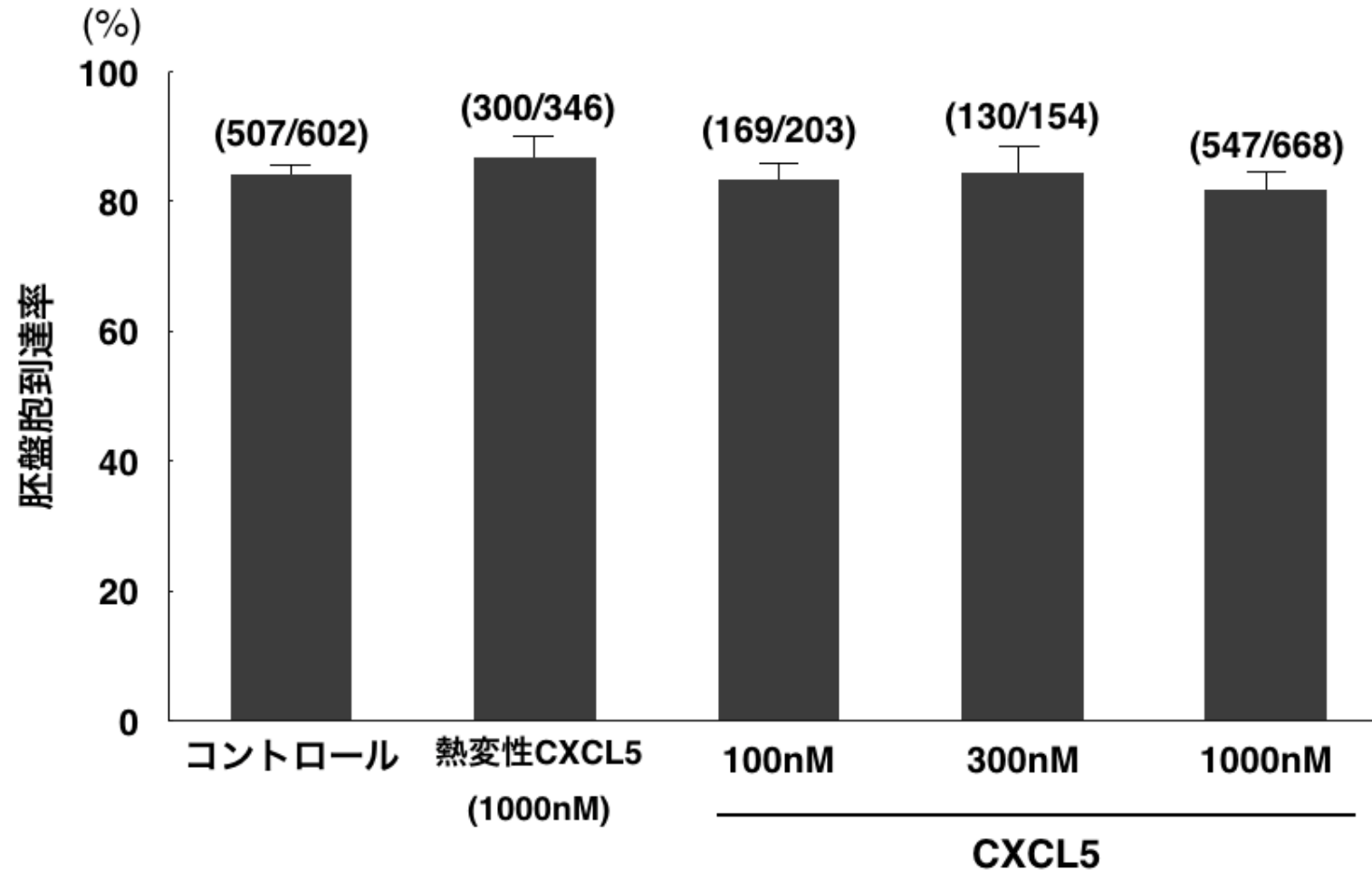
* CXCL5添加による若齢マウス胚の老化誘導の試み

若齢マウス胚にCXCL5を作用させ老化による質の低下が誘導されるか否かを確認した



新技術の実証試験結果

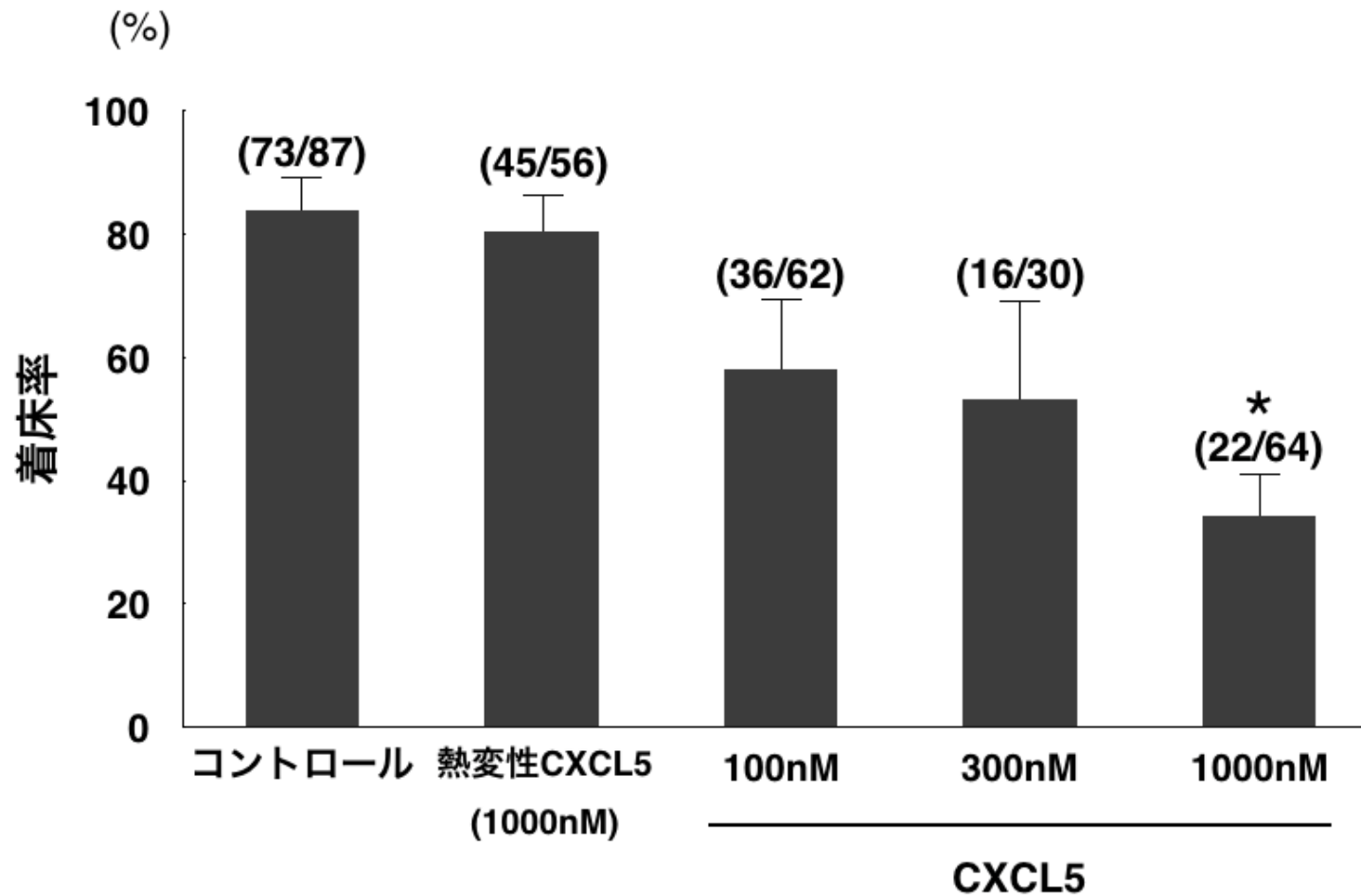
* CXCL5を作用させた若齢マウス胚の胚盤胞到達率



CXCL5を添加しても胚発生には影響はなかった

新技術の実証試験結果

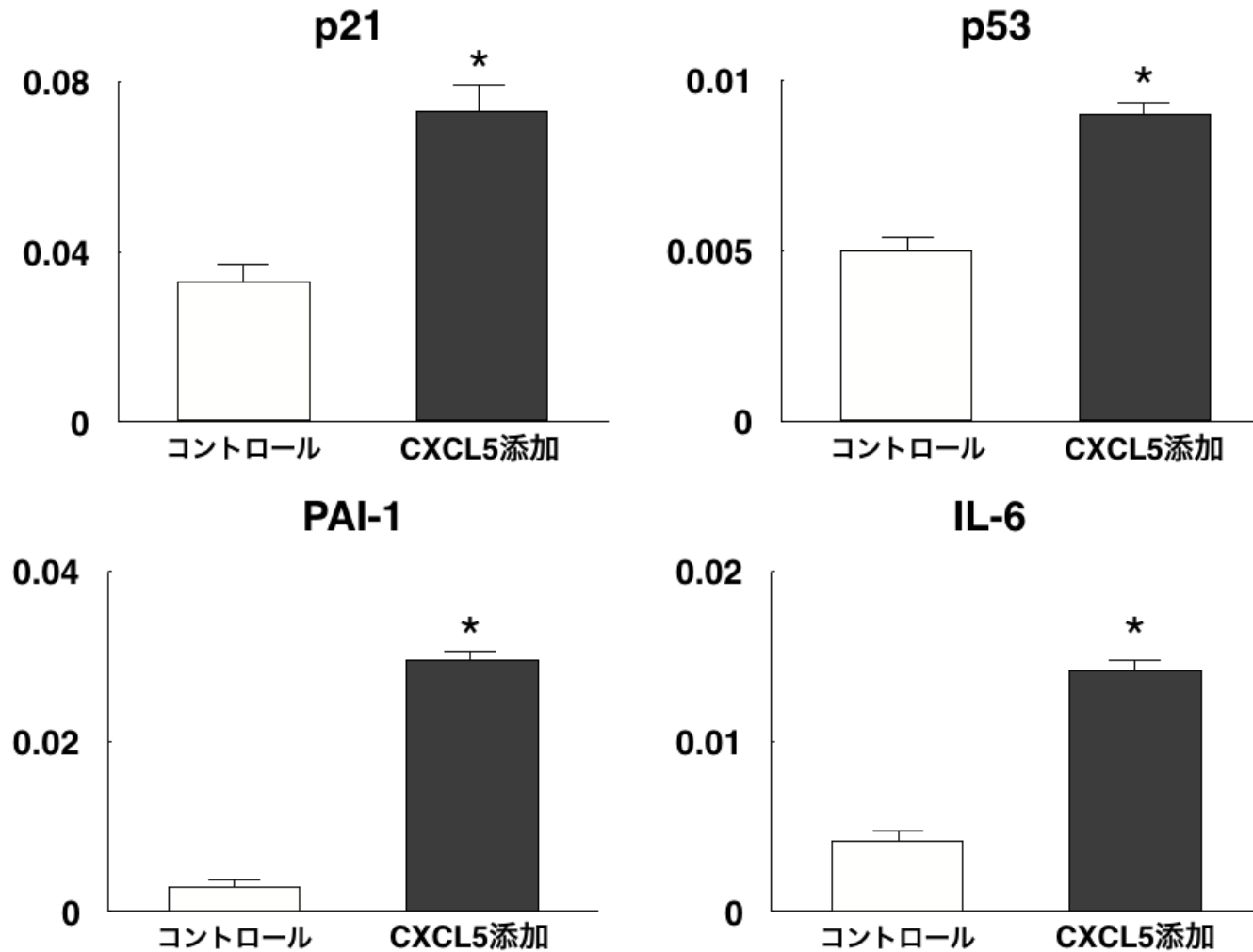
* CXCL5を作用させた若齢マウス胚の妊娠率



CXCL5の添加により若齢マウス胚の妊娠率が低下する

新技術の実証試験結果

* CXCL5を作用させた若齢マウス胚の老化マーカー発現



CXCL5の添加により老化マーカーの上昇が見られる

新技術の実証試験結果

- ・ CXCL5が胚の老化による質の低下を誘導し着床不全を引き起こしていることが確認された
- ・ CXCL5シグナルを抑制することで老化マウスでも着床率を向上させることが可能であった

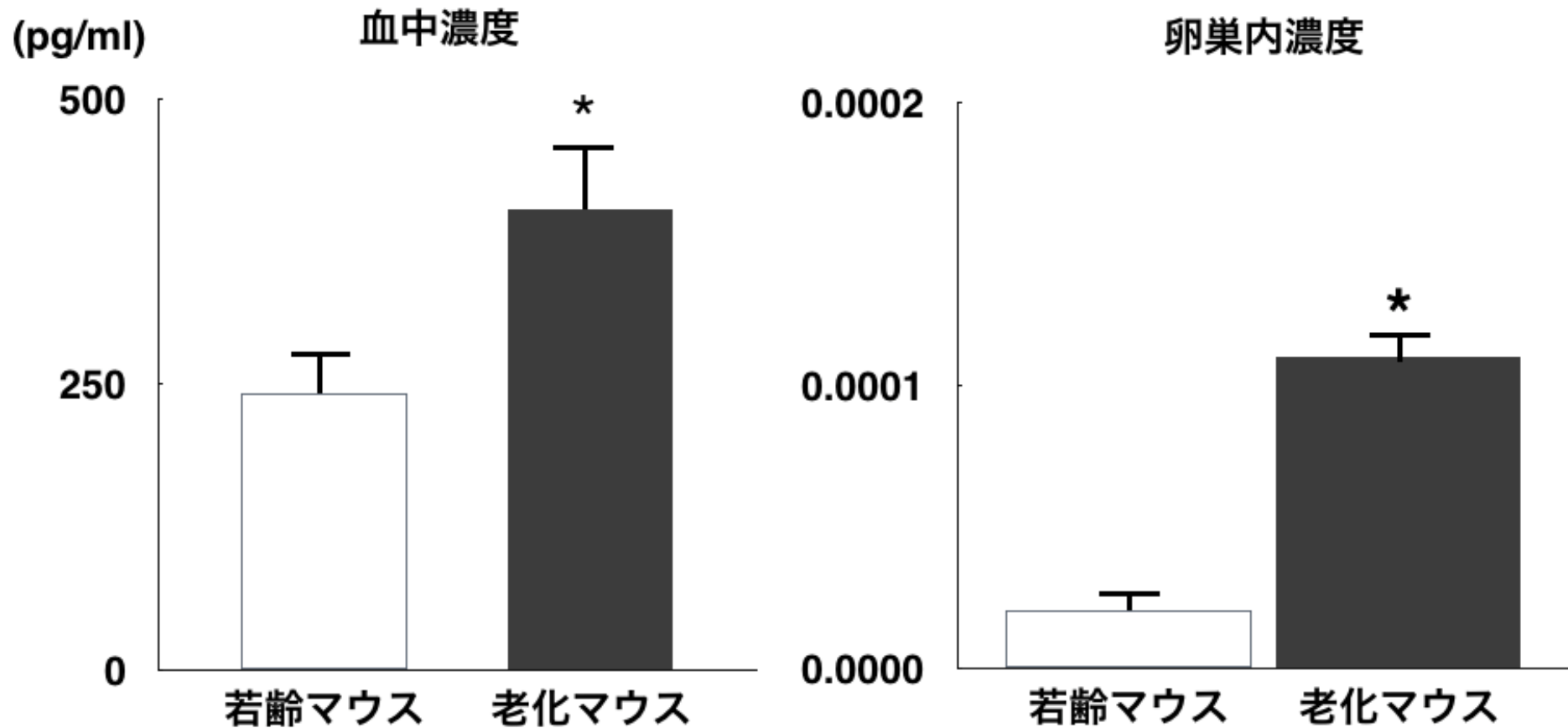
新技術の実証試験結果

- ・ CXCL5は分泌因子であるため卵子・胚の老化バイオマーカーとして利用できる可能性がある

→ 血中CXCL5濃度と卵巣内CXCL5濃度をそれぞれELISA、Realtime RT-PCRを用いて測定した

新技術の実証試験結果

* 血中および卵巣中のCXCL5濃度



老化マウスでは血中および卵巣中のCXCL5濃度が有意に増加していた

想定される用途

- ・ CXCL5阻害剤を胚の培養液に添加することで卵子・胚の老化による質の低下を改善し、高齢患者の体外受精の成績を向上させることが期待できる
- ・ 卵巣は体内で最も早く老化する臓器と考えられ、血中のCXCL5濃度を測定することにより卵子・胚の老化の程度を予測する老化マーカーとして用いることも可能と考えられる
- ・ より高齢となった個体において、主要臓器由来のCXCL5が増加すれば、血中CXCL5濃度は個体の老化の程度を予測する老化マーカーとしての用途に展開することも可能と思われる

実用化へ向けた課題

- ・ マウス胚では効果があったが、ヒト胚で効果があるかは未確認であるため、今後臨床試験を行う必要がある
- ・ 老化マーカーとしての感度・特異度を検証する必要があるため、ヒト血中CXCL5濃度と体外受精患者の年齢、妊娠率の相関を解析する必要がある

市場性

- ・ 現在、日本の体外受精は約35万周期で、半分は高齢不妊が原因とされている
- ・ 本技術では、これらの体外受精の際に使用する培養液を想定しており、国内だけでも17.5万周期が対象となるため、市場性は大変大きいと考えられる
- ・ 卵子・胚の老化マーカーは老化の個人差を測定することを想定し、全ての体外受精周期で用いられることが期待される

企業への期待

- ・ 卵子・胚培養液の開発技術を持つ企業との共同研究を希望
- ・ 生体バイオマーカー測定の開発技術を持つ企業との共同研究を希望
- ・ 上記の製造・販売が可能な企業との共同研究を希望
- ・ 今後の課題となる臨床試験やヒト検体での測定試験は当院を含め多施設の関連病院で容易に実施可能であり、企業には試験培養液の作製、プロトタイプ測定器の作製と試験実施のための支援を期待する

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称： 卵子、受精卵又は胚の質改善剤
- 出願番号： 特願2016-187532
- 出願人： 聖マリアンナ医科大学
- 発明者： 河村和弘、川越雄太

産学連携の経歴

- ・ 2014年-2015年 文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム・シーズBに採択
- ・ 2015年- 食品企業と共同研究実施
- ・ 2016年- 医療機器企業と共同研究実施
- ・ 2016年- 日本医療研究開発機構(AMED) 成育疾患克服等総合研究事業に採択

お問い合わせ先



MPO株式会社（聖マリアンナ医科大学指定TLO）

TEL: 044-979-1631

FAX: 044-979-1632

E-mail: info@mpo-inc.co.jp