



## ヒト受精卵の困難な船出：ヒト第一体細胞分裂を可視化

### 研究のポイント

- ・世界で初めてヒト受精卵の第一体細胞分裂における、染色体と紡錘体の動的可視化に成功
- ・紡錘体の形状と核形態には密接な関連があることを発見
- ・難治性不妊症の原因解明など、生殖医療への貢献が期待される

秋田大学（学長：南谷佳弘）大学院医学系研究科 産婦人科学講座 小野有紀 大学院生、寺田幸弘 教授の研究グループは、医療法人浅田レディースクリニック（愛知、東京）との共同研究で、ヒト第一体細胞分裂の詳細なライブイメージングに成功しました。第一体細胞分裂は受精（精子の卵子への侵入）から連続して生ずる極めて動的なイベントで、今まで正確に細胞核および細胞骨格の動態は観察されていません。研究グループは細胞核（DNA）と分裂紡錘体を形成する微小管にそれぞれ結合する蛍光標識物質を用いそれらを可視化し、共焦点顕微鏡でその変化を経時的に観察することに世界で初めて成功しました。さらに分裂紡錘体の形態と娘細胞（2つに分裂したそれぞれの細胞）の核形態の間には密接な関連があることを明らかにしました。

この研究成果は、国際総合科学誌『Nature Communications』で2024年6月25日00:00（日本時間）にオンライン公開されました。

つきましては、この研究成果について、下記のとおり記者説明を行いますので、お集まりくださるようお知らせします。

研究成果の概要については、別紙のとおりです。

### 記

日時：令和6年7月17日（水）午後2時～

場所：秋田大学医学部（本道キャンパス）管理棟2階 管理棟会議室

説明者：秋田大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座 寺田幸弘 教授、小野有紀 大学院生

#### 【問い合わせ先】

秋田大学医学系研究科・医学部

総務課長 小柳

（研究内容）

Email：m-soumu@hos.akita-u.ac.jp

（その他）

電話：018-884-6005／FAX：018-884-8619

※大変恐縮ですが、研究内容に関するお問い合わせはメールにてお願いいたします。

## ヒト受精卵の困難な船出：ヒト第一体細胞分裂を可視化

### 研究のポイント

- ・世界で初めてヒト受精卵の第一体細胞分裂における、染色体と紡錘体の動的可視化に成功
- ・紡錘体の形状と核形態には密接な関連があることを発見
- ・難治性不妊症の原因解明など、生殖医療への貢献が期待される

### ○ 概要

秋田大学大学院医学系研究科産婦人科学講座 小野有紀 大学院生、寺田幸弘 教授の研究グループは、医療法人浅田レディースクリニック（愛知、東京）との共同研究で、ヒト第一体細胞分裂の詳細なライブイメージングに成功しました。第一体細胞分裂は受精（精子の卵子への侵入）から連続して生ずる極めて動的なイベントで、今まで正確に細胞核および細胞骨格の動態は観察されていません。研究グループは細胞核（DNA）と分裂紡錘体を形成する微小管にそれぞれ結合する蛍光標識物質を用いそれらを可視化し、共焦点顕微鏡でその変化を経時的に観察することに世界で初めて成功しました。さらに分裂紡錘体の形態と娘細胞（2つに分裂したそれぞれの細胞）の核形態の間には密接な関連があることを明らかにしました。

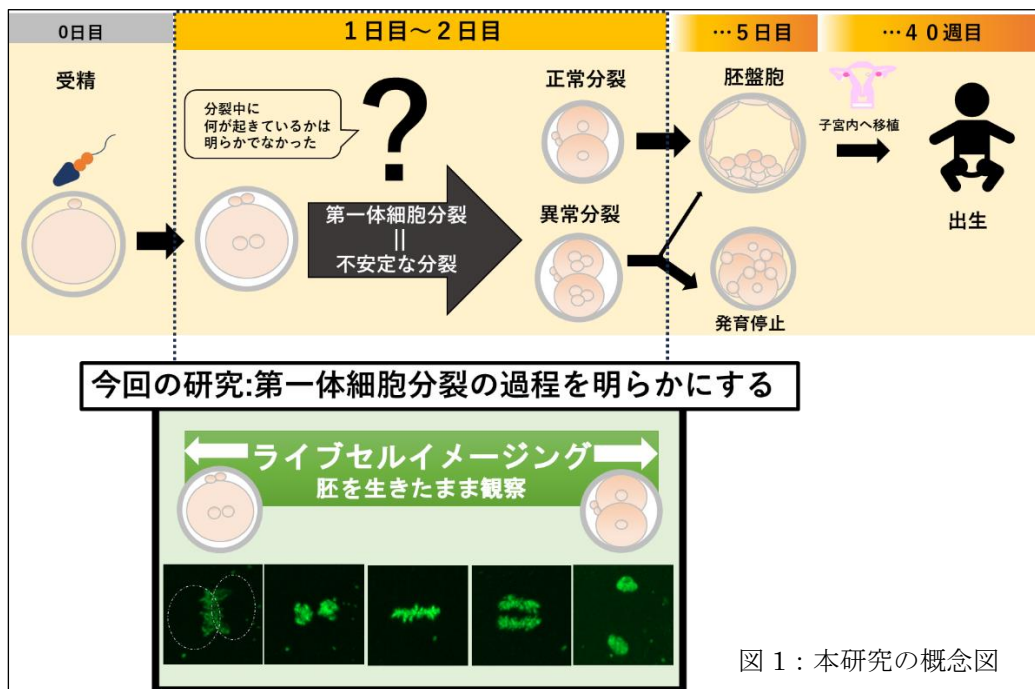


図1：本研究の概念図

## ○ 研究の背景

育児を願って産婦人科を受診されるカップルの望みが叶うことは私たち産婦人科医療者の希望であり喜びです。我が国では2年前より不妊診療で行われる体外受精・胚移植(IVF-ET と略)などの生殖補助医療(ART と略)が保険医療化されました。しかし、IVF-ET の周期あたりの生児獲得率は2割程度で20年前と比較し顕著な向上はしていません。現在タイムラプス(※1)による胚発育観察や着床前胚細胞染色体異数性検査(PGT-A)などのアドオンと呼ばれる保険適応外医療がART に導入され、生児獲得率の向上が期待されています。しかし、これらの医療の有用性に関しては明らかなエビデンスはなく、ヒト発生の基本的知見に基づいたその効果の検証が求められています。

ヒトの体は受精卵という1つの細胞が無限回に分裂を繰り返した結果の膨大な数の細胞で構成されています。そのヒト生命の最初の細胞分裂が第一体細胞分裂(第一卵割)です。精子が卵子内に侵入するとそれぞれの核が膨化し前核と呼ばれる状態になります。父母由来の2つの前核の融合が受精ですが、前核内のDNAは卵子内で速やかにそれぞれ染色体になり、紡錘体が形成され、2個の男女の命を有した娘細胞が形成されます。この過程が人体の最初の体細胞分裂です。通常、体細胞分裂は一つの核が分離しますが、第一体細胞分裂はそれぞれ離れた精子核と卵子核の融合後に起こる分離で、その観察には多くの困難が伴い動物実験でも正確に把握しきれしていません。ここ数年「ヒト第一体細胞分裂ではエラーが起りやすい」ことを示唆する報告が科学のトップジャーナルにいくつか報告されました(図1上)がその明確な動態観察報告はありませんでした。研究チームはヒト第一体細胞分裂の核(DNA)のみならず、分裂紡錘体を可視化しその動態を観察および検討することに取り組みました。研究に使用されたヒト2前核期胚は共同研究者施設である医療法人浅田レディースクリニック(愛知、東京、浅田義正院長および福永憲隆副院長)で治療の過程で生じた凍結余剰胚を秋田大学に移送されたものを融解後に使用されました。本研究は秋田大学医学部倫理委員会、医療法人浅田レディースクリニック倫理委員会での審議と承認、および日本産科婦人科学会臨床倫理監理委員会への届け出のもと、患者同意をいただいたのち行われています。倫理委員会承認研究内容に基づき観察・検討終了後のヒト胚はすべて破棄されております。

## ○ 研究結果

ヒト受精卵を蛍光色素に浸漬し、生きたまま高解像度の共焦点レーザー顕微鏡で観察しました。細胞を生きたまま顕微鏡で観察することで、リアルタイムでそのダイナミックな挙動を精細に観察することに成功しました(図2)。その過程で、ヒト受精卵の第一体細胞分裂では様々な形態の紡錘体が存在し、非常に多くの異常な形態の紡錘体を形成することを発見しました(図3、図4)。ヒト受精卵の紡錘体に異常な形が多いことは、従来広く行われてきた固定標本での免疫染色法(細胞の活動をストップさせ、その後に抗体を用いて内部を染め上げる方法)の研究で報告されてきましたが、異常形態紡錘体の発生過程やどのような分裂を引き起こすかは長年の間不明でした。我々の研究では、異常な形態の紡錘体は、正常な形状の紡錘体よりもはるかに2細胞期に多核となる割合が高いことを発見しました(図3・図4)。言い換えると、ヒト生命の最初の分裂では紡錘体の形状がその結果を左右するということがわかりました。

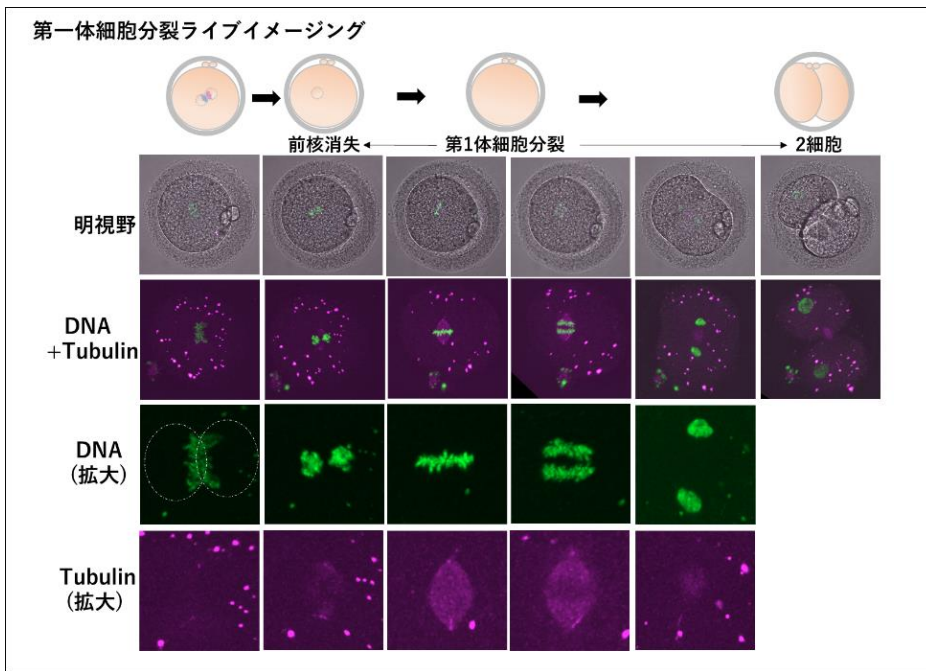


図 2：緑は染色体、紫は微小管から構成される紡錘体を表わします。図は正常な形状の紡錘体の挙動を示

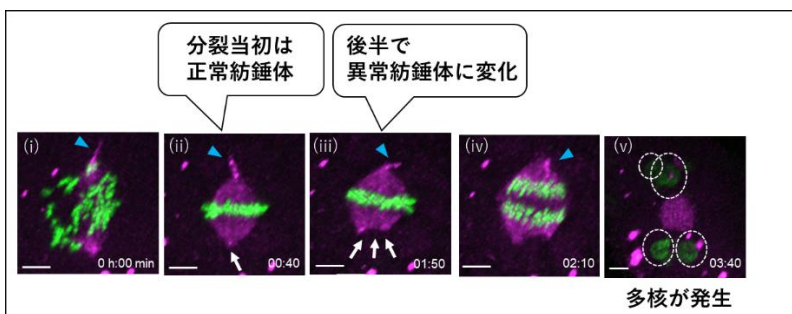


図 3：異常形態紡錘体形成の過程

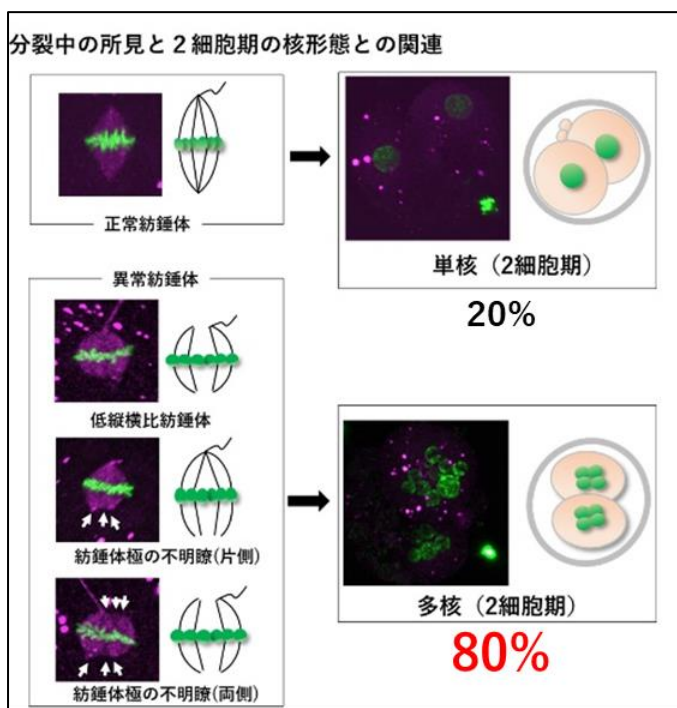


図 4：紡錘体の形態異常と2細胞期の多核との関連。2細胞期の8割が多核を示し、その形成には異常な形状の紡錘体が強く関連します。

## ○本研究の意義と今後の展開

今回のライブイメージングでは第一体細胞分裂紡錘体の形態は多彩であり、その形態が娘細胞の多核と関連することが明らかになりました。臨床的に2細胞期の娘細胞に多核が認められた胚は妊娠率や出産率が低下することが知られています(図1)。第一分裂での染色体分離エラーはその後の分裂で修復できない可能性も考えられます。これらより、妊娠が期待できる良好胚の選択に第一体細胞分裂の挙動解析が重要であることが考えられます。例をあげると、タイムラプス観察で第一体細胞分裂の明視野観察での状況を詳細に解析することにより、経済的にも負担の大きなアドオン医療(PGT-Aなど)に代替比肩しうる簡便な良好胚選択法の開発の萌芽が期待できます。また、ヒト発生学上の知見としての意義も大きいと考えます。卵子には紡錘体を形成する微小管形成中心としての中心体(※2)は存在せず、精子が受精時に卵子に持ち込むことが報告されています。本研究では、ライブイメージングで捉えないと検証不能なヒト第一体細胞分裂紡錘体極における中心体タンパクの観察にも世界で初めて成功しています。今後は精子中心体の分離により形成される第一分裂紡錘体極の解析をすすめるにつれて、精子機能とその後の発生における染色体分離との関連(新しい男性不妊症、不育症の概念)が萌芽することが期待されます。

### ○用語解説:

※1 タイムラプスインキュベーター:内蔵カメラと顕微鏡を備えた培養器の中で受精卵の画像を一定間隔で写真撮影を行います。これにより培養器から胚を取り出さない安定した培養環境で受精卵の観察を詳細に行うことが可能となります。全国の不妊治療施設で普及が進んでいます。

※2 中心体:細胞分裂では、遺伝情報を運ぶ染色体(DNA)が複製されて倍加し、娘細胞に均等に分配されます。このときに染色体を2方向に引っ張っているのが、微小管とよばれる繊維であり、この微小管形成の中心として働くのが中心体です。

## ○ 原論文

小野有紀\*、白澤弘光、高橋和政、後藤真由美、小野隆裕、坂口太一、岡部基成、平川威夫、岩澤卓也、藤嶋明子、菅原多恵、牧野健一、三浦広志、福永憲隆、浅田義正、熊澤由紀代、寺田幸弘。

“Shape of the first mitotic spindles impacts multinucleation in human embryos”

<https://www.nature.com/articles/s41467-024-49815-8>

\* 責任著者

## ○ 研究支援

日本学術振興会(JSPS) 科研費、公益財団法人今井精一記念財団助成事業