

卵巣細胞の移植でサルの赤ちゃんが誕生

卵巣細胞を別の個体に移植し、卵胞を採取して体外受精・出産したサルの例は、女性がん患者の不妊治療に道を開くことになる。

原文：Live birth after ovarian tissue transplant

Nature Vol.428(137-138)/11 March 2004; www.naturejpn.com/digest

放射線照射や高用量の化学療法を女性のがん患者に行くと早発性不妊を引き起こす可能性がある。だが、治療前に採取しておいた卵巣組織を治療後に戻して機能させることができるなら、この副作用を避けることができるだろう。マウス¹やヒツジ²では、移植した卵巣組織によって出産した例があるが、サル³やヒト^{4,5}では、性ステロイドホルモンの分泌は続いていても、出産にはいたっていない。

本論文では、サルの新鮮卵巣組織を同じサルの別の部位に移植し、卵母細胞形成、受精、受精卵の代理母への移植を経て健康なメスザルが誕生したことを報告する。異所性移植した組織は主要な血管に外科的に結合させなくとも機能した。これはヒトにおける低温保存卵巣組織移植に基礎を提供する結果である。

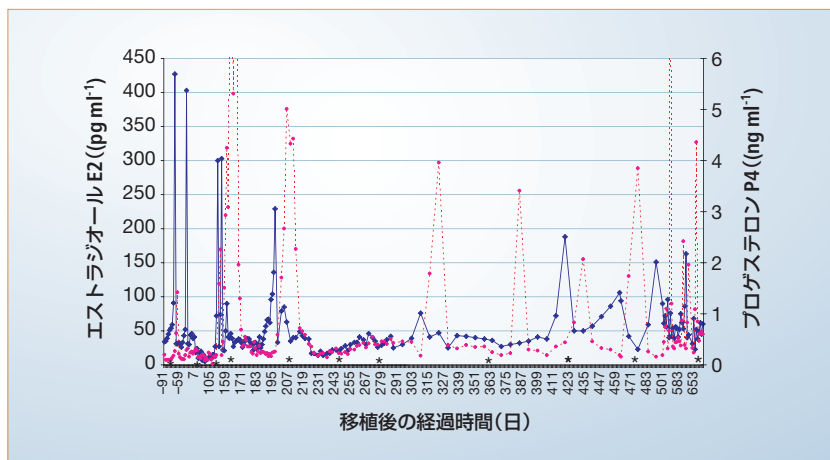
麻酔下で7頭のアカゲザル (*Macaca mulatta*) から腹腔鏡を用いて卵巣を摘出した。卵巣皮質を4°CのLeibovitz培地中で小片(1×3×4mm; n=219)に切り分け、直ちに同じサルの筋肉または腎臓に隣接する皮下ポケットまたは弁に移植した。4頭は腕と腹部の両方に(移植部位数は23~54カ所)、2



図2 2個の桑期胚を1頭の代理母に移植した結果生まれた赤ちゃんザル。この胚は、移植された卵巣皮質の組織片から採取した第二減数分裂中期の卵母細胞を細胞質内精子注入法で受精させることによって得た。この赤ちゃんザルは「ブレンダ(BRENDA)」(bilateral oophorectomy, resumption of endocrine function, and abdominal follicle pregnancy = 両側卵巣摘出、内分泌機能回復、腹部卵胞による妊娠)として知られる。

頭は腎臓と腹部に(18~42カ所)、1頭は腕の補足資料を参照)。み(26カ所)に移植を受けた(方法については放射線免疫測定法によってサルの末梢血サン

図1 腎臓と腹部に卵巣組織を移植されたサルにおける、660日間の全身のエストロゲン(E2、青)とプロゲステロン(P4、ピンク)の濃度。生殖ホルモンの産生は周期的であり、最初のプロゲステロン濃度のピークは移植後166日にみられ、その後平均62日ごとに2ng ml⁻¹を上回るピークが8回あった。膣出血(*で示した時点)は移植後10回起き、エストロゲン濃度の低下と相関があった。



ブルの血清エストラジオール(E2)、プロゲステロン(P4)および卵胞刺激ホルモンを測定した⁶。超音波検査でサルは月経と卵胞を観察した。卵胞が4 mmになったところで、1,000 国際単位(IU)のヒト絨毛性腺刺激ホルモンを注射してから26~30時間後に卵胞を摘出して卵母細胞を採取した。成熟卵母細胞を電気刺激受精後に細胞質内精子注入⁷によって受精させた。精子注入後10~16時間で、2個の前核が観察され、その後、有核の卵割球の分割が認められたことで受精が確認された。

すべてのサルは移植後70~150日以内に、E2の血漿濃度が50 pg ml⁻¹になった。エストラジオールとプロゲステロンの値は、全身の静脈血よりも、腕へ移植した部分の局所の静脈ドレナージのほうが高かった。これは移植した卵巣組織が機能していたことを示唆している(補足資料を参照)。腎臓と腹部に移植を受けた1頭のサルでは、ほぼ60日ごとにP4の30 ng ml⁻¹を上回る上昇が見られた。これは通常の28日サイクルよりも長い(図1)。このサルでは移植後84日で卵胞刺激ホルモンが10.5 mIU ml⁻¹まで上昇したが、169日後までに2.79 mIU ml⁻¹に下がった。これはエストロゲンが適切に産生されていたことを示している。

数頭のサルでは、外因性性腺刺激ホルモンによる刺激なしに多数の卵胞が発達した。卵胞が最もよく発達したのは腹部の皮下への移植片だった(50%、補足資料を参照)。腎臓被膜から卵胞の採取を試みたが、外科的到達が難しい場所であるためうまくいかなかった。また、針吸引した他の卵胞からは卵母細胞は採取できなかった。したがって、ヒト絨毛性腺刺激ホルモンを投与した4頭のサルから卵胞($n=23$)を切除し、16個の卵母細胞を得た。

これらの切除した卵胞のうち8個は成熟していた。細胞質内精子注入によって6個を受精させると、*in vitro*で卵割が起こった。1個の5細胞胚と1個の8細胞胚を、腹腔鏡下で

レシピエントである2頭のサルの卵管に移植した。2個の桑実期胚を腹腔鏡下で別のサルに移植した。桑実胚を移植したサルは正常な単生児を妊娠し、体重500gの健康なメスザルが昨年誕生した(図2)。

私たちが知る限りでは、これは移植された新鮮卵巣組織から卵母細胞を採取後、受精と妊娠に成功した霊長類における初めての例である。腎臓は移植組織の内分泌機能を補助したが、腕と腹部の移植部位のほうが卵母細胞を採取しやすかった。

本論文で説明した方法は、がん生存者の生殖能力保持の可能性を開くものだ。だが広い臨床応用が実行可能になる前に、低温保存した卵巣組織が卵母細胞のドナーに移植できるかどうか、またこれがドナーの妊娠中に卵巣のステロイドホルモンサポートを維持できるかどうかを調べる必要があるだろう⁸。■

著者のD. M. Lee, R. R. Yeoman, D. E. Battaglia, R. L. Stouffer, M. B. Zelinski-Wooten, J. W. Fanton & D. P. Wolfは、オレゴン健康科学大学・産婦人科学・小児科学・生理学・薬理学部、オレゴン国立霊長類研究所・生殖科学部門(Oregon Health & Science University, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics, Physiology and Pharmacology, Oregon National Primate Research Center, Division of Reproductive Sciences, Portland, Oregon 97201, USA)に所属している。

E-mail: leedavi@ohsu.edu

1. Parrott, D. M. *J. Reprod. Fertil.* **1**, 230–241 (1960).
2. Gosden, R. G., Baird, D. T., Wade, J. C. & Webb, R. *Hum. Reprod.* **9**, 597–603 (1994).
3. Schnorr, J. *et al. Hum. Reprod.* **17**, 612–619 (2002).
4. Le Porrier, M., von Theobald, P., Roffe, J. L. & Muller, G. *Cancer* **60**, 2201–2204 (1987).
5. Oktay, K. *et al. J. Am. Med. Assoc.* **286**, 1490–1493 (2001).
6. Duffy, D. M. & Stouffer, R. L. *Hum. Reprod.* **17**, 2825–2831 (2002).
7. Ouhibi, N., Zelinski-Wooten, M. B., Thomson, J. A. & Wolf, D. P. in *Contemporary Endocrinology: Assisted Fertilization and Nuclear Transfer in Mammals* (eds Wolf, D. P. & Zelinski-Wooten, M. B.) 253–284 (Humana, Totowa, New Jersey, 2001).
8. Lutjen, P. *et al. Nature* **307**, 174–175 (1984).

本論文への金銭的な利害関係：なしとの報告
補足資料がネイチャーのウェブサイト内にあります。

Nature Publishing Group makes an IMPACT



インパクトがある雑誌は、
Natureです。

2002年度、*Nature*のインパクト・ファクターは30.432でした。
もちろんmulti-disciplinaryジャーナルのナンバー1です。

nature publishing group 