

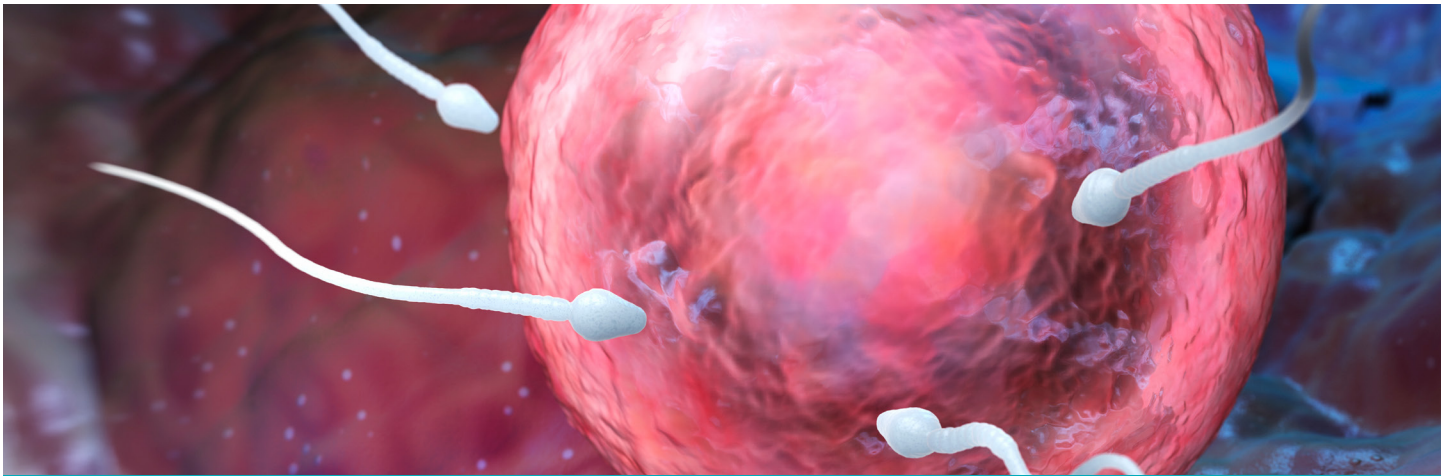


gwha
Global Women's
Health Academy

ESHRE 2017 日本の出生率向上に及ぼす影響

TOPEC GLOBAL
The Omnia-Prova Education Collaborative

This resource is supported by an educational grant from Merck KGaA, Darmstadt, Germany.



ESHRE 2017 日本の出生率向上に及ぼす影響

GWAHは、ESHRE 2017 で発表された内容の一部と日本の出生栄養実践への影響について、臨床家や日本の専門医の意見に興味があった。ESHRE 2017には、日本全国に渡り本分野にて知られる、平岡謙一郎先生、片桐由紀子先生、山田光俊先生が出席した。セッションにおいて、医師それぞれに対し、複数の質問が投げかけられた。どのようなプレゼンテーションが最も興味深かったか、またIVF手術後の日本における胚品質と出生率の向上に最も適切な情報が含まれていたのか。要約された応答は以下の通りとなる。

亀田医療センター
シニア胚培養士
平岡謙一郎

質問:

ESHRE 2017 で最も興味深いのはどのプレゼンテーションでしたか?

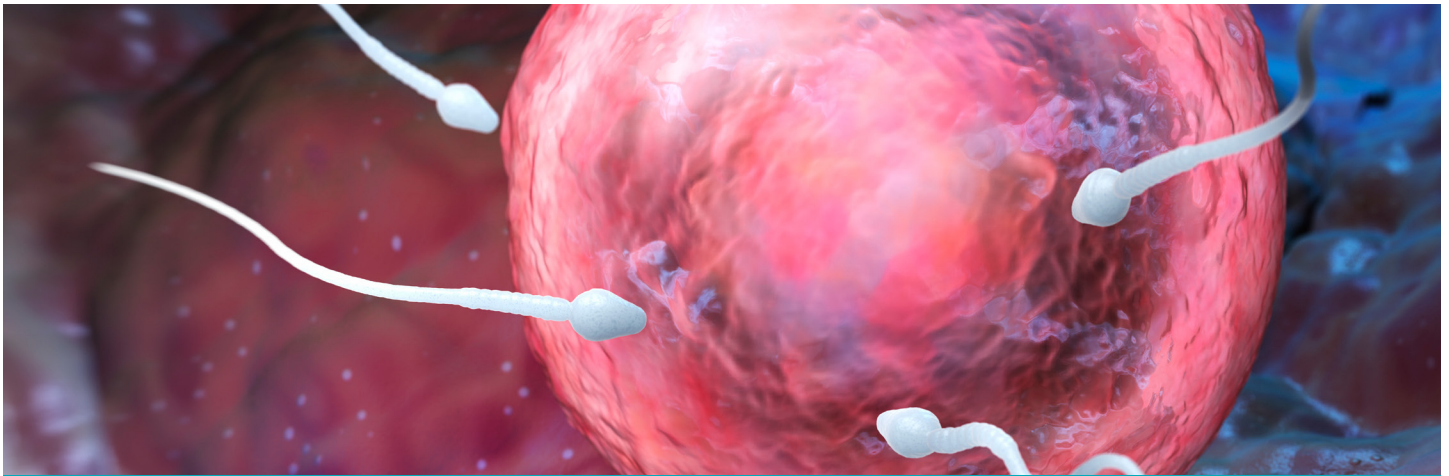
Babariyaらの口頭発表で開発と小説の応用、胚様体液および胚性DNAの供給源としての培養培地を探索する戦略に関するプレゼンテーションは、かなり興味深かった (O-028)。ご存知の通り、PGSは浸潤性であり、生検中の損傷の危険性もあるため、日本では禁止されているが、遺伝的に正常な胚を特定するのに役立つことに対しては疑いがありません。

このプレゼンテーションでは、胞胚腔液、および/または使用済み培養培地が胚性DNAの信頼できる供給源であり、それらが潜在的に非侵襲的な着床前遺伝子検査に使用されることが可能かという問いを投げかけている。

それに対する短い答えは「はい」です。実際この研究では、胞胚腔液および使用済み培養培地の両方から胚のDNAが検出され、すべての胚の性別は、使用済み培養培地から正確に検出された。

さらに著者らは、胞胚腔液および使用済み培養培地から、微量のDNAを増幅する画期的な方法を開発した。注目すべきは、使用済み培地サンプルの予備分析において、染色体コピー数、試験胚の栄養外胚葉サンプルとが95.65%一致した点です。テストサンプル数は比較的小さかったが、このアプローチは非侵襲性であり、胚の品質を評価する際の重要な情報源ことを示唆しています。

必要な情報を得るためにリスクを軽減し、また現在の標準生検アプローチよりも経済的である点において、この結果は、PGSが禁止されている日本においては非常に重要であると考えます。



ESHRE 2017 日本の出生率向上に及ぼす影響

質問:

ESHRE 2017 において、胚の品質を評価し、使用済み培養培地を使用することに関連する項目で、興味をそそられる発表がありましたか?

はい、Vera-Rodriguezら (O-029) による非侵襲的PGSです。

栄養外胚葉から得られたDNA間の相補性の異数性の存在を明らかにし、同じ胚の使用済み培地中のDNAに対する生検する。このプレゼンテーションでは、同じ胚、栄養蓋杯葉生検 (PGS)とDNA分析における胚培養培地 (非侵襲性PGS; NI-PGS) 間における異数性の一致率に関する問いであった。もっとも興味深かった内容のは、私の前回の発表と一致しており、NI-PGSによって得られた染色体診断が補完的であることが明らかにされた。彼らは、非侵襲的PGSは、5日目のPGSを用いて得られた利益/損失に関して相補的であり得ると結論付けている。

質問:

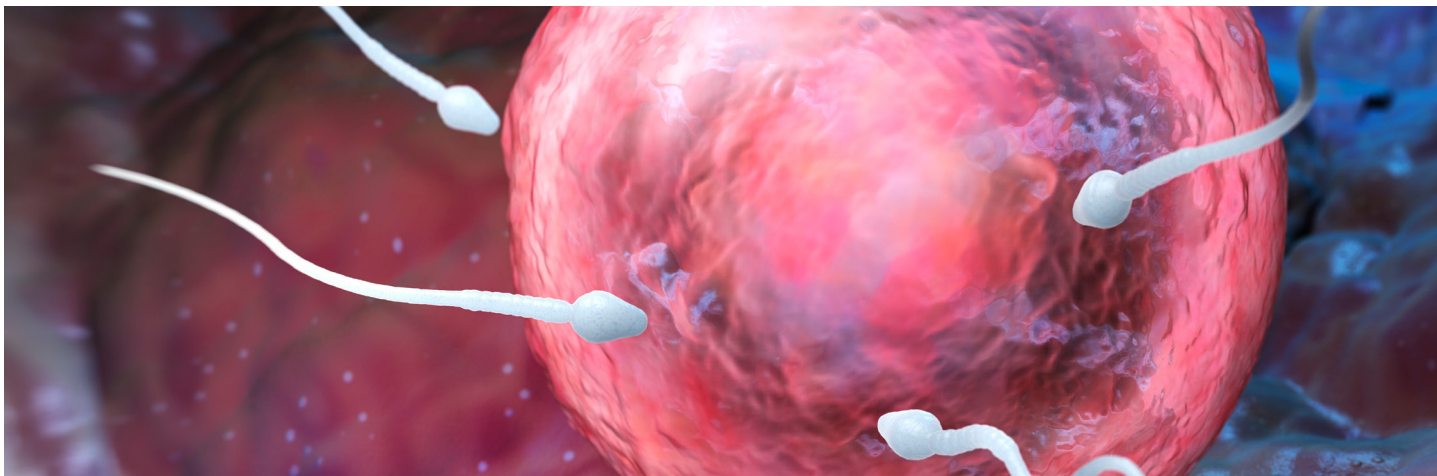
ESHRE 2017 の他のどの情報が日本において最も適用可能で重要であると思いますか?

今回、日本にとって、かなり関連性の高いプレゼンテーションがたくさん見受けられた。これらは、レーザー補助孵化に関する2つのプレゼンテーションで、PapatheodorouとPanagiotidisらが発表したものでした。最初の発表は、卵子バンクからのガラス化した卵母細胞を用いた場合の胚移植前のレーザー補助孵化 (laser assisted hatching)。プロスペクティブ、制御、無作為化試験 (O-071)。二つ目は、レーザーを用いた孵化は臨床結果を改善する、高予後卵母細胞寄生サイクルで発生した、上級グレードのガラス化した胚盤胞と名付けられた発表であった: プロスペクティブ、無作為試験 (O-072)。

O-071試験では、卵母細胞寄贈プログラムでガラス化した/加温卵母細胞由来の胚を使用する場合、レーザー支援孵化が有益であるかどうかを尋ねた。答えは、レーザーを用いた孵化の使用が、実際の統計的に有意な移植の改善をもたらしたことであった ($p = 0.0003$)。

O-072の研究では、レーザー補助孵化によって透明帯を部分的に開放することが、最高品質のガラス化した胚盤胞の移植可能性に影響を及ぼすかどうかを尋ねた。その所見は、加熱後の部分的な透明帯の開口部 ($p = 0.003$) が生じたときに、ガラス化した上層の胚盤胞の移植率が15%から20%まで有意に増加したことである。

最後に、パパテドーロとパナギオティディスがサポートした、日本の優れたプレゼンテーションです。完全な透明帯除去は、ヒト胚盤胞におけるインテグリン $\alpha 5$ および $\beta 1$ 発現をアップレギュレートする



ESHRE 2017 日本の出生率向上に及ぼす影響

ことにより、胚の付着および伸長を促進する：K. Ezoeおよびその同僚（O-008）によるインビトロ伸長モデル。

私は、同僚の山田先生がこのプレゼンテーションの評価に同意していることを知っていますので、これ以上の優位点についてはここでは言及しません。

胚培養士の一人として、最終的には、出生率の向上につながる胚の発達と移植能力を高める安全かつ効果的なアプリケーションを探求します。

東邦大学医学部

産婦人科

片桐由紀子

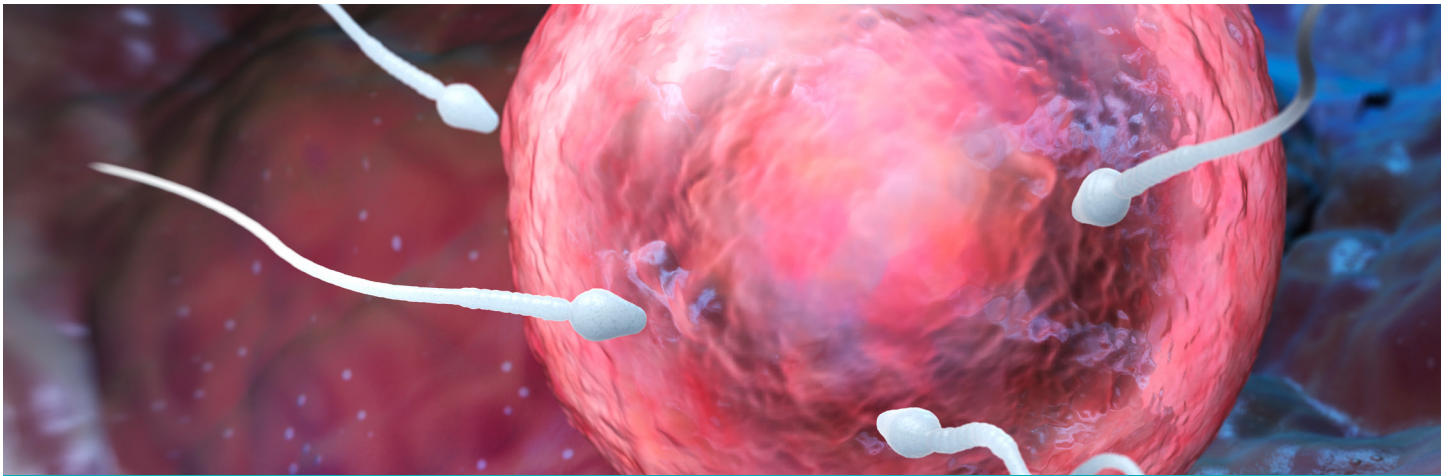
質問:

ESHRE 2017 で最も興味深いのはどのプレゼンテーションですか？

日本では、累積生存出生率の改善が非常に重要な目標です。ESHRE 2017での2つのプレゼンテーションでは、その取り組みを支援する新しい洞察が得られました。最初はMalchauらが行ったもので、援助された生殖技術の反復サイクル後の累積生存出生率に対する回収された卵母細胞の数の影響--デンマーク全国コホート研究（O-126）；2つ目は、トゥルネーらによるもので、胚移植の前に新規オキシトシン拮抗薬ノルアジバンを1回経口投与した後の妊娠および生存率のプラセボ対照無作為化二重盲検試験でした（O-024）。

Malchauらは、最初に補助された生殖技術サイクルで吸引された卵母細胞の数が、その後のサイクルで累積生年の出生率に関連するかどうかを言及しており、彼らは、吸引サイクル中の卵母細胞の増加が実際に累積出生率の上昇と関連し、患者の治療中止リスクがより低いことを発見しています。

したがって、最初の治療は、その後のサイクルにおける結果を予測することになるので、良好な第1サイクル応答は、患者がさらなるサイクルを続ける価値を確認するのに役立つことになります。著者らは、1994年以来、公立病院と私立診療所のすべてのART治療を含むデンマーク国立IVF登録簿からデータを取り、さらに、治療関連の出生と自然発生妊娠を識別する治療誕生レジストリとのクロスリンクを行った。デンマーク全国コホート研究では、2002年から2011年の間に同種の卵を用いてART治療を開始したすべての女性、合計30,486人を対象とした。



ESHRE 2017 日本の出生率向上に及ぼす影響

彼らの知見のより広い意味は、成功例に対しては、新鮮なおよび凍結融解された胚の置換の両方の繰り返しサイクルおよび組み合わせに基づくものであり、刺激に対する卵巣の応答が、不妊のカップルがARTプログラムに入る年齢にかかわらず、重要な予後因子であることが報告されている。その知見は私の結論と一致しています。

二つ目は、トゥルネーらによる発表で、新規オキシトシン拮抗薬、および胚移植前に投与した場合の妊娠および生存率に及ぼす影響を評価したものでした。

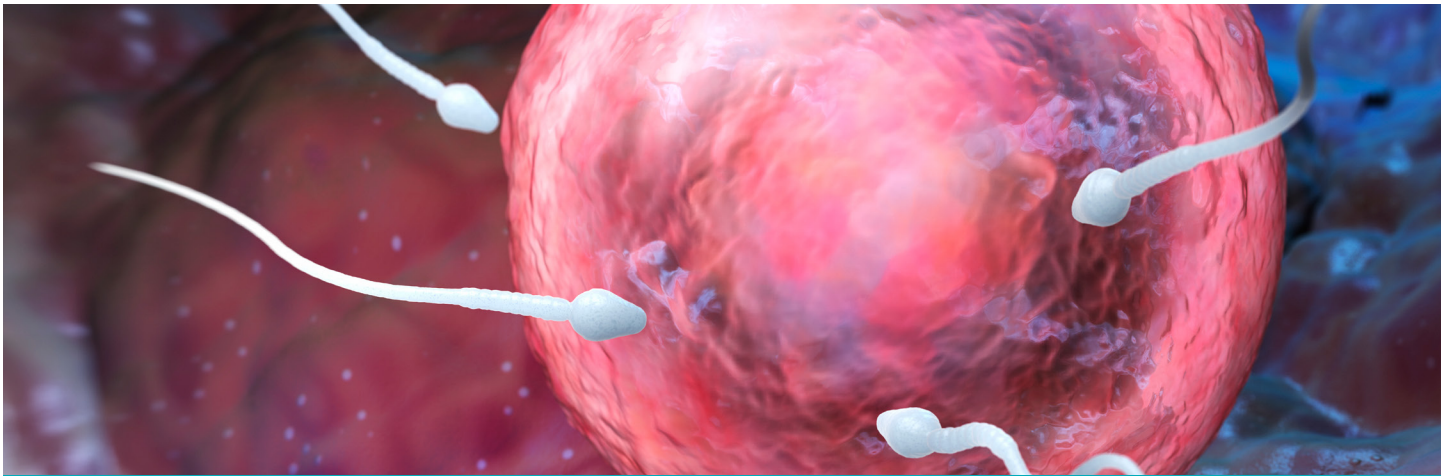
これは非常に興味深いプレゼンテーションで、より具体的には、3日目の新鮮な胚移植前のオキシトシン拮抗薬、ノルアジバンの経口投与が、妊娠および生存率を改善するかどうかを尋ねたものでした。彼らは、プラセボ群の29%と比較して、総生存率がノラシバンの異なる経口投与の投与後に40%であったことを発表しています。

これは、多国籍、プロスペクティブ、二重盲検、用量発見、無作為、並行群、プラセボ対照試験で、IVF後の胚移植または細胞質内精子の注射の4時間前に投与された100,300または900mgのノルアジバンまたはプラセボの単回経口用量を評価するものであった。これは、247人の被験者を対象にしたもので、著者らは、胚移植時に子宮内で発現されたオキシトシンおよび/またはバソプレシンV1a受容体の拮抗作用が子宮の受容性を高め、妊娠率を改善する可能性があるという仮説から導かれており、これは、子宮収縮を減少させ、子宮内膜の受容性および灌流を改善することによる作用の可能性もあります。彼らの全体的な結論は、胚移植前に[ノラシバンのような薬剤]を1回経口投与した後、プラセボと比較して妊娠および生存率が10~20%増加する可能性があることであった。そして、個人的には、今後の大規模な試験でこの知見を確認する必要性についての彼らの提案に個人として同感しています。

質問:

ESHRE 2017 の他のどの情報が日本において最も適用可能で重要だと思いますか？

それはとても回答に難しい質問ですが、ESHRE 2017 において、周産期転帰に関連する単一胚移植の価値、SETに関連する継続したテーマがあったと思います。日本は、IVF移植プロトコルでSETを使用するためのガイドラインの最前線にあったということを出して欲しいです。2008年、日本産婦人科学会は、反復IVFの失敗を除いて、または二重胚移植が受け入れられる35歳以上の患者を除いて、すべての症例についてSETの推奨を行いました。多くの出版物が、これらの勧告を検証しており、代表的な文献は、2016年にTakeshima and colleagues が発表した「不妊症と無菌性」という文献です。(Fertil Steril. 2016; 105 (2) : 337-346.e3を参照)。



ESHRE 2017 日本の出生率向上に及ぼす影響

ESHRE 2017でのプレゼンテーションに関しては、3つのトピックに興味がありました。最初は Magnussonらが行ったもので、2007年から2013年にかけてのスウェーデン国立アシストリプロダクション登録簿のデータです。タイトルは「IVF中に回収された卵母細胞の数」：有効性と安全性のバランス (O-038)。彼らの発表は改めてSETの価値を確認し、陽性の予後マーカーである回収された卵母細胞の数が20を上回り、凍結解凍された胚を移植に使用することの有用性が増したことを強調しています。

2番目の発表はRocaらのスペインの卵母細胞寄贈プログラムに取り組んだ「単一または二重胚移植？ 卵母細胞寄贈プログラム参加患者の意思決定プロセス (P-565) と題された発表です。このポスタープレゼンテーションの強みは、生存出生の可能性に関する適切な患者教育が単一胚移植ではなく二倍胚移植で改善されないということが適切な患者教育によって提供されたことです。重大なのは、二重胚移植において利益よりもリスクがあり、一旦理解されると、より合理的な方法が患者によって決定されるという点です。

3つ目に関しては、胚を選択するための予後マーカーを提供するものであり、高品質の胚が移植のために選択されるという点で単一胚移植の使用を強く支持している発表です。これは「移植および生存の非侵襲性バイオマーカー (P-138) としての3日目の胚培養培地中のMicroRNAs」と名付けられた Geraldoらのポスター発表であった。彼らは、MicroRNAsがインプラントとなり、生存する可能性の高い高品質の胚の有用なバイオマーカーになりうるかどうかを問うたものであり、MicroRNAsがそのようなツールになりうる可能性があることを発見した。このプレゼンテーションには明らかに制限があり、埋め込みと生存の達成するには、複雑なプロセスを踏む必要があり、培地中の特定のMicroRNAs シグネチャは予後決定的ではないと考えられますが、他の移転のための質の高い胚を同定するためのより標準的なアプローチであると評価しています。

慶應義塾大学病院

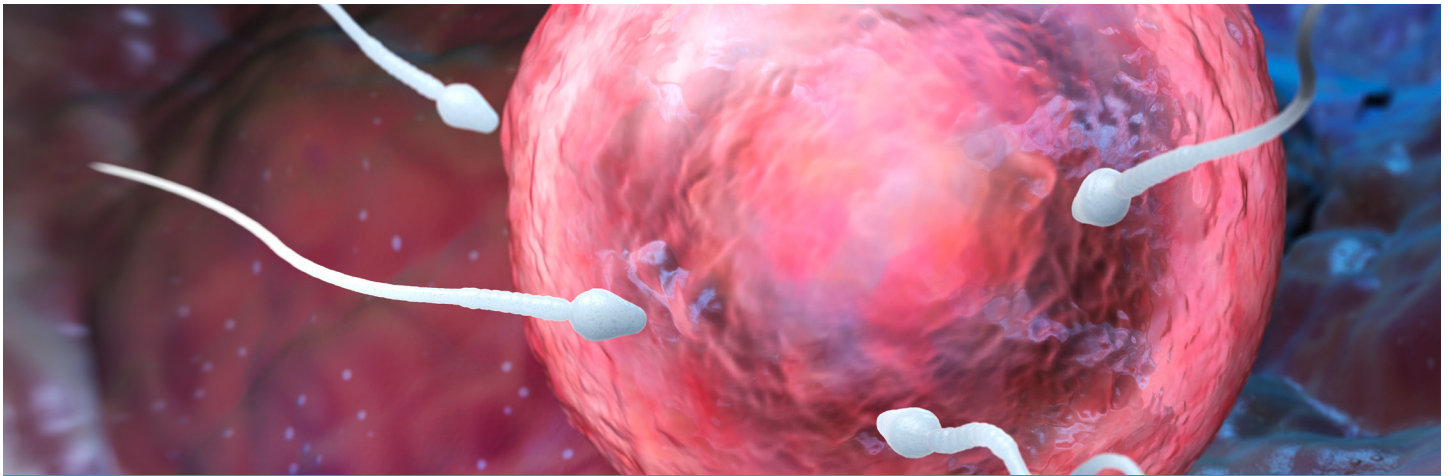
産科

山田満稔

質問:

ESHRE 2017 で最も興味深いのはどのプレゼンテーションですか？

私は異数性に関心があります。PGSによって明らかにされたように、胚減数分裂異数性の70%は卵母細胞に由来します。異常な減数分裂、異常紡錘体集合、セントロメア減少、テロメア短縮、および異常



ESHRE 2017 日本の出生率向上に及ぼす影響

なミトコンドリア機能によって、妊娠初期胚の生殖腺起源が説明され得られます。しかしながら、日本では、異数性胚の解析にはまだ明確な合意は得られていません。この分野に関し、ESHRE 2017の本会議の Gianaroli (O-263) により、今回とてもよく再議論されました。

ヒト胚の異数性はしばしば減数分裂および/または有糸分裂における偏差に起因し、自然妊娠では異数性の大部分は母系染色体に遡ることができ、また年齢に依存することが深く議論された。妊娠第1週の間にかかる流産は検出されずに検査されないかもしれないというデータが提示され、異数性の概念の発生率は、流産または、出生前/出生後の診断により高くなる可能性があることを示唆している。異数性への精子の寄与に関連する証拠も示され、異数性は精子の約6%、重度の男性因子ではさらに高いことが見出された。また、倍数性矯正機構の存在が示唆され、正倍体概念の発達を回復させる矯正機構であると言及された。最後に、私は妊娠流産リスクを軽減する貴重な方法として、卵母細胞の減数分裂異常を検出する手段としての極体生検の使用について言及する必要があると考えています。

質問:

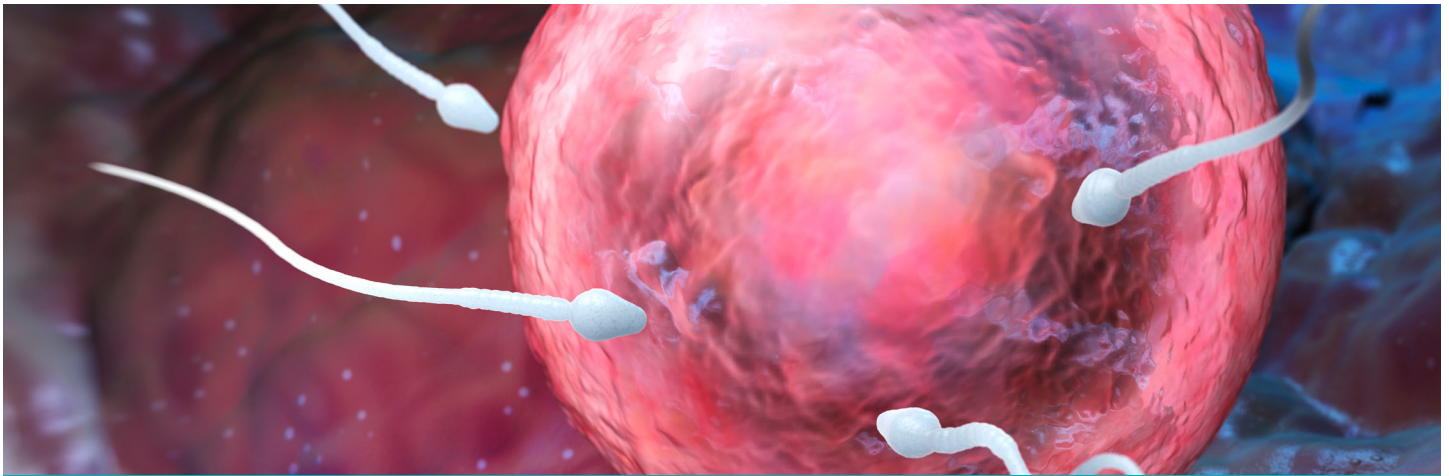
ESHRE 2017 の他のプレゼンテーションで、異数性に関連する興味深いものがありましたか?

はい、大きな関心を見出した2つのプレゼンテーションがありました。最初は Frangouli らの研究で、「胚のモザイク現象に影響を及ぼす因子」(O-110) ; 2番目はムネネ (Munné) らのもので、「異なる異数性タイプのモザイク胚盤胞 - 進行中の移植率に対する異なる異数性型の影響 (O-290) と題したものです。

Frangouliらは、培養培地、生検従事者、インキュベーターの種類、患者の特徴などのIVF処置の違いが、有糸分裂の頻度に影響を及ぼし、モザイク症に至るかどうかを言及した。直接的な答えは、胚培養中に使用される培地の種類が、有糸分裂の偏差および胚盤胞モザイクの割合に影響することであった。さらに、彼らは、特定の患者が過剰なモザイク胚盤胞を生成することを示唆しています。

著者らは、モザイク現象は、同じ胚内の染色体上異なる細胞株の存在であり、胚発生においては一般的であることを見出した。さらに、栄養外胚葉試料におけるモザイク症の正確な検出を可能にする次世代配列決定法が存在するという事です。

この研究では合計19,719個の胚が検査されましたが、それでもFrangouliらは、彼らの研究が実際にモザイク症の実際の頻度を過小評価していると考えています。彼らはさらに、遺伝的能力の維持が培養培地の開発のための新たな焦点を表すべきであると述べています。



ESHRE 2017 日本の出生率向上に及ぼす影響

Munnéらの発表では、栄養外胚葉生検に存在する有糸分裂染色体異常のタイプが、モザイク胚盤胞の移植可能性に影響するかどうかを示された。彼らの発見は、複雑なモザイクの移植率が低い一方で、モノソミー対トリソミーまたは完全またはセグメント染色体モザイク症のような異常の割合は、妊娠率に有意な影響を及ぼさなかったという点で非常に興味深いものでした。これは、143個のモザイク胚または1045個の倍数体胚のいずれかが4つの受精中心に置き換えられた、PGS同時サイクルを比較する後ろ向き研究であった。PGDIS (Preimplantation Genetic Diagnosis International Society) ガイドラインでは、倍数性胚が存在しない場合には、栄養外胚葉生検による異常細胞の割合が低いモザイク胚、トリソミー以上のモノソミー、および他よりも一定の異数性が優先されるべきであると勧告推奨している。しかしながら、今日まで、この立場を支持する証拠はほとんどなかった。彼らの研究では、Munnéらは、モザイク単球（50%）の妊娠率とモザイクトリソミーの妊娠率（41%）が統計的に異なることを確認しました。

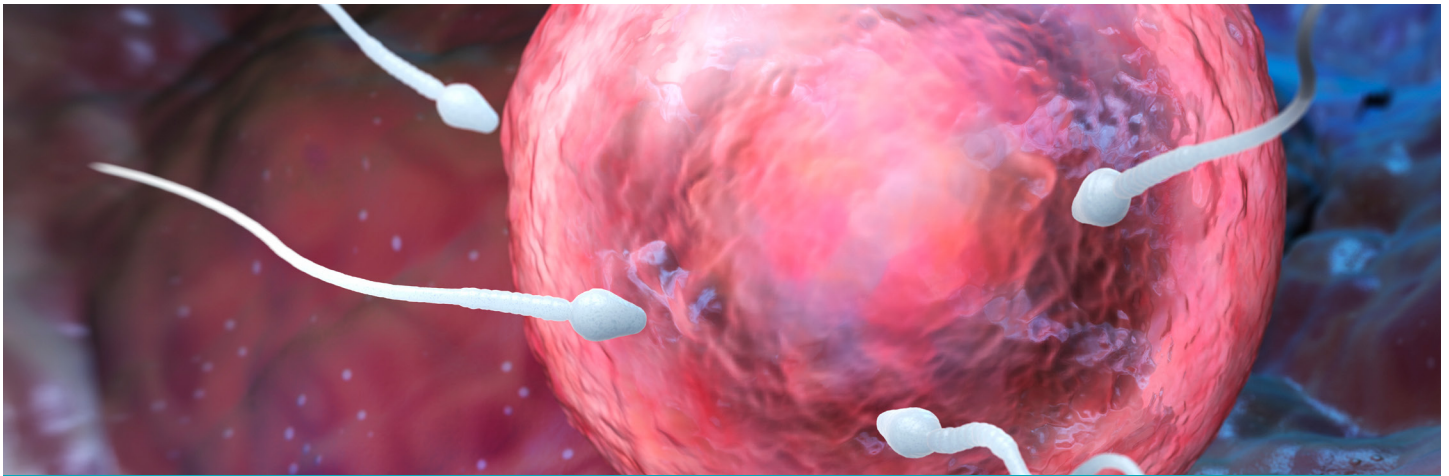
複雑なモザイク胚の胚盤胞がより進行しにくいという著者の所見に基づいて、他のモザイクよりも移植率が高く、栄養外胚葉生検試料上の40%~80%の異常細胞を有するモザイク胚盤胞は、同様の進行中の移植率を有することを示唆しているが、モザイクモノソミーは、モザイクトリソミーおよびモザイクセグメント異数性と同様に機能し、現在のガイドラインを改訂する必要があるということを示唆しています。この研究が遡及的であることにより、限界がありますが、データはとても興味深いものです。

質問:

その他のESHRE 2017情報で、日本で最も適用可能で重要なものは何と見えますか？

ウィルキンソン氏が招待セッションで、私たちが将来的にもっと頻繁に直面するであろう、非常に倫理的に重要な問いかけだと思います。問題は「将来の子どものゲノムを編集すべきか」（O-047）です。明らかに、これは日本だけでなく、世界的にも重要な問いかけです。ウィルキンソン氏は、「...これは、特に安全性に関する様々な現実的な懸念を提起する...ゲノム編集の倫理は、達成するための目的によって大きく異なります。例えば、将来の世代の痛みを伴う病気や生命を脅かす病気を予防することと、将来の親の美的好みを単に満たすことだけを模索することとの間には、大きな違いがあります」と述べています。

8月のネイチャー誌で発表された研究では、二本鎖切断が誘導される細胞周期段階を調節することにより、ゲノム編集が標的突然変異を伴わずに非常に効率的であることが示された。(Ma and colleagues, Nature 2017; see: <https://www.nature.com/nature/journal/v548/n7668/full/nature23305.html#discussion>)



ESHRE 2017 日本の出生率向上に及ぼす影響

しかし個人的には、ゲノムの編集は臨床的には未だに未熟なツールであり、倫理的問題も含んでいると考えています。米国国立科学アカデミーおよび米国ワシントンDCの国立医学アカデミーの代表者で構成された国際委員会は、追加の研究が必要であり、臨床試験が厳格な監督の下でのみ実施できるとの結論書を発表しています。委員会では、ゲノム編集を強化/向上のために使用すべきではないと述べているのが重要な点です。したがって、現時点では、ゲノム編集が臨床使用のために十分に準備されていないことを念頭に置き、治療としての可能性に焦点を当てる必要があります。

もう一つの重要なプレゼンテーションは日本からのものでした。これは、Ezoe教授らによって、完全な透明帯除去は、ヒト胚盤胞におけるインテグリン $\alpha 5$ および $\beta 1$ 発現をアップレギュレートすることによって胚の付着および伸長を促進する：インビトロ伸長モデル（O-008）というタイトルでの発表でした。彼らは、補助孵化の方法として透明帯を完全に除去することにより、ガラス化され、暖められたヒト胚盤葉の接着性および増殖性が改善されるかどうかを検討した。彼らは、実際に完全な透明帯除去は、胚盤胞接着の機会を増加させ、ガラス化 - 加温処置後にインテグリン $\alpha 5$ および $\beta 1$ 発現をアップレギュレートすることによってその後の伸長を促進すると結論付けています。

これは、同意したカップルによって研究のために寄贈された217の凍結保存されたヒト胚盤胞の研究であり、女性の年齢は 35.4 ± 0.3 歳であった。非常に関連性の高い知見は、補助孵化法としての透明帯の完全除去が孵化の失敗を防ぎ、胚盤胞の接着およびその成育にインビトロモデルで評価されるように有利であることであった。著者らは、ガラス化した胚盤胞移植のために胚盤胞を選択すると、完全な透明帯除去は、胚盤胞の付着の機会を増やすのに役立つであろうと述べている。彼らはまた、完全な透明帯除去の臨床的有効性を探索するためにさらなる研究が必要であると考えており、これもまた私も同様の考えを持っている。

最後に、私は胚ゲノムの活性化に興味があります。ゲノム活性化は、ヒト胚の8細胞段階で起こり、モザイク症は有糸分裂異常によるものであり、ゲノム活性化とは独立して起こっているようである。私の個人的な焦点は、その細胞学だけでなく、トランスクリプトーム解析のより良い理解を通して、胚 arrest および/または流産の原因を特定することです。私の目標は、これらの分子機能不全を回復させることによって生きた出生率を改善するところにあります。



gwha
Global Women's
Health Academy

TOPEC GLOBAL
The Omnia-Prova Education Collaborative