

## アミノ酸の組合せで体外受精卵の着床能力を改善

～活性酸素の着床に良い作用～

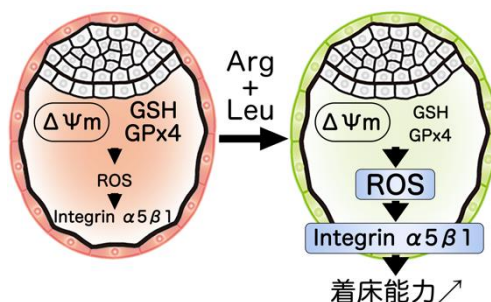
### 【発表のポイント】

- ・ 胚の着床能力は、アミノ酸の組合せにより正にも負にも変化する
- ・ アルギニンとロイシンの組合せは胚の着床能力を向上させる
- ・ この組合せでは、活性酸素を増やすことで、着床関連分子を誘導する

### ■研究概要

宇都宮大学農学部の松本浩道教授の研究グループは、アミノ酸の組合せが、マウス胚の着床能力を向上させたり、低減させたりすることを明らかにしました。本研究により、アルギニンとロイシンの併用は胚の着床能力を向上させることが明らかになりました。またその際に、活性酸素を増やすことで着床に関わる分子であるインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ の発現を誘導することが分かりました。一方で、活性酸素を低減させるビタミンCは、胚におけるインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ の発現を低下させました。これまで活性酸素は初期胚の発生に悪いことが知られていましたが、本研究の結果からアミノ酸の働きで胚が着床のステージに移行する際には、活性酸素が良い作用を持つことが明らかになりました。

本研究成果は、3月12日付で学術誌「PNAS Nexus」に掲載されました（オンライン版で公開されました）。



図：アルギニン(Arg)とロイシン(Leu)の組み合わせによる胚盤胞の着床能力改善。活性酸素(ROS)を増やすミトコンドリア活性( $\Delta \Psi m$ )は変化せず、活性酸素を分解するグルタチオンペルオキシダーゼ4(GPx4)とグルタチオン(GSH)レベルの低下が起き、分解能力が低下することにより活性酸素が蓄積します。この蓄積した活性酸素がインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ (Integrin  $\alpha 5 \beta 1$ )を誘導し、胚盤胞の着床能力がアップします。

### ■研究の背景

体外受精と胚移植は、生殖生物学において一般的に用いられている技術であり、不妊治療における生殖補助医療にも大きく貢献しています。しかしながら、体外受精卵の着床率は低いのが現状です。着床は妊娠成立における重要なステップですので、胚移植をする受精卵の着床能力を改善させることは、妊娠と出産を成功させるために重要です。

## ■研究方法

体外受精によって得られた胚盤胞の着床能力は低いことが知られています。着床は胚（受精卵）と子宮（母体）のクロストークであり、双方の条件が整い、相互作用が同調することで妊娠が成立します。その機構には多くのシグナル伝達分子が関わり複雑です。マウスは実験哺乳動物で最も小型であり、広くモデル動物として用いられています。生殖科学における有用性としては、多産、短い性周期、子宮の構造特性などがあります。これまでもマウスをモデル動物として用い、胚盤胞の着床能力に関する研究を重ね、体外受精卵の着床能力改善手法を報告してきました。本研究では、培養液へのアミノ酸添加というシンプルな方法で、胚盤胞の分子機構を変化させ、その結果として着床能力が向上することを明らかにしました。

## ■研究成果

体外受精（IVF）に由来する胚盤胞の胚移植は着床率が低く、これは着床と妊娠を成功させるための胚盤胞の質が低いことを示唆しています。アミノ酸は着床前胚の体外発生を改善することが示されています。本研究では、アルギニン、ロイシン、その組み合わせによって、胚盤胞の着床能力に異なる影響を及ぼすことを明らかにしました。アルギニンとロイシンの併用は胚盤胞の着床を促進します。特にこの組み合わせでは、活性酸素種（ROS）レベルの上昇が誘導されます。この活性酸素によりインテグリン $\alpha 5\beta 1$ の発現が刺激され、それによって着床能が向上されます。この活性酸素レベルの上昇ですが、ミトコンドリアの酸化リン酸化による産生増加ではなく、むしろ活性酸素を分解するグルタチオンペルオキシダーゼ4（GPx4）とグルタチオン（GSH）レベルの低下が起き、分解が停滞することによる活性酸素の蓄積によるものであることが分かりました。

## ■今後の展望（研究のインパクトや波及効果など）

胚移植する胚盤胞は、主に形態評価により選別しています。本研究の結果は、形態による評価に加え、胚盤胞に達してから起きている分子機構を基に胚質を評価することが、着床能力改善に有効であることを示しています。マウスの胎盤構造や着床様式はヒトに近いことから、生殖補助医療への貢献が期待されます。また着床様式が異なる動物種との相溶性および相違性を解明することで、哺乳動物の種間普遍性および種特異性を明らかにすることができそうです。着床の分子機構を明らかにし、体外培養技術を改善することで、より安定した胚盤胞の着床能力改善へつなげたいと考えています。

## ■論文情報

論文名 : Arginine with leucine drive reactive oxygen species-mediated integrin  $\alpha 5\beta 1$  expression and promote implantation in mouse blastocysts

雑誌名 : PNAS Nexus

著者 : Momoka Nakazato, Mumuka Matsuzaki, Daiki Okai, Eisaku Takeuchi, Misato Seki, Miki Takeuchi, Emiko Fukui, Hiromichi Matsumoto

URL : <https://academic.oup.com/pnasnexus/advance-article/doi/10.1093/pnasnexus/pgae114/7627282>

## ■用語説明

注1 胚盤胞 : 着床前胚発生の最終ステージ。着床はこの次のイベントです。図に示したように内側に空間がある構造をしています。内側にある細胞の塊は、内細胞塊といい、胎子になります。外側の一重の細胞層は、栄養外胚葉といい、胎盤になります。

注2 胚 : ここでの胚は、受精卵と同義で用いています。

## ■英文概要

Embryo transfer of blastocysts derived from in vitro fertilization (IVF) results in a low implantation rate, suggesting poor blastocyst quality for successful implantation and pregnancy. Amino acids have been shown to improve in vitro development of preimplantation embryos. In this study, we demonstrated that the combination of Arg and Leu exerted distinct effects on blastocyst implantation ability. Arg with Leu promote blastocyst implantation. In particular, elevated reactive oxygen species (ROS) levels induced by Arg with Leu stimulate integrin  $\alpha 5\beta 1$  expression, thereby enhancing implantation capacity. This ROS was not due to increased production by oxidative phosphorylation but rather to a reduction in ROS degradation due to diminished glutathione peroxidase 4 (GPx4) and glutathione (GSH) levels.

### 本件に関する問い合わせ

(研究内容について)

国立大学法人 宇都宮大学 学術院 教授 松本 浩道

TEL : 028-649-5432 FAX : 028-649-5431 E-mail : matsu@cc.utsunomiya-u.ac.jp

(報道対応)

国立大学法人 宇都宮大学 広報室 (広報係)

TEL : 028-649-5201 FAX : 028-649-5026 E-mail : kkouhou@miya.jm.utsunomiya-u.ac.jp