

## 吉村泰典 専門委員 説明資料

### 3 前核胚からのクローン胚作成

### 3 前核胚からのクローン胚作成

患者自身の遺伝子セットを持った ES 細胞作出のためには、患者の体細胞核を、染色体を抜いた未受精卵に注入してクローンを作成し、胚盤胞まで発生させて内細胞塊から ES 細胞を作成することになる。この時、体細胞核を注入することによってクローンを作成できる細胞（あるいは核を抜いた細胞質；cytoplasm）としては、これまで未受精卵（MII 期卵）であり、比較的入手しやすい接合子（zygote；受精後、第一分裂を行うまでの受精卵）、あるいは 2 細胞期以降の割球では、体細胞核注入後のクローン細胞作成の報告はみられない。

しかし最近、分裂間期ではなく分裂中期に染色体のみ除去してこれに体細胞核染色体を移植することにより、接合子・受精卵からの胚盤胞・ES 細胞作出率を改善できることがマウスで報告されている<sup>i</sup>。彼らは、間期受精卵細胞を用いた体細胞クローン作成が成功しなかった理由は、核内に存在するリプログラミング因子が、除核の際に取り除かれてしまうことが原因であるとしており、核膜が存在しないためこの物質が細胞質に拡散していればその後の胚発生障害をおさえられると考えている。

ヒト体外受精で発生する 3 前核の接合子・あるいはそこから発生した割球は後述するように通常廃棄される。未受精卵ではなく、受精後の細胞を用いて体細胞クローンを作成することができるとすれば、倫理的問題の少ないこのような異常受精卵を患者自身の遺伝子セットをもつ ES 細胞作成に使用できる可能性がある。

#### 1. 3 前核胚の頻度、原因

ヒト体外受精において、3 前核胚は 3-5%に見られる<sup>ii</sup>。現在わが国で施行される採卵は 8 万周期程度で、採卵数を平均 4 個とすれば、1 万個以上の 3 前核胚が発生する計算となる。

3 前核胚の成因は多精子受精（dispermy）、極体放出不全、disomy 精子などであり、体外受精ではその多くが多精子受精、単一精子を注入する顕微授精（ICSI 法）においては極体放出不全が主な原因と考えられている。

多精子受精、極体放出不全による 3 前核胚は、正常受精胚（2 前核胚）と同様の体外受精・顕微授精等の操作をしたにもかかわらず受精過程の異常を起していることから、未受精卵の段階ですでになんらかの異常をもっていると考え

られている。ただ例外は、健常未受精卵に disomy 精子を注入した場合であり、卵側には原則として異常がないと考えられる。Disomy 精子は重度の男性因子症例で比較的多いと言われている。

## 2. 3 前核胚の発生能

3 前核胚はそのほとんどが発生停止あるいは着床しないと考えられているが、自然流産の染色体異常としてかなりの率で 3 倍体が存在すること、また極めてまれに染色体核型 69 個体が出生する事があることから、通常の 2 倍体と同様の個体発生能はもつものもあると考えられる。

## 3. 3 前核胚の取り扱い

3 前核胚には個体発生能はあっても、出生した 3 倍体個体も多発奇形の合併や<sup>iii</sup>生存期間が短いことから、不妊症臨床において 3 前核期胚の移植は人為的に異常児を出産する危険を母親に負わせることになるため医学的には推奨されず、通常破棄される。また 3 前核確認は通常受精後 20-24 時間で行われ、発生停止胚のように変性過程が始まる前に廃棄が決定される。このため、接合子以降の分裂中期卵を、変性過程に陥る前に研究利用できる可能性がある。

## 4. 3 前核胚を用いて体細胞クローンを作成できる可能性はあるか

これまで述べたように 3 前核胚は、非受精卵のように変性過程に入った後ではなく、前核が 3 つ見えた時点で廃棄が決定されるため、細胞としての活性を持ったまま研究に利用可能である。また、その細胞質は 3 前核となる異常素因を持っているものもあるが、個体発生するものもあり、また disomy 精子注入のような全く正常な細胞質である場合もある。

従って、その後の分化・発生には異常を起こさない細胞質が存在する可能性はあり、このような 3 前核胚の細胞質を用いることによって患者自身の遺伝子をもつ ES 細胞を樹立できる可能はある。

## 5. 3 前核胚を用いた実際の生殖医療研究と胚凍結の可能性

臨床研究上は、3 前核期胚やこれに由来する受精卵・あるいは凍結受精卵を用いて、たとえば着床前診断のための割球分離、ヒト胚発生における分子（タンパク質や mRNA）発現の研究に用いられる場合があり、当大学でもこれを用いた

研究（ヒト卵子特異的ヒストンタンパクの発現など）を行っている。また、3 前核胚あるいはそれに由来する 3 倍体胚は、通常の 2 倍体胚と同様に、前核期であっても、分割胚期であっても凍結可能である。

---

<sup>i</sup> Nature 2007;447:679–685

<sup>ii</sup> Aoki, V. W. *et al. J. Exp. Clin. Assist. Reprod.* **2**, 3 (2005)

<sup>iii</sup> Sherard J, Bean C, Bove B *et al.* Long survival in a 69, XXY triploid male. *Am J Med Genet* 1986;25:307–312