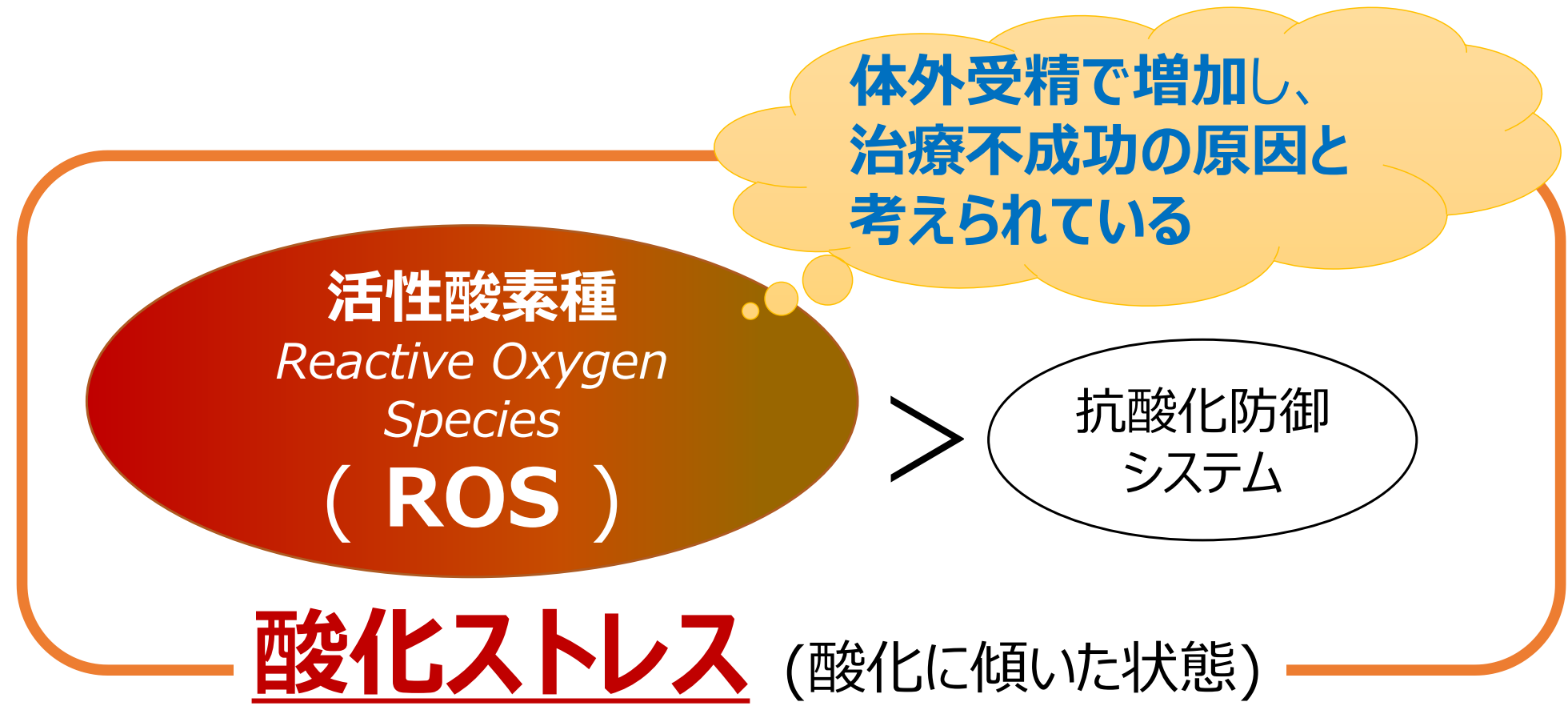


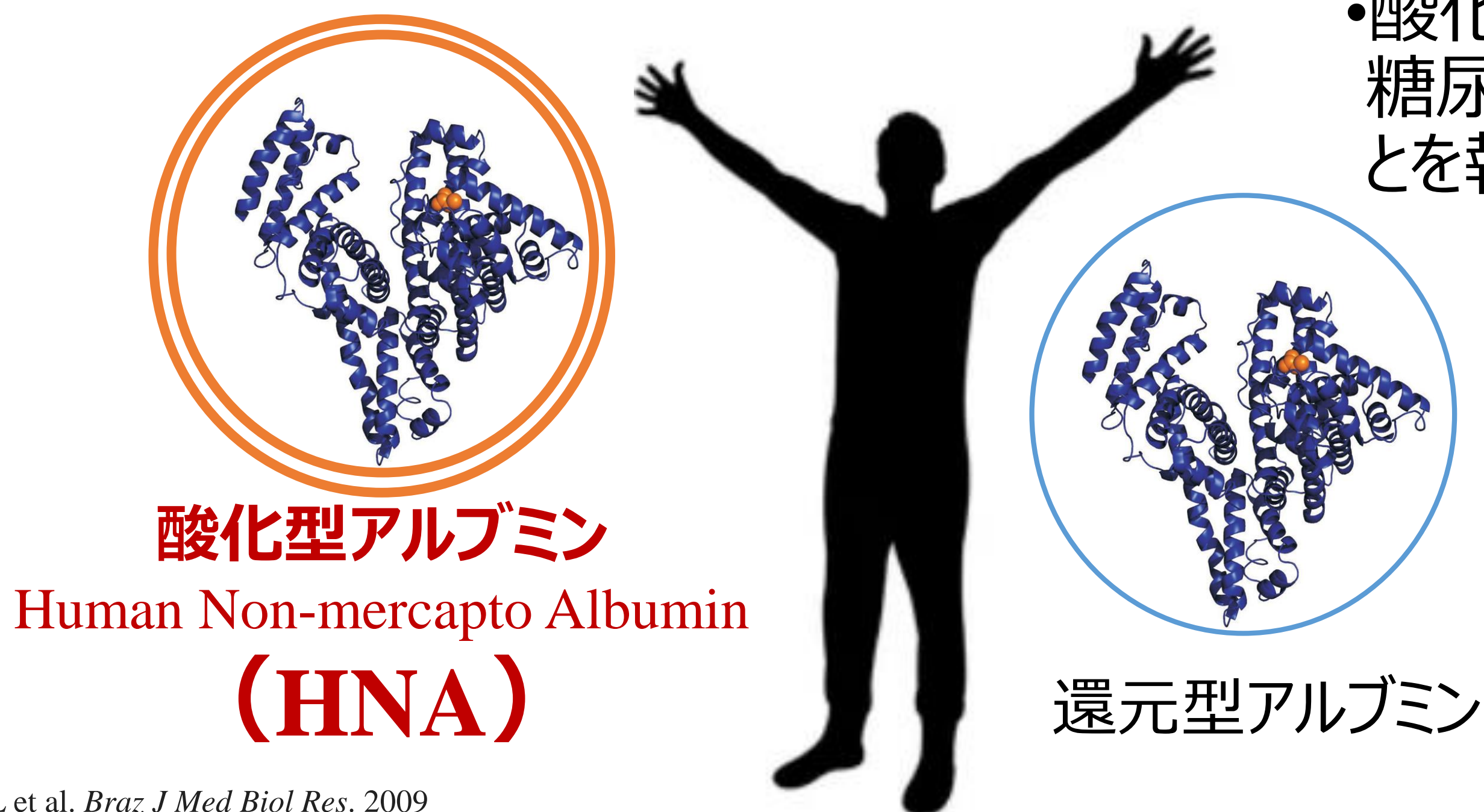
酸化型アルブミン測定法による 胚培地の酸化度と胚盤胞発生との関連

*楠本 佳香^{1,2,3}、池田 均²、安川 恵子²、湯 暁暉³、矢富 裕²、佐藤 雅哉²

¹桜十字ウイメンズクリニック渋谷、²東京大学医学部附属病院検査部、³秋葉原ART Clinic



- ➡ DNA・タンパク質・脂質などを変性させる
- ➡ 老化亢進や様々な疾患発症に繋がる



背景

- 酸化ストレスは種々の疾患の原因や進展と関わるが、臨床応用に至る検査方法はない。しかし近年、東京大学医学部附属病院検査部では、簡便で正確、短時間で検査が可能なHPLC酸化型アルブミン測定法を開発した。(Yasukawa, Keiko et al. *Ann Clin Biochem*. 2018)
- 血漿中に最も多く含まれるタンパク質であるヒト血清アルブミンは、酸化損傷に対して重要な抗酸化活性を発揮することが知られており、酸化型と還元型に分かれ存在している。
- 酸化型アルブミンの割合を測定することで酸化ストレス値を示し、これまでに腎臓病、糖尿病、パーキンソン病などの酸化ストレス疾患でHNA値(%HNA)が上昇することを報告した。

アルブミン

- 血漿中最も多いたんぱく質
- 体内の酸化還元状態を調整

抗酸化活性

酸化型か還元型で存在

酸化するとHNA値上昇

目的

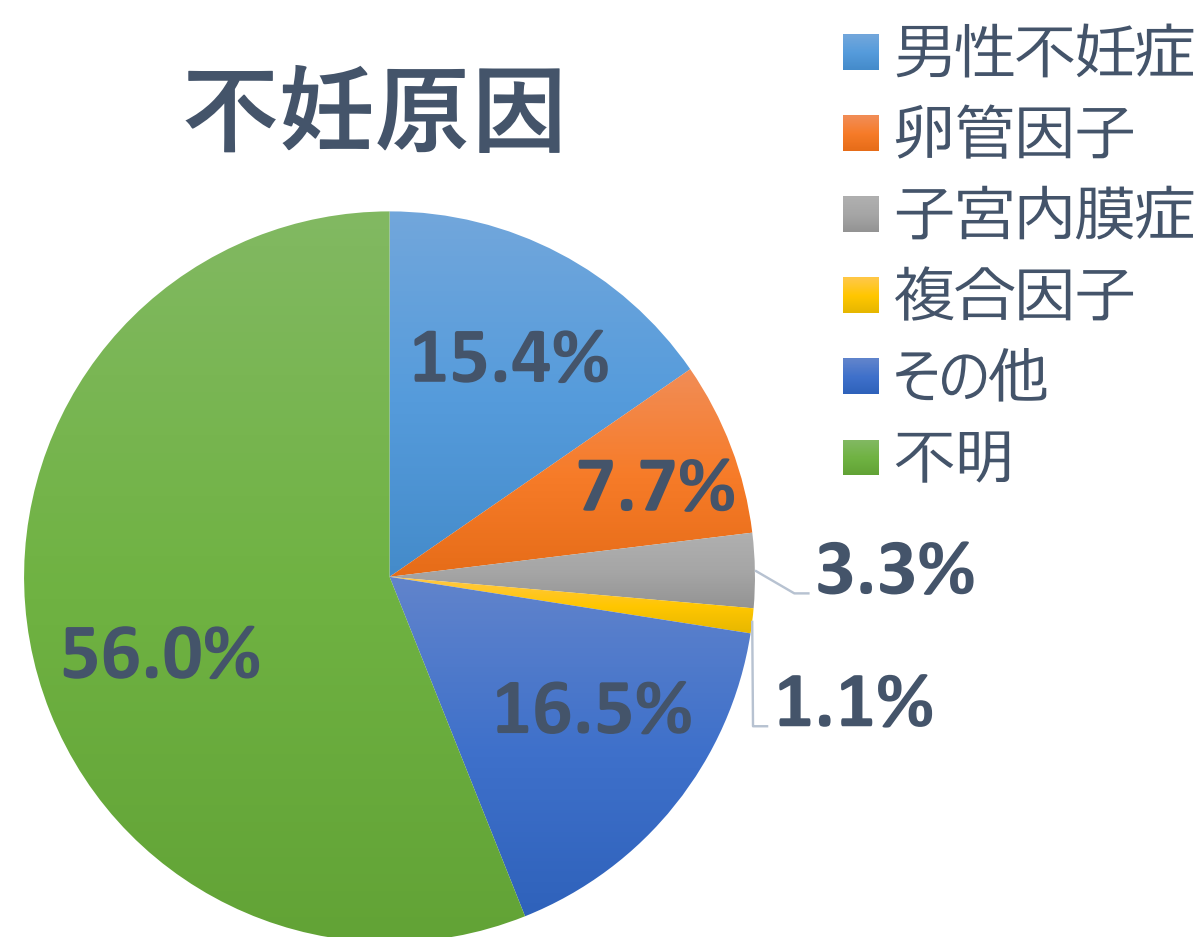
体外受精では、ほとんどの培地にタンパク源としてアルブミンが添加されている。培地中のHNA値が胚発生を指標とした酸化ストレスマーカーとして機能するかを検討した。

方法

- 2018年2月～7月、秋葉原ART Clinicで採卵した91名の患者から、胚盤胞期まで培養された合計173個の胚を後方視的に解析した。
- 酸化還元状態は、使用前のsingle-step培地のHNA値を測定することにより評価した。
- Day6まで培養し、胚盤胞形成の有無を確認、胚盤胞形成に関連する因子を分析した。
- Random Forestアルゴリズムを用いて機械学習による胚盤胞形成予測モデルを構築した。

結果・考察

患者背景	
患者年齢 (歳)	37.46 ± 4.33
平均妊娠期間	0.57 ± 0.82
平均分娩回数	0.11 ± 0.31
平均BMI (kg/m ²)	22.00 ± 3.61
男性年齢 (歳)	39.54 ± 5.93



(検討1)

体外受精用培地はHNA値80.12～94.84% (平均値89.69%) と、体内と比べて高酸化状態を示した。また、同じ培養液でもLotにより酸化度に違いが見られた。
⇒ 酸化状態を考慮した培地評価や管理の必要性が考えられる。

(検討2)

単変量解析の結果、HNA値、患者平均年齢、媒精方法、採卵時卵子成熟度において、胚盤胞形成群と非形成群の間に有意な差を認めた。これら4つの因子を用いて多変量解析したところ、培地中のHNA値が低いこと、患者年齢が若いこと、ICSIではなくcIVFを行ったことが、胚盤胞形成の成功に関連していた。

(検討3)

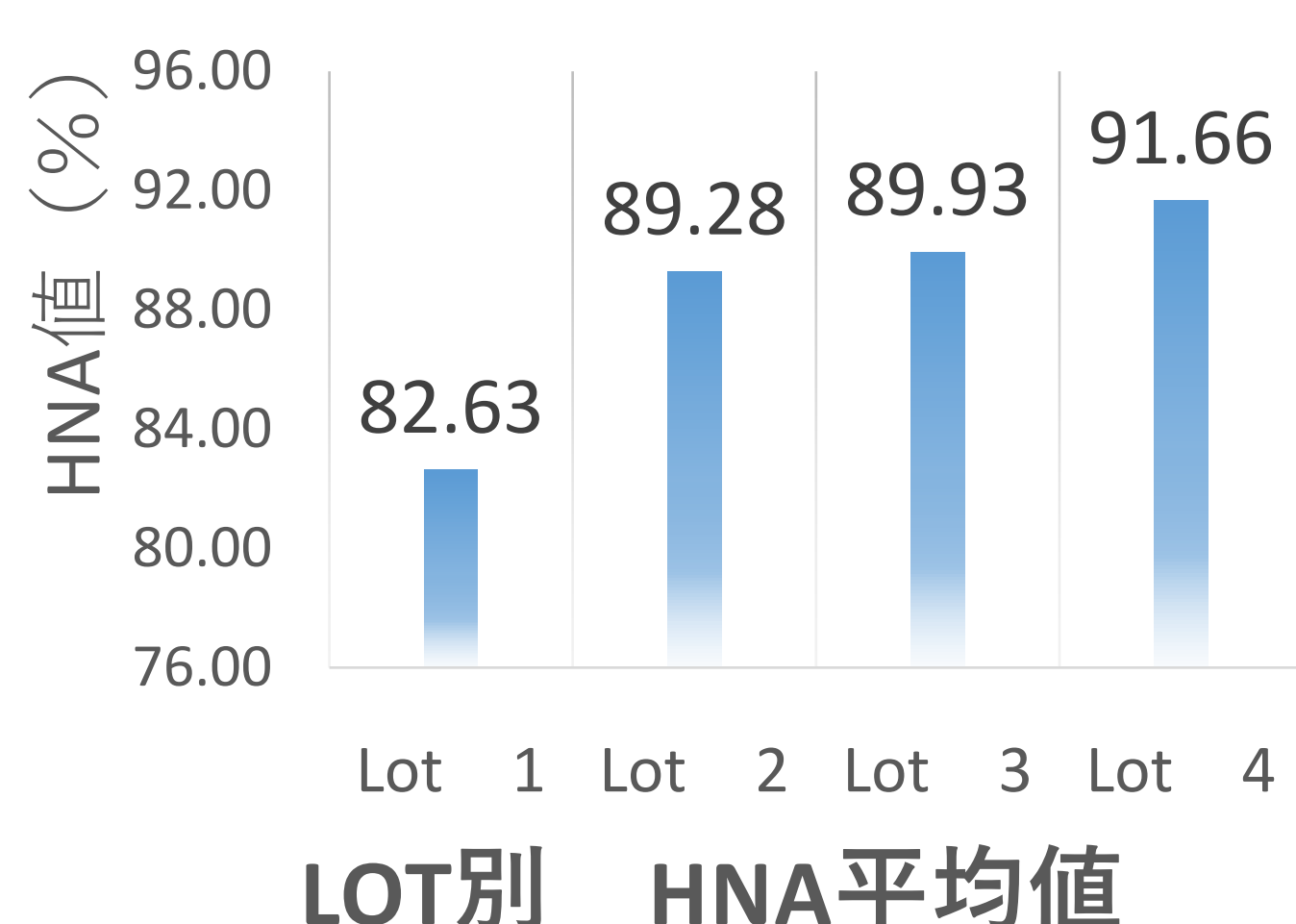
機械学習により胚盤胞予測モデルを作成した結果、モデルの精度を示すAUCは0.761と良好であった。また、各変数が予想モデルに与える変数重要度を調査したところ、HNA値は胚盤胞形成の予測に最も重要な変数であった。

⇒ HNA値は培養液のクオリティを示す新しい指標となる可能性が考えられる。

検討1 培地のHNA値

培地中のHNA値

HNA平均値：89.69%
(範囲：80.12%～94.84%)



検討2 胚盤胞形成と関係のあった因子

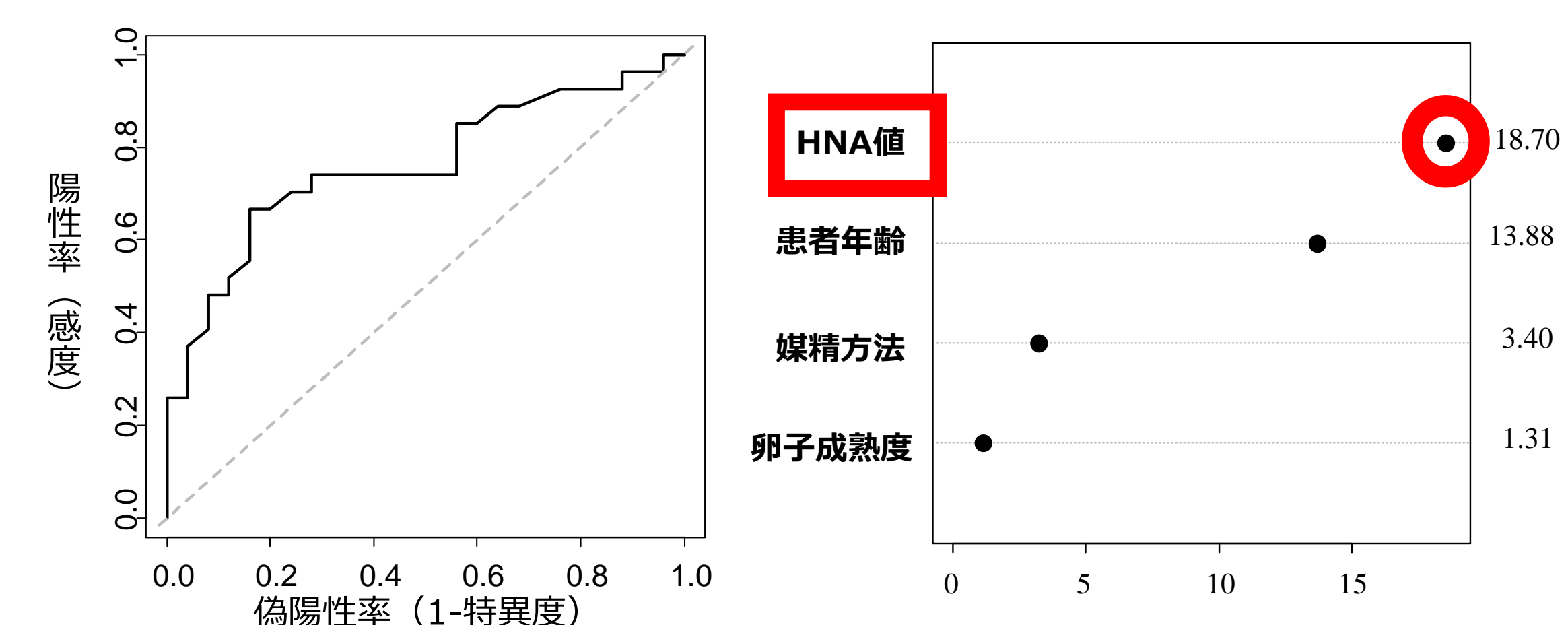
胚盤胞発生率は41.04% (71/173個) であった。

胚盤胞形成と臨床因子の関連性

	平均値 (SD) / 割合		単変量解析 P値	多変量解析 P値
	胚盤胞形成あり	胚盤胞形成なし		
HNA値 (%)	88.86 ± 3.15	90.11 ± 2.21	0.010 [†]	0.001* (odds ratio 0.791)
平均年齢 (歳)	36.87 ± 3.93	38.77 ± 4.33	0.003 [†]	<0.001* (odds ratio 0.872)
媒精方法				
cIVF	49	48	0.007 [†]	0.007* (odds ratio 0.396)
ICSI	22	54		
採卵時卵子成熟度				
M II	70	91	0.042 [†]	-
M I	1	8		
GV	0	3		

[†]P値 マン・ホイットニーU検定, χ^2 乗検定, フィッシャーの正確確率
*P値 ロジスティック回帰分析

検討3 胚盤胞形成予測モデルによるHNA値の寄与



「HNA値、患者年齢、媒精方法、卵子成熟度」を用いて胚盤胞形成成功の予測モデルを開発し、AUC 0.761であった。

変数重要度を調査したところ、HNA値は胚盤胞形成の予測に最も重要な変数であった。

今後さらなる研究を進めることで、抗酸化サプリメント服用の効果や、抗酸化剤添加の培地評価など、治療成績向上に貢献できる可能性が考えられる。