

從卵子老化看粒線體移植 在女性不孕症治療的運用

◎林口長庚婦產部生殖內分泌科主治醫師 黃尚玉

近年來，隨著女性生育年齡的推遲，有越來越多的夫妻需要借助人工生育技術來達到為人父母的心願。以林口長庚生殖中心為例，有高達 5 分之 1 的女性求助者其年紀高於 40 歲。卵子老化，包含質量的改變和庫存量的減少，是這群晚婚的夫妻所面臨的主要問題，也是新世代不孕症治療極待解決的挑戰。

臨床上可以藉由超音波測量卵巢濾泡數目，配合血液中相關荷爾蒙指數的檢測濃度一起評估是否有卵子庫存量減少的情形。卵子庫存量的減少，雖然會影響可用胚胎數，但是只要胚胎的品質達標，仍然可以有不錯的懷孕率。然而，因老化所引起的卵子質量改變，就複雜許多而且不易處理，這也使得近年來研究因老化所導致的卵子質量改變，成了不孕症治療的新顯學，而其中，粒線體所扮演的角色，更是許多科學家爭相研究的對象。

粒線體與卵子老化

粒線體，是細胞的發電機，負責製造細胞所需要的能量（ATP）以維持身

體正常運作。一旦能量的製造發生錯誤，就會導致細胞功能的喪失，最終細胞走向死亡。粒線體在製造能量的過程中，會產生過氧化物和自由基。過氧化物和自由基會攻擊粒線體本身的遺傳物質 DNA，造成粒線體 DNA 突變，最終導致粒線體的失能，這是目前認為細胞老化的主要理論之一。

不同細胞的功能不同，所需的能量多寡也有很大的差異，因此，體內不同的細胞所帶有的粒線體數目也會不同。由於直接測量粒線體的數目並不容易，一般都以粒線體染色體拷貝數取代直接測量粒線體的數量。人類卵子細胞中約有 200,000 個以上的粒線體染色體拷貝數，如果卵子所帶有的粒線體染色體拷貝數不夠，其卵子的受精率和後續的胚胎發育都會較差。卵巢功能下降的女性，其卵子所帶有的粒線體染色體拷貝數也較卵巢功能正常的女性來得低，顯示粒線體染色體拷貝數決定了卵子的質量。研究也顯示，卵子中帶有的 ATP 濃度越高，受精率越高，後續發育成囊胚的機率也增加。但是反之，則較容易產生染色體異常。在動物實驗中，若是把

粒線體連同精子一起注射到品質較差的卵子中，能改善卵子的受精率和後續胚胎的發育，也因此，結合粒線體補充的單一精蟲顯微注射，成為可望改善人類卵子品質的辦法之一。

粒線體補充療法

為了彌補卵子老化後面臨粒線體的不足或是缺損而導致後續受精率的下降和胚胎發育的失敗，科學家嘗試將粒線體打進受精前的卵子，觀察是否能夠改變卵子的命運，稱之為粒線體補充療法。目前在動物實驗中，已獲致初步的進展，從實驗的數據上來看，透過粒線體的補充似乎改變了卵子複製其所帶有粒線體 DNA 的時間和機制，但是真正的機轉還需要進一步的研究。

從研究到臨床，粒線體補充療法面臨的挑戰

從動物模型到人體試驗，仍然存在許多關卡尚須克服。首先，施作的對象尚未確定。在動物模型上，會用特殊染色來區分其所帶有的粒線體染色體拷貝數的高低以區分卵子品質的好壞，再將品質好的卵子所萃取出來的粒線體移植回品質不好的卵子中，但是，這種染色法尚未使用在人類卵子身上。

此外，到底要用多少的卵子，才能抽出足夠的粒線體來進行移植，而要打進去多少才能夠達到臨床上的功效但又不至於影響卵子本身的發育也都還是未定之數。卵巢功能正常的女性接受排卵針

劑治療，每次治療週期大概可以打出 15~20 個左右的卵，但是這樣的量並不足夠來萃取粒線體，更妄論卵巢功能不好的女性。由於使用捐贈卵子萃取粒線體用來移植會衍生出受贈者的細胞核與捐贈者的細胞質不相容的問題，故目前認為如果要作粒線體移植應該以自體細胞萃取為主，若是自身的卵子不足，就可能需要解決粒線體來源的問題。目前科學界發展的方向在朝向從自體幹細胞中萃取粒線體來提供臨床需求，但是目前仍屬於人體研究。最後，法規的規定尚未明確。粒線體在分類上屬於胞器，所以粒線體移植算是細胞治療或是基因治療仍然有爭議。

試管嬰兒治療前的營養補充

除了粒線體補充之外，許多研究也著墨於特殊營養補充對於改善卵子品質的運用。目前的資料顯示，適當補充白藜蘆醇、Q10 以及 DHEA 等營養品，可以增加生殖細胞所帶有的粒線體數量和品質，增進粒線體製造能量的功率，減少顆粒細胞的凋零，以提高試管懷孕率。但是民眾在補充這些營養品前仍應接受相關醫師的專業諮詢。⊕

