

着床について

—— 子宮内膜が胚を受け入れることについて ——

排卵から約1週間後に胚が子宮内膜への接着・埋没して着床が完成することにより妊娠は成立します。せっかく元気な胚が育って子宮に降りてきても、それを受け入れてくれる子宮内膜の状態が良くないと妊娠してくれません。不妊原因が分からない方の中には、着床過程に問題がある可能性が考えられます。

着床不全の原因としては、今述べた**子宮の問題**と**胚の問題**が考えられます。今回は**子宮の問題**について述べてみようと思います。次回は**胚の問題**について述べます。

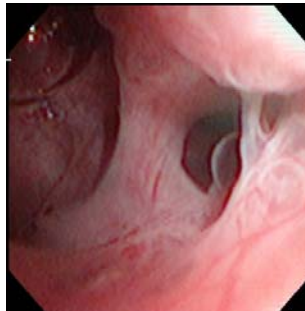
子宮内膜はヒトの身体の中で最も魅惑的な組織の一つです。何しろ命を育む子宮の中で胚に直接接触する場所です。胚の半分は自分ですが半分は自分ではないわけです。半分は自分ではない生命を受け入れ育む場所としてとても免疫学的寛容でなくてはなりません。そこにはとても複雑な仕組みがあるはずで、胚が着床（妊娠）するためには、**胚と子宮内膜がお互いに綿密に話し合っ**て協力していく必要があります。子宮内膜は胚を受け入れるために解剖学的に、もしくは機能的にどんな働きをしているのかを知る必要があります。

解剖学的（構造的）に受け入れるのを阻む原因として子宮内膜ポリープ・筋腫・内膜の癒着・薄い子宮内膜があります。

胚盤胞まで育った胚が着床するためには、子宮内膜もその準備ができていなくてはなりません。ヒトの子宮内膜は卵巣で作られる卵胞ホルモン（エストロゲン）・黄体ホルモン（プロゲステロン）により受け入れの準備をします。胚を受け入れることができる期間は排卵してからの数日間に限られていて、その期間を**“window of implantation”（「着床の扉」）**と表現します。**「着床の扉」**が開いている時期にしか着床はできません。**「着床の扉」**が開くためには子宮内膜で実に沢山の变化を起こさなくてはなりません。**「着床の扉」**の開閉についてはまだまだ分からないことだらけですが、少しずつでも解明されれば不妊治療成績の向上が期待できま



内膜ポリープ



子宮腔内癒着

す

子宮の形態的な状態を把握するのに最も簡便で有用な検査は**超音波検査**です。内膜ポリープ・子宮筋腫・子宮奇形などは**超音波検査**でかなり診断できます。そして**子宮鏡の検査**は直接子宮の内腔を観察できるので、着床障害の原因検索のためには沢山の情報を与えてくれます。**子宮鏡検査**で最も頻繁に見つかるのが**内膜ポリープ**です。**ポリープ**が見つかり切除した場合には、切除しない場合に比べて妊娠しやすくなります(63 vs. 28%)。**子宮中隔**は子宮内膜への血流障害がおこるために流産の原因になります。また不妊の原因になる可能性もあります。**弓状子宮**は不妊の原因にはならないと考えられます。子宮中隔が原因となり流産を繰り返したり、不妊の原因となるようであれば子宮鏡下に切除します。**子宮筋腫**は前号でお話しましたが、小さくても子宮内腔に突出する粘膜下筋腫や筋層内筋腫で子宮内腔が変形するようであれば不妊の原因となるので核出手術を行います。また、子宮筋腫を持っている方の69%の方では、「**着床の厚**」が開く時期に、子宮内における**HOXA-10**というタンパクの発現が変化することにより内膜が障害されて、着床しづらくなることが示されています⁽¹⁾。また子宮内腔の変形を引き起こさないような筋層内筋腫でも妊娠成立には悪い影響があることが最近報告されました⁽²⁾。

子宮内腔の搔把術や帝王切開、子宮内の感染などによって子宮内に癒着がおこってしまうことがあります、この状態を**アッシャーマン症候群**と呼びます。癒着がある方の43%が不妊になり、癒着の程度がひどくなるに従い不妊になりやすくなります。癒着は精子の進行を妨げ、着床の障害になります。子宮鏡下に内膜癒着を剥がして再癒着を防止してあげると74%の方が妊娠します。ただ癒着が非常に強い場合は難しくなります。更に黄体期中期、つまり着床する辺りの子宮内膜を子宮鏡で観察すると、内膜の腺や毛細血管の発達状態が把握できます。着床障害のある方の中には、**内膜腺や毛細血管の発達が悪い方**がいます。

卵管水腫とは、何らかの原因（多くはクラミジア感染や子宮内膜症による卵管采の癒着）で卵管の先（卵管采）が閉塞してしまい卵管の中に液体が過剰に溜まってしまう状態です。**卵管水腫**があると着床率が下がることは2つの大きな調査で明らかになっています。

卵管水腫があると卵管内の液体が子宮内膜に降りてきて胚が浮遊してしまって内膜に接触できないか、卵管水腫があると内膜を胚の受け入れに重要な働きをしている**接着因子**（胚が子宮内膜にくっつくための「糊」と考えて下さい。）が減少してしまうためであると説明されています。実際**卵管水腫**を切除した患者さんの内膜を調べてみると多くの患者さんで**接着因子**が回復しているようです。従って**卵管水腫**があるために妊娠しない方は**卵管水腫**を切除することが勧められます。卵管切除に抵抗がある方では卵管を元から閉じてしまう方法を取ります。

超音波検査では子宮内膜の厚さを測定できます。一般的には子宮内膜の厚さが7mm以下になると妊娠しづらくなります。ただし子宮内膜の厚さだけでは内膜の機能の評価はできません。

3.7mm の子宮内膜で妊娠した症例が報告されています。9-10mm 以上の内膜の厚さがあると着床が成立しやすくなります。

内膜が薄いと何故妊娠しづらくなるのでしょうか？

胚が着床する通常は内膜表面近くの酸素分圧は低いのですが、内膜が薄いと酸素分圧が高くなり、そこに有害な活性酸素が発生するためではないかと Casper らは説明しています。

今までは主に子宮内膜の形態についての話でしたが、今度は機能的な面でももう少し詳しく見てください。

分子レベルで見ても、沢山の複雑な刺激伝達の結果により着床が成立します。子宮内膜が胚を受け入れるためにどのような変化が起こっているのかはあまり分かっていません。現時点では胚が子宮内膜に接着するための分子レベルの分析やサイトカイン・成長因子・脂質などに重要な役割を果たすものが多数見つかってきています。体外受精胚移植を何度繰り返しても妊娠（着床）してくれない方（「**体外受精反復不成功例**」）の「**着床の扉**」が開いている時期での遺伝子発現の違いについてここ数年関心が集まっています。つまり、**体外受精反復不成功例の患者さんと不妊ではない方**の子宮内膜における遺伝子発現のプロファイルを網羅的に調べてみると、数百の遺伝子が両者の内膜で違っていることが分かりました。その中から着床にとって重要と判断できる有力なものを追及する研究が行われています。そして両者では **13 の miRNAs** の発現が違って（10 が過剰に発現し、3 つが逆に弱い発現になっています）、13 の miRNAs は 3800 の遺伝子発現を調整していることが推察されています。胚の質はよくても着床してくれないことに関係する miRNAs が着床不全の診断や治療のために重要なものとなる可能性があります⁽³⁾。このように遺伝子レベルでの研究が進むと将来子宮内膜でそれらの遺伝子から作られるタンパク質や転写因子の異常が分かってくるようになります。現在はまだ研究段階で、その成果はもう少し待たなければなりません。

ちょっと話が難しくなりましたね。

子宮内膜症があると着床の妨げになるのでしょうか？

実は着床の妨げにならないという研究もあれば、軽い内膜症でも重い内膜症でも着床の妨げになるという研究もあります。そのあたりを少し考えていきましょう。

卵子提供ができる国の研究では、**子宮内膜症**があることが分かっている方から提供してもらった卵子を使って胚移植を行った場合には着床率が低くなることから、**子宮内膜症**は卵子の質を低下させるので育つ胚の質も低くなるのではないかと考えられています。一方、子宮内膜症があると「**着床の扉**」が開いている時期の内膜が障害されて着床の妨げになるのではないかとこの研究もあります。もう少し詳しい研究によると**子宮内膜症**があると HOXA10、glycodelin A (GdA), osteopontin (OPN), lysophosphatidic acid receptor 3 (LPA3)の発現が障害されて子宮内膜が胚を受け入れにくくなるのではないかと考えられています。もう一つの研究では、**子宮内膜症**があると着床の時期に子宮内膜においてエストロゲンのレセプターがプロゲステロンのレセプ

ターよりも強く発現してしまい、それが着床の妨げになっていると説明しています。着床成立にはプロゲステロン>エストロゲンのバランスが必要なのに**子宮内膜症**があるとバランスが逆転してプロゲステロン<エストロゲンになってしまうので着床しづらくなると考えられています。

排卵誘発が子宮内膜に与える影響は？

子宮内膜は卵巣で作られるエストロゲン（卵胞ホルモン）とプロゲステロン（黄体ホルモン）の共同作用によって調整されています。体外受精のために**排卵誘発**をかけると、自然の排卵に比べて、これらのホルモンが沢山作られることとなります。それによって子宮内膜の形態が影響を受けて、子宮内膜の胚を受け入れに影響が出てきます。

更に排卵誘発をかけると子宮内膜で、ある種の**接着因子**が少なくなってしまうようです。また、新鮮胚（採卵した周期子に胚移植をする）よりも凍結融解胚の移植の方が妊娠率は高いことは明らかになっています。これは排卵誘発によって子宮内膜の胚の受け入れが障害されてしまうことを示唆しています。

子宮内膜の胚の受け入れは妊娠成立におけるボトルネックになっています。基礎的あるいは臨床的な研究が胚の着床に向けて子宮内膜がどんな準備をするのかを理解するのを助けてくれます。マイクロアレイ法と言う技術は遺伝子の発現を網羅的に調べて大事な遺伝子を調べて、それを臨床に応用することにより女性不妊の治療を改善する助けになると思われます。

また話がややこしくなりました！

そのような基礎的な研究から、

現在どのような治療法が考えられているのでしょうか？

マウスの研究では胚の培養液の中に heparanase を加えると着床率が上がることが報告されています。Heparanase は胚が子宮内膜に接着、侵入し、血管を新しく作る役割があるようです⁽⁴⁾。ラットでは Nitric oxide は gelatinase A (matrix metalloproteinase 2) を誘導して子宮内膜に働き胚の着床を助けると報告されました⁽⁵⁾。

ヒトではどうでしょうか？

子宮内膜を局所的に傷つけてあげる（子宮内膜をブラシでこすったり、小さな匙のような器具で引っ掻くようなイメージです）と着床しやすくなるのが昔から言われています。傷ついた子宮内膜が修復する過程において成長因子などが分泌されるなど着床に有益な物質が産生されるためと考えられます。**顆粒球刺激因子**(GCSF; granulocyte-stimulating factor)⁽⁶⁾、**ヒト絨毛性ゴナドトロピン**(hCG; human chorionic gonadotropin)⁽⁷⁾、を胚移植の前に子宮内に注入してあげると着床しやすくなるのが報告されるようになりました。あるいは **piroxicam** を移植前に内服すると子宮の収縮が抑えられることと、血流が良くなって着床しやすくなると報告していま

す⁽⁸⁾。また、京都大学産婦人科の藤原先生が始められた、反復不成功例の患者さんに**自己リンパ球を子宮内に注入**してから胚移植をすることも有用性が示唆されています。**着床の時期に子宮内膜がどうしても厚くならない方に顆粒球刺激因子(GCSF)**を子宮内注入すると子宮内膜が厚くなることが報告されています。

このように子宮の形態的な異常だけでなく、遺伝子レベルの研究から新しい治療法が提唱されるようになってきました。

今回は話がちょっと難しくなりました。いづれにしても、着床の過程に問題があって妊娠しづらい方がいて、その原因が少しずつ分かってきました。そして、その治療方法も開発されてきています。

この話は以下の論文を参考にして作成しました。

Fertility and Sterility Volume 97 (5): Pages 1028-1032, 2012

- (1) Fertility and Sterility Volume91: Pages 1215–1223, 2009
- (2) Human Reproduction Volume25: Pages 418–429,2010
- (3) Human Reproduction Volume26 (10): Pages 2 830-2840, 2011
- (4) Fertility and Sterility Volume 83 (3): Pages 580-586, 2005
- (5) Fertility and Sterility Volume 78 (6): Pages 1278-1287, 2002
- (6) Fertility and Sterility Volume 95 (6): Pages 2123.e13-2123.e17, 2011
- (7) Fertility and Sterility Volume96: Pages 1370–4.e1, 2011
- (8) Fertility and Sterility Volume 82 (4): Pages 816-820, 2004

文責 根岸