

## 流産・不育症の新たな発症原因

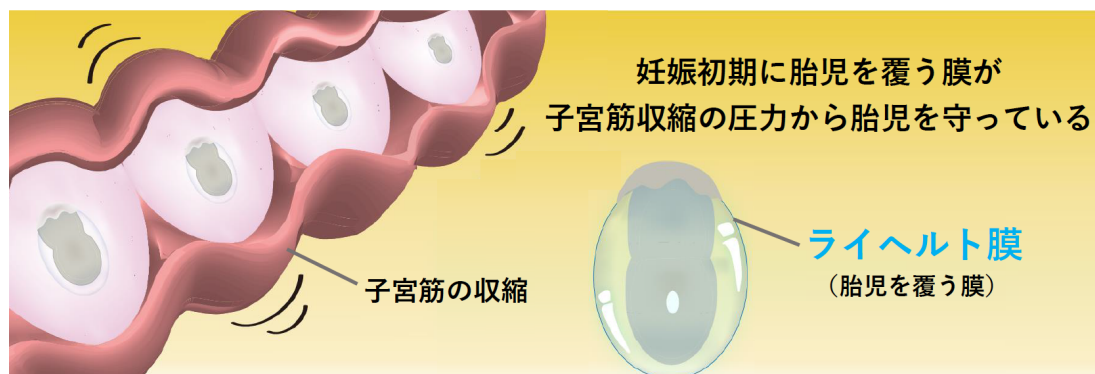
地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター研究所 病因病態部門の上田陽子流動研究員、松尾勲部長らを中心とする研究グループは、哺乳動物の妊娠初期、特に胚が子宮に着床する時期に「子宮筋から生じる圧力（子宮内圧力）」と過大な圧力から胎児を守るために「膜（ライヘルト膜）が作る空間」が胎児の発生に極めて重要であることを発見した。近年不育症の治療や不妊治療において、妊娠極初期の子宮への着床状態に関する検査方法や着床率を向上させる治療方法が求められている。今回の研究成果は、着床に必要な子宮側の要因を理解するうえで大きな一歩であり、新しい検査法・治療法の開発に繋がることが期待される。

哺乳動物において子宮内での受精、胚発生や胎児発生は、母体側環境や胎児と母体との相互作用の中で緻密な調整を受けている。具体的には、卵胞の発育、排卵、受精、卵管における胚の発育、子宮への着床という一連のプロセスを経て初めて妊娠が成立する。この過程の中で最も未解明なのが子宮への着床機構である。難治性の不妊症に対する治療として普及している体外受精後の胚移植に関しても、採卵や体外での受精などのステップは成功率が高く、技術的に確立されているが、子宮への着床が成功する確率は依然として低い。このように着床機構は、臨床的にも大きな課題であるにもかかわらず、未解明な点が多い。今回の研究では、マウスの妊娠初期における子宮内圧の計測に初めて成功し、胎児にかかる圧力が、着床時期に最も高くなっていることを見いだした。実際、この適切な子宮内圧力は、正常な胎児発育に必要であった。その一方、この時期の胎児は、ライヘルト膜という細胞外マトリクスからなる膜に包まれており、膜の中に作られる空間に胎児が存在することで周辺からの圧力を適切に調整し胎児を守っていることを明らかにした。

これらの結果は、これまで受精卵が子宮に着床するには、“Implantation window” とよばれる最適な時期があり、この時期が少しでもずれると着床が困難になると考えられている子宮側環境要因の一つとなっている科学的な証拠と考えている。更に、今回の成果は、将来的に体外で胎児を正常に発育させる人工子宮に代表される未来の生殖医療技術の開発にもつながることが期待される。

この研究成果は、5月19日付け米国の科学誌セル・リポーツ（Cell Reports）誌\*に発表された。

\*セル・リポーツ（Cell Reports）誌は、3大科学誌（Nature, Science, Cell）のひとつCellの姉妹誌。



## 妊娠初期に胎児を覆っている膜（ライヘルト膜）が、子宮筋収縮によって生じる圧力から胎児を守っている

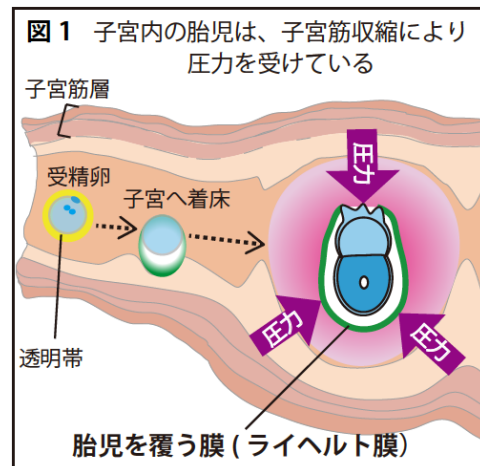
### [発見の概要]

多くの哺乳動物は、母体から栄養などを受けて成長し、十分に発育してから生まれる。その間、母体子宮内では、胎盤が形成され母体と胎児との間で栄養やガスの交換が行なわれている。一方、胎盤を通じた物質のやり取り以外にも、子宮内環境が、胎児の発育・成長に対して何らかの役割を担っていると考えられているが、具体的な機能については全くの謎であった。このことは、現代の高度な医療技術においても、哺乳類胎児を子宮外で正常に発生・成長させる人工子宮などの技術を確立するうえで大きな障壁となっている。

今回、地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 研究所病因病態部門の上田陽子流動研究員と松尾熱部長らは、ストラスブール大学フランス国立保健医学研究所と京都大学ウイルス・再生医科学研究所との共同研究によって、子宮筋収縮・弛緩によって生じる圧力が、妊娠初期から胎児にかかっていること、その圧力がマウス胎児の発生・成長に必要なことを明らかにした。更に、胎児は、細胞外マトリクス\*からなる膜（ライヘルト膜とよばれる）で自身を覆うことでこの過大な子宮内圧力から保護されていることを見いだした。膜で保護されることで胎児は、子宮に着床しつづけること、つまり妊娠が維持でき、胎児が発生・成長できることになる。この成果は、5月19日付けのセル・リポーツ(Cell Reports)誌に掲載された。

### [研究の背景]

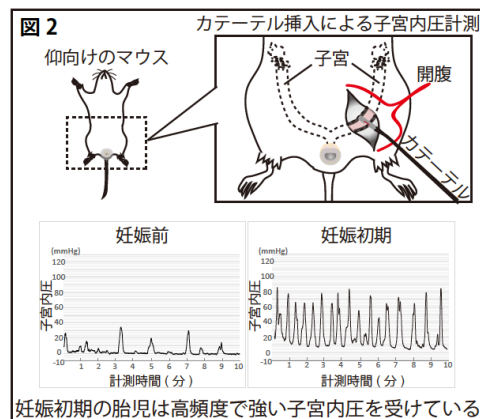
受精卵は、外界から卵や胚を守るため特殊な殻や膜で覆われている。ヒト等の哺乳動物では、子宮へ着床する直前までは、「球状」の硬い細胞外マトリクス\*<sup>1</sup>（透明体とよばれる）で覆われている。着床時には、透明帯を脱いで、新たに胎児がつくりだした細胞外マトリクスからなる膜（ヒトではヒューザー膜、マウスではライヘルト膜とよばれる）で覆われ、その膜の中で胎児は、「球状」から「卵円筒形状」へと発生・成長していく（図1）。しかし、妊娠初期の胎児に対してまわりの子宮筋などからどの程度の力が、どのようにかかり、胎児の発生・成長にどのような影響を与えているのか全く不明であった。



### [研究結果の詳細]

研究グループは、まずマウス胎児を覆っている膜（ライヘルト膜）に注目し、この膜の主要成分である細胞外マトリクスを持たない変異マウスでどのような異常が見られるか注意深く解析した。その結果、通常、胎児は、子宮内で「球状」の受精卵から長細く伸長し「卵円筒形状」へと成長していくが、膜を持たない場合、胎児は変形し、成長していくことができなくなった。次に、膜の機能を詳細に解析するため、高解像度のX線マイクロトモグラフィー（マイクロCT）を用いて非破壊的に子宮内での胎児と子宮との境界を形態的に解析した。その結果、膜が存在していると胎児と子宮と間に空間が作られるが、膜がないと、その空間が失われ、直接子宮と胚が接触して変形してしまうことが分かった（図1）。つまり、膜は、胚の正常な発生・成長、妊娠維持に必須であり、子宮と胎児を直接接触させないことで変形を防ぐ役割を果たしていることが分かった。

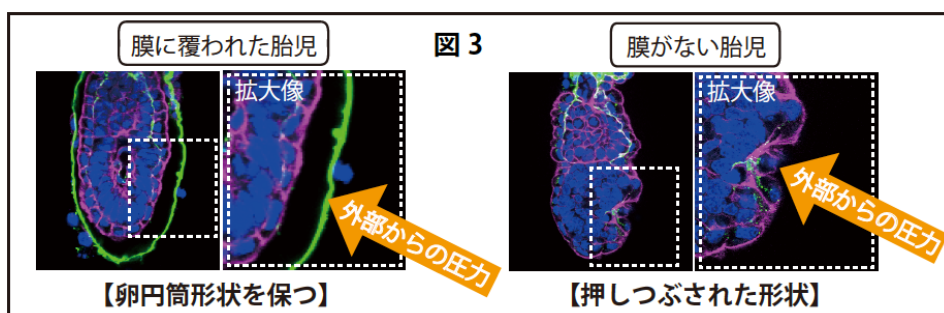
そこで、実際の妊娠初期の胎児に対して、子宮筋からどの程度の圧力が胎児にかかっているのが微小な圧力計測プローブを子宮内に挿入して測定した（図2）。その結果、妊娠前では、胎児にかかる圧力の強度・周期性の頻度とも低かったが、着床直後に出産時期と同程度までに最大・最頻となり、その後は減弱していくことが分かった（図2）。また、この圧力を筋肉弛緩剤で弱めると、胎児の正常な発



生が妨げられたことから、この圧力が正常な胎児の発生に重要であることが分かった。更に、膜をもたない胎児に対して、子宮筋からの圧力を3割程度減弱させた場合、胎児の変形が正常へと回復することが分かった。つまり、妊娠初期の胎児に対して子宮筋から生じる圧力がかかっていること、その圧力は正常発生に必要なこと、更に胎児を覆っている膜がないとこの子宮内圧力によって胎児が変形して押しつぶされてしまうことが分かった。

次に、どのような仕組みによって膜が子宮から胎児を保護しているのかについて詳細に検討した。外的な圧力に対して膜を持っているが膜の一部に穴があいて破れてしまっている胎児と正常な膜を持つ胎児との間にどのように差があるか調べた。高精度のマイクロCTなどを用いて詳細に解析した結果、膜が密閉されずに穴があいていると、膜を持たない胎児と同様に子宮と胎児の間に圧力を緩衝する空間が形成されないため、胎児が変形し、押しつぶされてしまうことが分かった。実際に、外因性の圧力を胎児にかけると膜を持たない胎児はつぶれてしまうことが分かった(図3)。以上から、胎児を正常に発生させるために、膜によって作られた密閉空間が子宮内圧力のクッションとなり緩衝作用を担っていることが分かった(図1)。

これまで胎児を覆っているライヘルト膜は、母体と胎児の間での栄養やガスの交換、母体からの免疫的な攻撃から胎児を保護するといった機能を担っていると考えられてきたが、今回我々は、この膜が、子宮筋から生じる圧力に対してクッションとして働き、圧力を適度に調節・緩衝し、胎児が発生・成長するために必要な空間を作るといふ、極めて重要な機能を担っていることを初めて明らかにすることができた。



#### [研究結果の意義]

今回の研究結果は、妊娠初期に子宮筋収縮によって出産期と同程度の「圧力」が胎児にかかっていること、その圧力が胎児を覆っている膜で適切に調整・緩衝されることで妊娠が維持され、胎児の発生・成長が継続できることを明確に示した最初の報告である。

国内において妊娠した女性の5%程度が不育症(2回以上流産を繰り返す)になり、若年女性でも10%程度が流産(着床障害)を経験している。しかし、若年性の流産や不育症の原因、つまり子宮への着床に失敗したり、着床が継続できなくなる原因の多くは、依然として解明されていない。また、生殖補助医療において、体外受精・胚移植後における着床成功率は自然妊娠に比べて低く、妊娠成功への大きなハードルとなっている。今回の研究成果は、原因が特定できない不育症や流産が子宮筋から胎児にかかる圧力がうまく調整できないことで発症することを支持する科学的な証拠となる。また、体外受精後の妊娠と着床時期の子宮筋の運動性との間に関連性があることが臨床的に示唆されていることから、本研究成果は、流産や不育症に関する新しい検査法や治療法につながることを、将来的には、体外で胎児を正常に発育させる人工子宮に代表される未来型の生殖医療技術の開発にもつながることが期待される。

\*細胞外マトリクス：非細胞性の構成生物で、組織や細胞を裏打ちする基底膜や、細胞間隙に存在する糖とタンパク質の複合体(プロテオグリカン)である。繊維状タンパク質としては、ラミニン、コラーゲンなどがある。

#### [掲載される原著論文]

タイトル：Intrauterine pressures adjusted by Reichert's membrane are crucial for early mouse morphogenesis.

著者：Yoko Ueda, Chiharu Kimura-Yoshida, Kyoko Mochida, Mami Tsume, Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi, Olivier Lefebvre, Ryuji Hiramatsu, and Isao Matsuo

掲載雑誌：Cell Reports 31(7), 107637 (2020)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107637> (Open Access)