

研究から見えてきた生殖領域の新しい視点

吉野 修, 小野 洋輔

山梨大学医学部産婦人科

1. cine-MRI の研究

これまで、われわれの研究グループは月経困難症研究の観点からプロスタグランジンによる子宮収縮に注意を払ってきた。一方で子宮の収縮には生理的な意義がある、との仮説の下、われわれは cine MRI (動画 MRI) による検討により、子宮収縮には正常女性において月経周期内で変化があることを報告してきた。具体的には月経期に子宮筋層全体が子宮底部から子宮頸部方向に運動することで、月経血を子宮内腔より排出する作用があり、排卵期は子宮内膜直下の筋層が子宮頸部から底部に向かって運動することで、精子を汲み上げる働きをしていることを認めている。また、一方で着床期には、子宮内膜の蠕動様運動は殆ど見られなくなる。これら子宮内膜の蠕動様運動は女性ホルモンにより制御されており、エストロゲンは運動亢進を、プロゲステロンは運動抑制に寄与することが知られている^{1,2)}。

子宮筋腫、特に筋層内子宮筋腫が不妊症に与える影響はよくわかっておらず、また不妊症の観点からはその取扱いに苦慮することが多い。われわれは子宮筋腫により誘導される子宮内膜の異常蠕動様運動に着目し、これらが不妊症患者に対し悪影響を与えているかを検討した。MRI 検査を着床期に行ったところ、51例中22例(43.1%)と半数以下の症例で、本来は子宮内膜に蠕動様運動を認めない時期に異常運動を認めた。さらに、MRI 検査後に前方視的に妊娠について調査を行ったところ、蠕動様運動を高頻度に認めた22例中に妊娠症例を認めなかった(0%)のに対し、低頻度群では29例中10例(34%)に妊娠を認めた(図1)。低頻度群と高頻度群を比較したところ、子宮筋腫の個数、最大径、内腔の変形をきたしている患者の割合に差がなかった³⁾。

また、初回 MRI にて異常蠕動を示し、不妊治療を継続している症例(N=15)に子宮筋腫核出術を行ったところ、術後に全例で蠕動運動回数は減少し、15例中6例

に妊娠を認めた。一方、初回 MRI で異常蠕動様運動を認めなかったものの、妊娠に至らなかった11症例に筋腫核出術を行った。興味深いことに、術後 MRI では術前と同様に子宮内膜の異常蠕動様運動は認めなかったものの、その後の妊娠症例を認めなかった⁴⁾。仮説の域をでないが、このような初回 MRI にて異常蠕動様運動を認めていない症例では、子宮筋腫の存在が不妊症の原因になっておらず、筋腫核出術が不妊症の改善にはつながらなかったのかもしれない。上述したようにエストロゲンは子宮内膜の蠕動様運動を亢進させる作用がある。子宮筋腫にはエストロゲン産生に重要な酵素であるアロマターゼが発現していることから、子宮筋腫によっては局所のエストロゲン濃度が亢進することで、蠕動様運動を誘導しているのかもしれない。

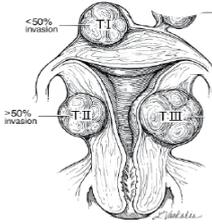
近年では、着床期に子宮の蠕動様運動が低下していた方が、妊娠率が上昇するというコンセプトが広く受け入れられつつある。子宮筋腫症例を用いた解析ではないことに注意が必要であるが、オキシトシン受容体のアンタゴニストである atosiban を着床期に利用すると臨床妊娠率がリスク比で1.50倍(1.18-1.89)に上昇することが複数の論文を用いて示されている(図2)。

2. 子宮内膜症におけるマイクロファージ(MΦ)の役割について

炎症性疾患である子宮内膜症の理解が及んでいない所として、Q1. 炎症の起点はどこか、Q2. 子宮内膜症患者の腹腔内のNK細胞活性が低下している原因は何か、Q3. 子宮内膜症患者の腹腔内にはMΦのうち、M2MΦが多いがその意義はなにか? という3点が挙げられる(図3)。これらについての検討を体系立てて検討を行ってきた。子宮内膜症のリスク因子として、経血量が多いことや月経時の子宮収縮が強いことがいわれており、腹腔内に卵管を介して月経血が逆流することが、子宮内膜症の発症に寄与することが想定される。われわれは、月経血中に含まれる子宮内膜由来のIL-33や血液成分由来の脂質S1PがMΦに働きかけて、炎症性サイ

連絡先: 吉野 修 山梨大学医学部産婦人科
〒409-3898 山梨県中央市下河東1110
TEL : 055-273-9632
E-mail : oyoshino624@gmail.com

問題点) どのような筋層内筋腫が不妊症の原因になるのか判らない



子宮筋腫症例において

着床期に異常蠕動運動のある症例が不妊を呈する

子宮筋腫のある状態で
 異常蠕動 (-) 症例 妊娠率 34% (10/29例)
 異常蠕動 (+) 症例 妊娠率 0% (0/22例)

O. Yoshino et al. Hum Reprod 2010

異常蠕動運動(+)症例に対し 筋腫核出術を行うと術後妊娠率が上昇する。

術前、異常蠕動 (-) であった症例 術後妊娠率 0% (0/7例)
 異常蠕動 (+) であった症例 術後妊娠率 40% (6/15例)

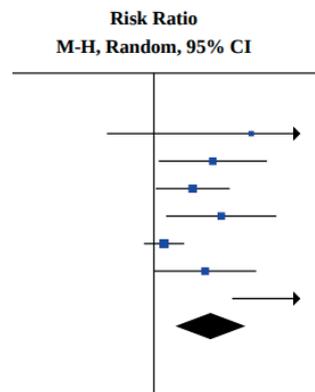
O. Yoshino et al. J Minim Invasive Gynecol 2012

図1 cine MRI を用いた子宮筋腫例の評価



7 RCTs, N = 1646

Study or Subgroup	Oxytocin antagonists		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1.4.1 Intravenous (IV) atosiban						
Ahn 2009 (1)	8	20	4	20	4.3%	2.00 [0.72, 5.59]
He 2016a (2)	35	60	23	60	14.5%	1.52 [1.03, 2.24]
Hebisha 2018 (3)	58	91	44	91	18.3%	1.32 [1.01, 1.71]
Moraloglu 2010 (4)	42	90	26	90	14.3%	1.62 [1.09, 2.39]
Ng 2014 (4)	201	400	187	400	21.9%	1.07 [0.93, 1.24]
Song 2013 (5)	36	60	25	60	15.2%	1.44 [1.00, 2.07]
Yuan 2019 (4)	46	102	16	102	11.5%	2.88 [1.75, 4.73]
Subtotal (95% CI)		823		823	100.0%	1.50 [1.18, 1.89]
Total events:	426		325			
Heterogeneity: Tau ² = 0.06; Chi ² = 19.51, df = 6 (P = 0.003); I ² = 69%						
Test for overall effect: Z = 3.36 (P = 0.0008)						



atosiban: オキシトシン受容体アンタゴニスト,

臨床妊娠率を上げる。RR 1.50 (1.18 to 1.89)

子宮収縮抑制が着床に大切では？

Craciunas L et al
 Oxytocin antagonists for assisted reproduction.
 Cochrane Database Syst Rev. 2021

図2 子宮収縮の抑制が着床に重要かもしれない

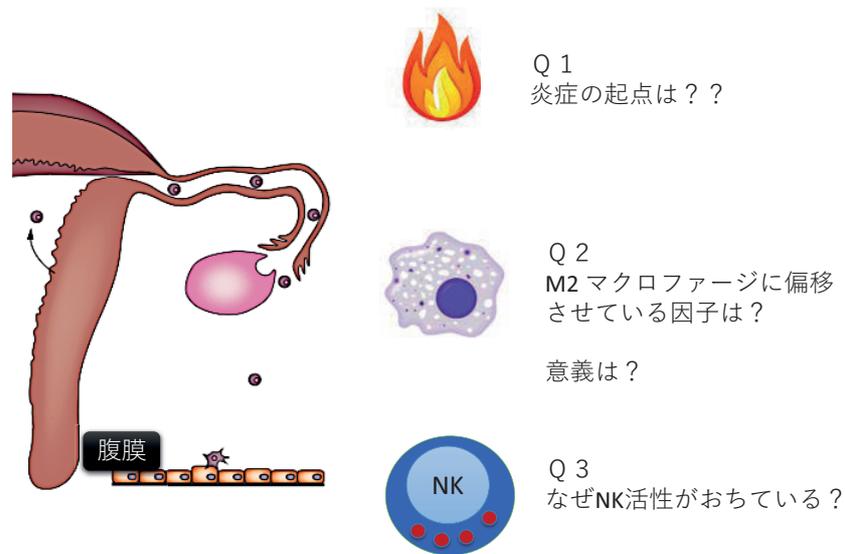


図3 子宮内膜症における疑問3つ!

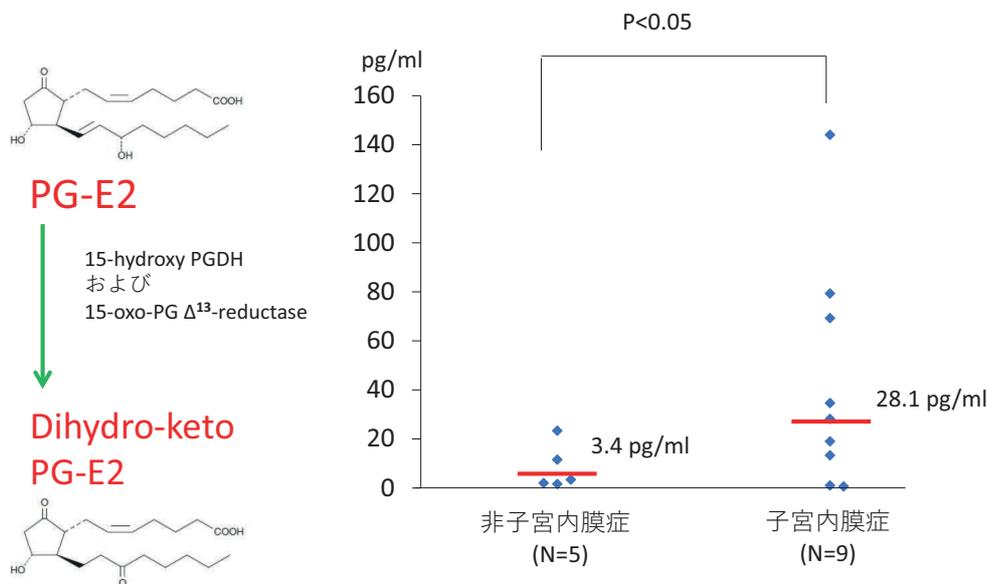


図4 腹腔内貯留液中 PG-E2 およびその代謝産物 (dhk PG-E2) 濃度の合計値

トカインや COX-2 の発現および M2MΦ に誘導することを示した^{5,6)}。そして COX-2 により産生される prostaglandin-E2 (PG-E2) およびその代謝産物である Dihydro-keto PG-E2 の合計が子宮内膜症患者の腹腔内で高濃度に存在し (図 4), そして PG-E2 が NK 細胞活性を低下させることを明らかにした⁷⁾。次に, 腹腔内の M2MΦ が子宮内膜症の病態に関わるかを検討するため, 任意の時期に M2MΦ を除去することができる CD206 DTR マウスを用いて検討を行ったところ, M2MΦ は血管新生因子 VEGF を子宮内膜症様細胞から分泌させることで血管新生を促進し, 病変増悪に働きかけることを

明らかにした⁸⁾。M2MΦ は抗炎症性や alternative (代償性) の MΦ として認識されている。このマウス実験を行った当初, 抗炎症性の作用をもつ M2MΦ を子宮内膜症モデルから除去することで, さらに炎症が助長され, 子宮内膜症様病巣が増大するのでは, という予想を立てていたが, 結果は逆であり, M2MΦ を除去することで病巣は縮小した。われわれは解析を進め, 子宮内膜症様病変にある M2MΦ の作用として, TGF-β を産生することで血管新生因子 VEGF を子宮内膜症病巣から産生させることを想定している⁸⁾。

これらのことから図 5 の構図が見えてきた。すなわち,

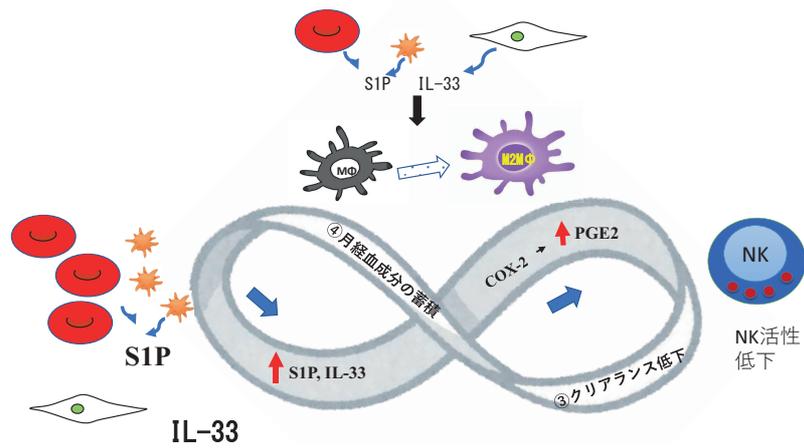


図5 腹腔内に逆流した月経血と自然免疫との関係

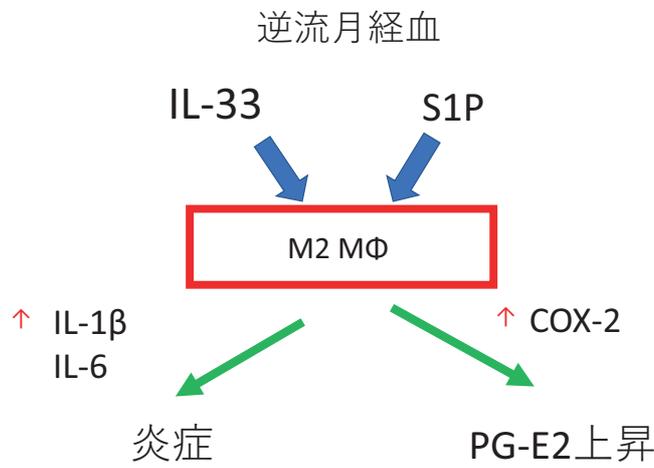


図6 逆流血が炎症を誘導する

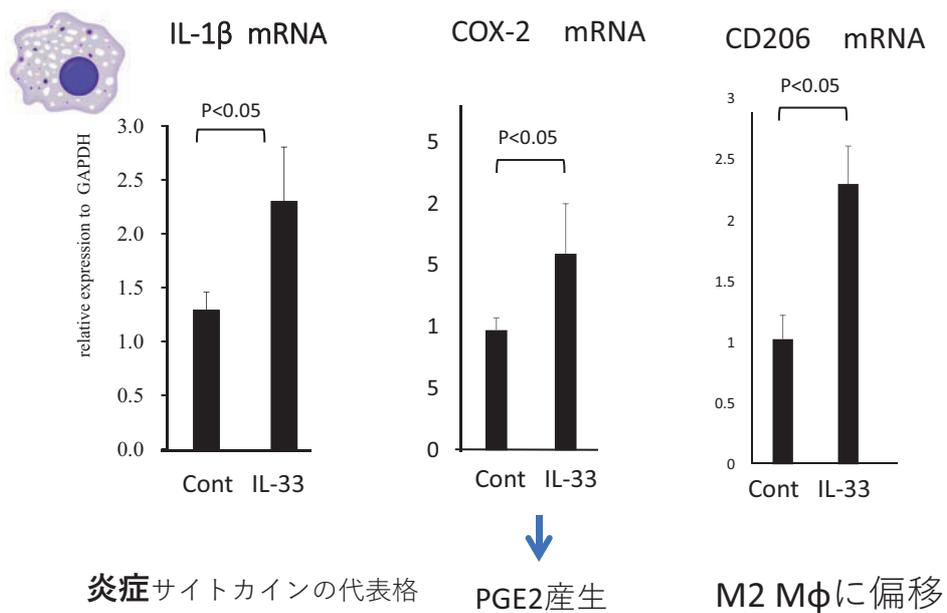


図7 MφにおけるIL-33の作用

腹腔内への逆流経血量が多いと月経血に含まれる成分、IL-33およびS1PにM ϕ が反応し、M2M ϕ に偏移しつつ炎症性サイトカイン、PG-E2が増加する(図6, 7)。PG-E2はNK活性を低下させることから、結果的に逆流経血を腹腔から除去できずさらにM2M ϕ 変異に傾く、いわゆる負のサイクルが子宮内膜症の病態だと考えた。そしてこの負のサイクルを断つためには低用量エストロゲン-プロゲステン製剤(low dose estrogen progestin: 以下LEP)といったプロゲステン作用による経血量を減らすこと、またNSAIDsによるCOX-2の発現低下が子宮内膜症の進展予防につながることを提唱したい。実際に、他グループの発表では子宮内膜症モデルでの検討で、各種NSAIDsにより子宮内膜症様病変が小さくなる事が報告されている⁹⁾。われわれの研究グループは炎症性シグナルとして重要な役割を果たすp38MAPKは腹腔内マクロファージの炎症性サイトカイン産生にも関わることを示している。具体的には、われわれは喫煙者では子宮内膜症の発生率が少ないことを参考に、喫煙、つまりニコチン刺激や $\alpha 7$ 受容体作動薬によるニコチン性アセチルコリン受容体活性化が腹腔内M ϕ におけるp38を抑制することで、抗炎症に作用することを示した¹⁰⁾(図8)。アセチルコリンは副交感神経系のトランスミッターであり、自律神経である副交感神経を刺激することが、炎症低下を介して子宮内膜症に作用するという仮説を提唱できる。実際、Lorgらの実験やわれわれの子宮内膜症マウスモデルにおいて交感神経系、副交感神経の活性化は病態をそれぞれ増悪、改善する^{10,11)}。そして、特に抗不安ということが自律神経の観点から子宮内膜症の治療に重要であることが想定された¹⁰⁾。

3. 子宮内膜症の意義とは？(仮説)

これまで子宮内膜症は炎症性の疾患でありながら、マクロファージやNK細胞といった自然免疫の活性が抑制されていることが知られている(図9)。これら自然免疫の抑制は、子宮内膜症の病態を考える上で重要かもしれない。子宮内膜症の病態として、子宮内膜が腹腔内に逆流することが原因とされる、いわゆる“逆流説”が正しい場合、自然免疫系が過剰に機能するならば、逆流した子宮内膜を異物として認識し、マクロファージは抗原提示細胞として獲得免疫を活性化し、B細胞やT細胞の活性化を通して抗子宮内膜抗体が産生され、子宮内膜に対する攻撃を開始する可能性がある。そして、子宮内膜症において自然免疫が抑制されているとするなら、この抑制は自己抗体の産生を避けるための戦略なのかもしれ

ない。つまり子宮内膜症は子宮内膜に対する自己抗体を生成させないために、自然免疫の機能を取って落とすことで、逆流子宮内膜が骨盤内に生着することを許容し、子宮内膜症が結果的に発症する、という仮説を立てることをお許しいただきたい(図10)。この考えは、高知大学産婦人科の前田長政先生も氏の講演等で提唱されており、私も前田先生の提唱に賛同している。

この仮説を進めると子宮内膜症は場合によっては、自己抗体を生成する方向に進む可能性があるということになる。実際、手稲溪仁会病院の山田秀先生と私たちの共同研究では、新規自己抗体であるネオセルフ抗体(抗 $\beta 2$ GPI/HLA-DR抗体)陽性の因子として、子宮内膜症がリスク因子になることを見いだしており、オッズ比で2.6(1.13-5.96)であった¹²⁾。これは、子宮内膜症患者では自己抗体が産生されることを示唆するが、子宮内膜症が必ずしも絶対的な不妊を意味しないという事実は、自己抗体の産生が完全には行われず、最低限に抑えられている可能性がある。まとめると、子宮内膜症は痛みや将来の卵巣癌のリスクなどの重大な症状を引き起こす一方で、自然免疫から獲得免疫への橋渡しを取って、抑える事で妊娠の可能性を完全には奪わない、という妥協の結果として存在しているかもしれない。

もしかしたら人類が子宮内膜症と組する際に取ったこの戦略には勝ち目があるのかもしれない。フィンランドからの興味深いデータを示す。手術で子宮内膜症と診断された患者を最長で27年間、計250万人年の生命予後に関するフォローを行ったところ、コントロールに比べて子宮内膜症群では生存率が高かったという事実がある¹³⁾。つまり、子宮内膜症は痛みによる患者QOL低下や卵巣癌リスクとなり、大変な病気ではあるが、うまく病気の制御ができれば生命予後を改善するのかもしれない。こうして見てみると、われわれ医療者がよいケアを提供することで、子宮内膜症患者さんの生命予後をよくできる疾患であることを示唆していると考える。

4. 山梨大学子宮内膜症ケアセンターの開設

近年、臨床の現場において、患者QOLを医療の中心に据えQOLを可視化する、いわゆる健康関連QOLを治療効果判定に用いられている。われわれは、ホルモン製剤であるlow dose estrogen-progestin (LEP)の服用が月経困難症で苦しむ女性のQOL向上に寄与すること、とくにLEP製剤は患者の精神的QOLスコアを改善することを見いだした^{14,15)}。

また、これまで基礎研究で得た子宮内膜症に関する知

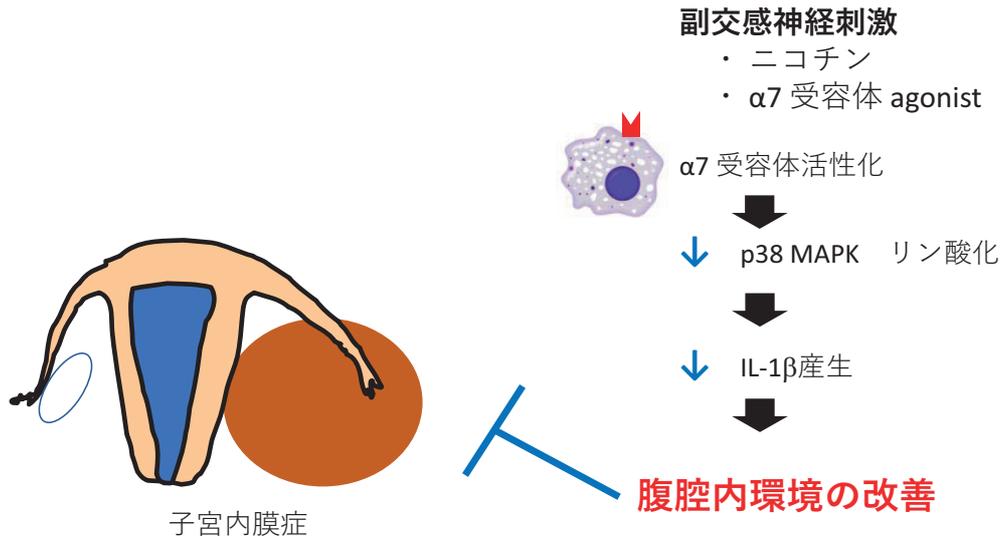


図8 副交感神経刺激が炎症を低下させるメカニズム

→ 子宮内膜症病変は獲得免疫へ
移行させたくないための妥協点では？

子宮内膜症女性

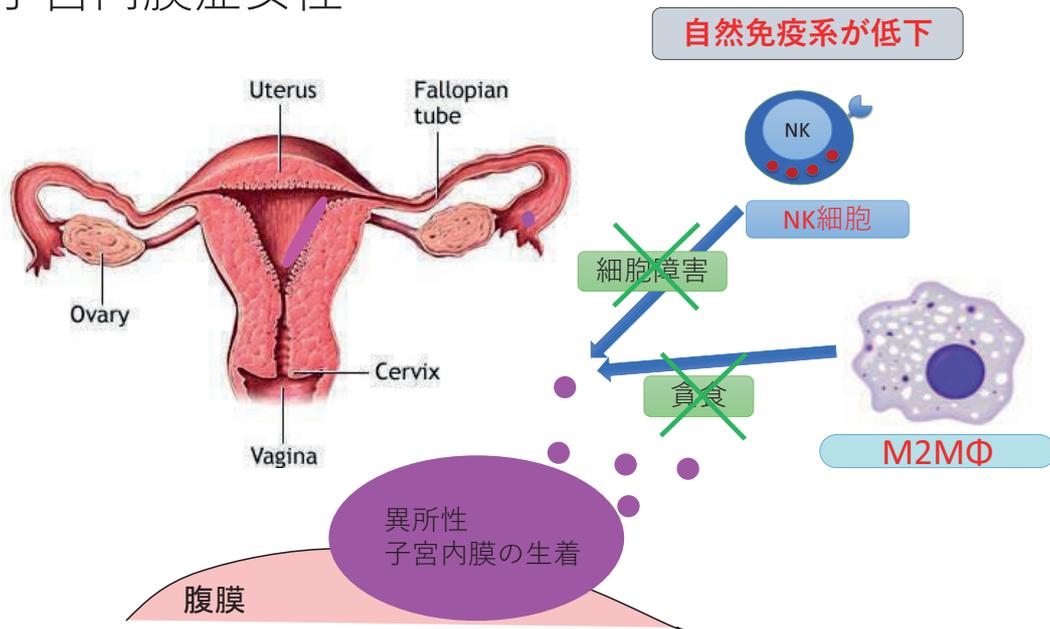


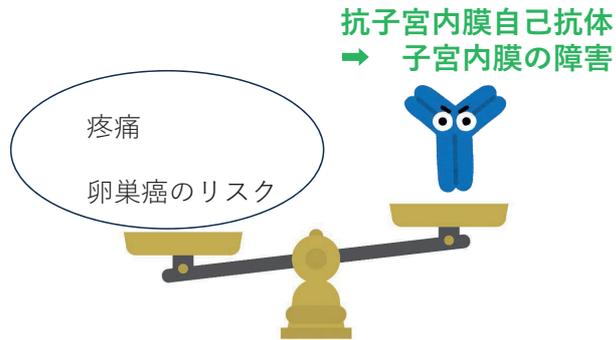
図9 子宮内膜症における自然免疫系低下の意義

見を積極的に外来に応用する必要がある。具体的には炎症性疾患である子宮内膜症の治療戦略として重要なターゲットとして、①子宮内膜および②マクロファージにおける炎症系シグナル p38MAPK の抑制が必要であり、それぞれ①子宮内膜では脱落膜化を誘導するプロゲステロン¹⁰⁾、および②マクロファージでは副交感神経系刺激であることを研究で明らかにしてきた¹⁰⁾。①に関しては、

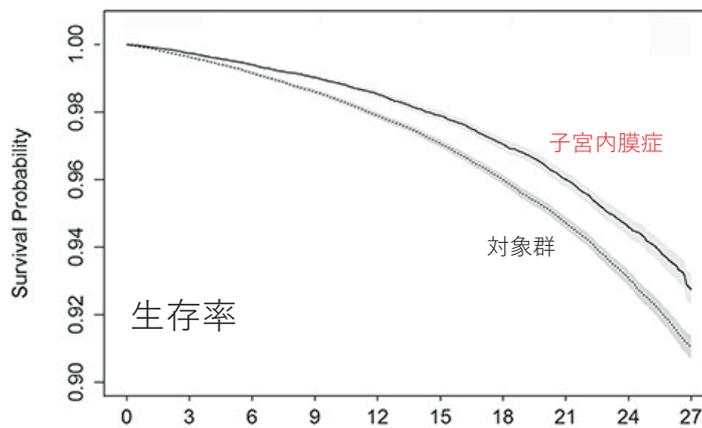
長期間の LEP 療法、プロゲステン療法の推進が必要であり、②に関しては不安を取り除くような医療体系が必要であると考えた。

QOL 研究で見えてきたことや基礎研究で得た知見に加えて、上述させていただいたように、子宮内膜症の良いケアが患者生命予後を改善する可能性がある。そして子宮内膜症患者の不安を取り除き、患者エンパワーメン

子宮内膜症の意義とは？



子宮内膜症は 自己免疫疾患を回避する妥協点なのかもしれません。



適切に治療をしたら、生命予後的にはよい疾患！

なのかもしれません。。

図10 子宮内膜症の意義 (私見)

トを高めることを目的として、山梨大学附属病院では子宮内膜症ケアセンターを開設した。特色としては、患者へのアプローチ方法としてナラティブアプローチを実践し、そして子宮内膜症治療のワンストップセンター化のために、麻酔科（痛みケア）、精神科、泌尿器科、消化器外科・内科、呼吸器外科・内科そしてリハビリテーション科を含めた協力体制を構築した。

まとめと謝辞

以上、これまで行ってきた基礎研究そして、臨床研究

を紹介させていただいた。そして、基礎研究をつづけたことで、各疾患の病態におけるエッセンスを自分なりに解釈できたことは、臨床医としてもとても大切なことであり、研究で得た知見を礎に山梨大学病院において子宮内膜症ケアセンター開設につなげることができた。

今回記した研究は、これまで多くの共同研究者の皆様のご指導、ご尽力の賜物である。この場をお借りして共同研究者の皆様にご感謝を申し上げます。

引用文献

- Mueller A, Siemer J, Schreiner S, Koesztner H, Hoffmann I, Binder H, Beckmann MW (2006) Dittrich, R. Role of Estrogen and Progesterone in the Regulation of Uterine Peristalsis: Results from Perfused Non-Pregnant Swine Uteri. *Hum Reprod* 21, 1863–1868, doi : 10.1093/HUMREP/DEL056.
- Orisaka M, Kurokawa T, Shukunami KI, Orisaka S, Fukuda MT, Shinagawa A, Fukuda S, Ihara N, Yamada H, Itoh H, Kotsuji F (2007) A Comparison of Uterine Peristalsis in Women with Normal Uteri and Uterine Leiomyoma by Cine Magnetic Resonance Imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 135, 111–115, doi : 10.1016/j.ejogrb.2006.07.040.
- Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, Orisaka M, Asada H, Okuda S, Hori M, Furuya M, Onuki H, Sadoshima Y, Hiroi H, Fujiwara T, Kotsuji F, Yoshimura Y, Nishii O, Taketani Y (2010) Decreased Pregnancy Rate Is Linked to Abnormal Uterine Peristalsis Caused by Intramural Fibroids. *Human Reproduction* 25, doi : 10.1093/humrep/deq222.
- Yoshino O, Nishii O, Osuga Y, Asada H, Okuda S, Orisaka M, Hori M, Fujiwara T, Hayashi T (2012) Myomectomy Decreases Abnormal Uterine Peristalsis and Increases Pregnancy Rate. *J Minim Invasive Gynecol* 19, doi : 10.1016/j.jmig.2011.09.010.
- Ono Y, Yoshino O, Hiraoka T, Akiyama I, Sato E, Ito M, Kobayashi M, Nakashima A, Wada S, Onda T, Unno N, Osuga Y (2020) IL-33 Exacerbates Endometriotic Lesions via Polarizing Peritoneal Macrophages to M2 Subtype. *Reproductive Sciences* 27, 869–876, doi : 10.1007/s43032-019-00090-9.
- Yoshino O, Yamada-Nomoto K, Kano K, Ono Y, Kobayashi M, Ito M, Yoneda S, Nakashima A, Shima T, Onda T, Osuga Y, Aoki J, Saito S (2019) Sphingosine 1 Phosphate (S1P) Increased IL-6 Expression and Cell Growth in Endometriotic Cells. *Reproductive Sciences* 26, doi : 10.1177/1933719119828112.
- Ono Y, Kawakita T, Yoshino O, Sato E, Kano K, Ohba M, Okuno T, Ito M, Koga K, Honda M, Furue A, Hiraoka T, Wada S, Iwasa T, Yokomizo T, Aoki J, Maeda N, Unno N, Osuga Y, Hirata S (2021) Sphingosine 1-Phosphate (S1P) in the Peritoneal Fluid Skews M2 Macrophage and Contributes to the Development of Endometriosis. *Biomedicine* 9, doi : 10.3390/BIOMEDICINES9111519.
- Ono Y, Yoshino O, Hiraoka T, Sato E, Furue A, Nawaz A, Hatta H, Fukushi Y, Wada S, Tobe K, Hirota Y, Osuga Y, Unno N, Saito S (2021) CD206+ Macrophage Is an Accelerator of Endometriotic-like Lesion via Promoting Angiogenesis in the Endometriosis Mouse Model. *Sci Rep* 11, doi : 10.1038/s41598-020-79578-3.
- Efstathiou JA, Sampson DA, Levine Z, Rohan RM, Zurawski D, Folkman J, D'Amato RJ, Rupnick MA (2005) Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Differentially Suppress Endometriosis in a Murine Model. *Fertil Steril* 83, 171–181, doi : 10.1016/j.fertnstert.2004.06.058.
- Yamada-Nomoto K, Yoshino O, Akiyama I, Ushijima A, Ono Y, Shima T, Nakashima A, Hayashi S, Kadowaki M, Osuga Y, Saito S (2016) Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptor (NACHR) Agonist Inhibits the Development of Endometriosis by Regulating Inflammation. *Am J Reprod Immunol* 76, 491–498, doi : 10.1111/aji.12592.
- Long Q, Liu X, Qi Q, Guo SW (2016) Chronic Stress Accelerates the Development of Endometriosis in Mouse through Adrenergic Receptor B2. *Hum Reprod* 31, 2506–2519, doi : 10.1093/HUMREP/DEW237.
- Ono Y, Wada S, Ota H, Fukushi Y, Tanimura K, Yoshino O, Arase H, Yamada H (2023) Anti-B2-Glycoprotein I/HLA-DR Antibody in Infertility. *J Reprod Immunol* 158, doi : 10.1016/J.JRI.2023.103955.
- Saavalainen L, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, Haukka J, Heikinheimo O (2019) Mortality of Midlife Women with Surgically Verified Endometriosis—a Cohort Study Including 2.5 Million Person-Years of Observation. *Hum Reprod* 34, 1576–1586, doi : 10.1093/HUMREP/DEZ074.
- Yoshino O, Takahashi N, Suzukamo Y (2022) Menstrual Symptoms, Health-Related Quality of Life, and Work Productivity in Japanese Women with Dysmenorrhea Receiving Different Treatments: Prospective Observational Study. *Adv Ther* 39, 2562–2577, doi : 10.1007/s12325-022-02118-0.
- Yoshino O, Suzukamo Y, Yoshihara K, Takahashi N (2022) Quality of Life in Japanese Patients with Dysmenorrhea or Endometriosis-Associated Pelvic Pain Treated with Extended Regimen Ethinylestradiol/Drospirenone in a Real-World Setting: A Prospective Observational Study. *Adv Ther* 39, 5087–5104, doi : 10.1007/s12325-022-02301-3.
- Yoshino O, Osuga Y, Hirota Y, Koga K, Hirata T, Yano T, Ayabe T, Tsutsumi O, Taketani Y (2003) Endometrial Stromal Cells Undergoing Decidualization Down-Regulate Their Properties to Produce Proinflammatory Cytokines in Response to Interleukin-1 β via Reduced P38 Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphorylation. *J Clin Endocrinol Metab* 88, doi : 10.1210/jc.2002-021788.