

## 子宮腺筋症が関連する不妊症の機序を説明

～子宮内膜上皮の局所炎症と微小管構造異常が不妊症に関連する～

京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター カーン・カレク准教授および同大学北脇 城名誉教授ら研究グループは、子宮腺筋症が及ぼす不妊発症メカニズムの一端を説明し、本研究に関する論文が令和3年5月10日（月）に科学雑誌『Human Reproduction』に掲載されましたのでお知らせします。

子宮腺筋症は、子宮筋層内に子宮内膜腺管様組織が存在する疾患で、慢性骨盤痛、月経困難症、過多月経、貧血などの症状をきたす疾患です。昨今の晩婚・晩産化の風潮に伴い、子宮腺筋症を合併する挙児希望女性（妊娠出産を希望する女性）への対応の機会が増加しています。子宮腺筋症の臨床像は幅広く、重症の子宮腺筋症は難治性の不妊症となります。しかしながら、子宮腺筋症が引き起こす不妊症発症機序は未だ不明であり、挙児希望に対してどのようなアプローチがよいか明確な答えはありませんでした。

今回本研究グループは、子宮腺筋症の子宮内膜局所ではマクロファージが発現しており、同子宮内膜上皮微絨毛内の微小管の分布に異常を認めることを明らかにしました。子宮腺筋症女性の子宮内膜上皮における微細な構造変化が妊娠成立に必要な精子の遡上や胚の着床に影響すると考えられます。これは子宮腺筋症を合併する挙児希望女性にとって重要な知見であり、子宮内膜上皮にフォーカスする新たな生殖医療の展開が期待されます。

### 【研究グループ】

京都府立医科大学附属病院 臨床研究推進センター 准教授 カーン・カレク  
京都府立医科大学 名誉教授 北脇 城

### 【論文名】

An axonemal alteration in apical endometria of human adenomyosis

[日本語:] 子宮腺筋症の子宮内膜における軸糸変化

### 【掲出雑誌】

科学雑誌 Human Reproduction (欧州生殖医学会雑誌) [Hum Reprod 36(6):1574-1589,2021]

## 【研究概要】

### 1. 研究の背景

子宮腺筋症は、子宮筋層内に子宮内膜腺管様組織が存在する疾患で、慢性骨盤痛、月経困難症、過多月経、貧血などの症状を有する疾患です。子宮腺筋症は性成熟期後半に好発するため、以前は不妊症との関連は指摘されておらず、むしろ経産婦に多いと考えられてきました。しかしながら近年、晩婚・晩産化に伴い、子宮腺筋症を合併する挙児希望女性への対応の機会が増加しています。子宮腺筋症の臨床像は幅広く、重症の子宮腺筋症は難治性の不妊症となります。

子宮腺筋症はその発症病因が明らかではなく、不妊症との関連も不明瞭でした。これまでの研究では、子宮から卵管内の精子輸送異常や組織内炎症の存在、炎症が誘導する卵管粘膜繊毛の損傷などがその要因として考えられてきました。一方、子宮腺筋症はその発症部位によりサブタイプに分類され、サブタイプにより異なった病因論が提唱されており、それに基づいた治療法が模索されております。今回、われわれは子宮腺筋症が及ぼす不妊症発症機序を明らかにするため、子宮腺筋症（局在型、びまん型）における子宮内膜における組織マクロファージの発現と子宮内膜上皮の微絨毛内の微小管の分布について検証しました。

### 2. 研究の内容

まず研究グループは、手術時に得られた子宮腺筋症（局在型、びまん型）、子宮内膜および対照（子宮頸部上皮内腫瘍）検体における CD68 マクロファージの発現について免疫組織化学法を用いて検討しました。さらに子宮腺筋症患者（局在型、びまん型）の患側（症状がある側）および健側（症状がない側）子宮内膜における微絨毛数および微絨毛内の微小管の分布について透過型電子顕微鏡を用いて評価しました。

子宮内膜における CD68 マクロファージは局在型の患側および局在型の前壁/後壁で有意に発現していました ( $P=0.02$ 、 $0.03$ )。子宮腺筋症（局在型）患者のうち、症状を有する群（有症状群）と有さない群（無症状群）におけるサブグループ解析では、有症状群の患側子宮内膜においてマクロファージが無症状群よりも多く浸潤している傾向を示しました ( $P=0.07$ )。また有症状群における局在型の患側子宮内膜におけるマクロファージは健側と比べて有意に高発現していました ( $P=0.03$ ) (図 1)。対照群の子宮内膜におけるマクロファージの発現は、子宮腺筋症（局在型）の子宮内膜より低いことが示されました。

一方、電子顕微鏡を用いて子宮内膜上皮の微絨毛数を観察したところ、局在型の患側では健側に比べて有意にその数は減少していました (図 2)。また子宮腺筋症症例では微小管の異常を多く認めました。局在型での患側では特に異常な微小管を多く認めました。びまん型でも対照群と比べて有意に微小管の異常を認めました (図 3)。これらの結果から、子宮腺筋症女性の子宮内膜における微絨毛内の微小管の異常分布がその妊孕性の低下に関与している可能性があります。

### 3. 研究の成果

子宮腺筋症が及ぼす不妊症発症機序の一つとして、子宮内膜局所のマクロファージ浸潤や子宮内膜上皮微絨毛内の微小管の異常が関与することが明らかになりました。子宮腺筋

症女性の子宮内膜上皮における微細な構造変化が妊娠成立に必要な精子の遡上や胚の着床に影響すると考えられます。晩婚化・晩産化により増え続ける子宮腺筋症を合併する挙児希望女性にとって、重要な知見であり、子宮内膜上皮をフォーカスとする新たな生殖医療の展開が期待されます。

【参考文献】

Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. Hum Reprod 2010; 25: 642-653.

図1 子宮腺筋症および対照検体におけるCD68マクロファージの発現(免疫組織化学法)  
子宮腺筋症(局在型)の患側ではマクロファージ数が有意に多かった。

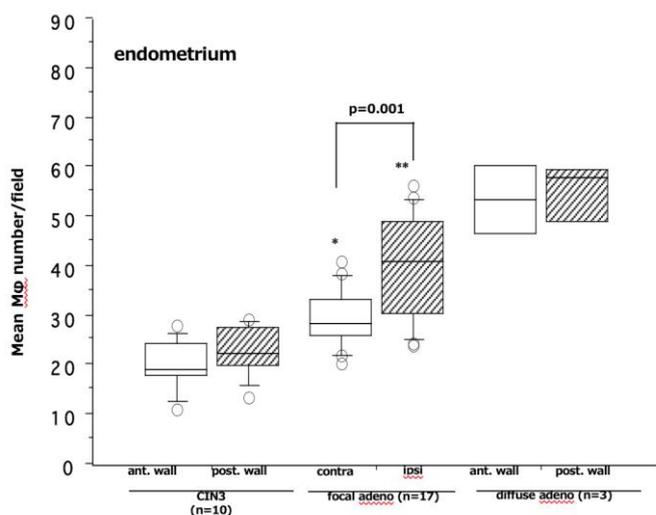


図2

子宮内膜における微絨毛(電子顕微鏡による解析)

子宮内膜における微絨毛数は局在型の患側では健側に比べて有意に減少している。

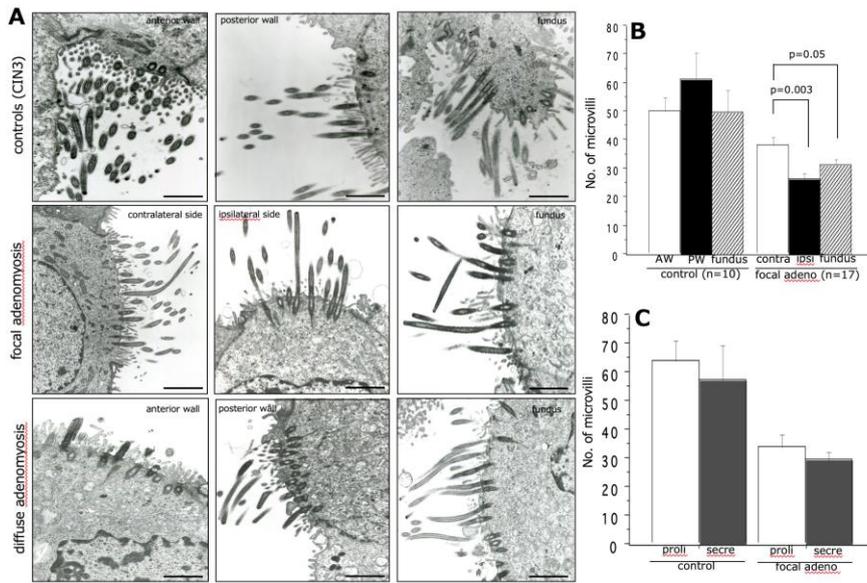
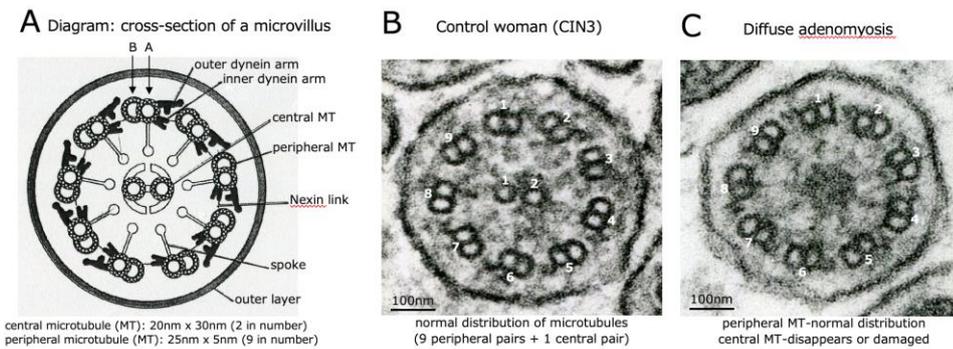


図3 微絨毛内の微小管の評価（電子顕微鏡による解析）  
子宮腺筋症（びまん型）では微小管の異常構造が認められた。



【問い合わせ】

＜研究に関すること＞  
京都府立医科大学大学院医学研究科  
女性生涯医科学 秘書室  
電話：075-251-5560  
E-mail：[aoi@koto.kpu-m.ac.jp](mailto:aoi@koto.kpu-m.ac.jp)

＜広報に関すること＞  
京都府立医科大学 企画広報課 土屋  
電話：075-251-5804  
E-mail：[kouhou@koto.kpu-m.ac.jp](mailto:kouhou@koto.kpu-m.ac.jp)