

〔女性性機能の生理〕

子宮内膜の周期性変化と月経

関西医科大学
産婦人科教授
神崎 秀陽

はじめに

卵巣性ステロイドの作用によってもたらされる子宮内膜の周期性変化とは、妊娠の成立（妊卵着床）に向けた内膜組織の増殖と分化である。この過程には性ステロイドによって誘導されるさまざまな局所因子が関与することが知られている。そして月経はその役割が果たせなかった子宮内膜を剥脱させ、次回周期での妊娠成立をめざして組織を再構築するためのものと考えることができる。子宮内膜の増殖・分化の異常は月経周期の異常や不正性器出血を来すだけでなく、着床障害として不妊の一因となっている。

子宮内膜の増殖

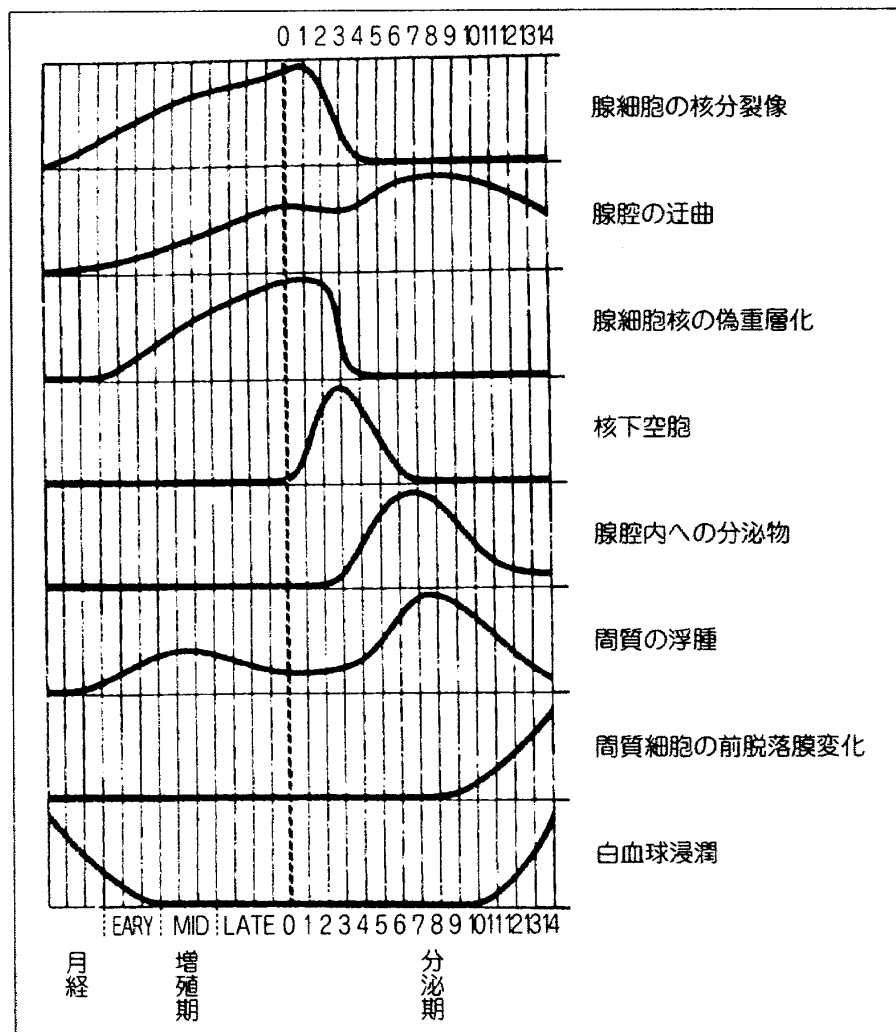
卵胞発育につれて増加するエストロゲンによって、子宮内膜の機能層の腺細胞、間質細胞は増殖する。エストロゲンの作用がどのようにして細胞増殖につながるかについてはなお明らかではないが、各種の局所因子の誘導がその作用の本態と推測されている。そしてこれまで EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor), IGF (insulin-like growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), HGF (hepatocyte growth factor) など多くの成長因子が報告されている（表 1）。これら因子はいずれも培養系で間質細胞あるいは腺細胞の増殖促進効果があり、子宮内膜での存在も証明されており、重要な生理的役割を担うと考えられている。これらのなかでも EGF はエストロゲンによる子宮内膜細胞増殖過程での中心的な局所因子ではないかと推測されている。EGF の受容体は増殖期子宮内膜で増加しており、エストロゲンが EGF 受容体を増加させる作用が確認されている。その他の FGF, IGF, PDGF, VEGF などは間質細胞の増殖促進作用が知られており、一方 HGF はさらに腺細胞の増殖を促進する。またこれら以外でもサイトカインのなかで受容体遺伝子の発現が増殖期内膜で増加しているものとして SCF (stem cell factor) がある。

子宮内膜の分化

子宮内膜の分化にはプロゲステロンの作用が必須である。妊娠時の分化した子宮内膜にはいわゆる脱落膜化がみられるが、この変化はその程度は軽いものの非妊時においても認められる。すなわち分泌期中期以降では、機能層の子宮内膜間質細胞には脱落膜細胞に類似した形態変化（細胞の類円型化、大型化と上皮細胞様の敷石状配列）がみられ、前脱落膜細胞と呼ばれる。子宮

（表 1）エストロゲンの子宮内膜増殖作用に関連する因子

EGF (epidermal growth factor)
FGF (fibroblast growth factor)
IGF (insulin-like growth factor)
VEGF (vascular endothelial growth factor)
PDGF (platelet-derived growth factor)
HGF (hepatocyte growth factor)
SCF (stem cell factor)



(図1) 月経周期における子宮内膜組織所見 (Noyes RW)

内膜の経時的変化は腺細胞や間質細胞の形態変化、間質の浮腫、白血球浸潤程度などから Noyes によって図1のようにまとめられており、これに従えばかなり厳密に内膜の日付け推定が可能である。

このような内膜の変化、すなわちプロゲステロン作用の本態として分泌期での細胞変化、組織構築を誘導している局所因子はなお明らかではない。

組織や細胞レベルで分化過程で分泌期に産生が増加するサイトカインとして、間質細胞からの M-CSF (macrophage colony-stimulating factor)、腺細胞からの LIF (leukemia inhibitory factor) などが知られている。間質細胞の M-CSF 産生能はプロゲステロン濃度依存性に遺伝子発現および細胞よりの分泌量が増加することが確認され、また内膜組織でも分化に伴う明らかな増加がみられる。一方 LIF は分泌期内膜の腺細胞がその主たる産生源であり、マウスでは LIF の欠損が着床障害をもたらすことが報告され、ヒトでも培養絨毛細胞の機能は LIF によって制御されている。すなわち、局所において免疫細胞の増殖・維持に必須の因子である M-CSF や LIF は子宮内膜細胞からも細胞の分化に伴って産生される。妊卵着床に向けた子宮内膜局所ではプロゲステロンで誘導された M-CSF や LIF などのサイトカインが局所免疫細胞の活性化を導き、妊娠維持に必須とされる適正な母体免疫応答を誘導すると推測され、さらに妊娠成立後の子宮においても

これらは胎児・胎盤の発育促進にも働く重要な局所因子と考えられる。また、EGF、FGF、PDGFなどの増殖に関わる因子も、プロゲステロンによる細胞分化作用に促進的に働くことも知られている。

一方、IFN γ (interferon- γ)、TGF β (transforming growth factor- β)などは子宮内膜間質細胞の増殖を抑制し、IL-1 (interleukin-1)やTNF α (tumor necrosis factor- α)は分化を抑制する。局所免疫細胞が主たる産生源と推定されているこれらのサイトカインも分泌期子宮内膜で遺伝子あるいは活性が増加していることから、プロゲステロン作用に拮抗して子宮内膜の分化を制御している局所因子と考えられる。

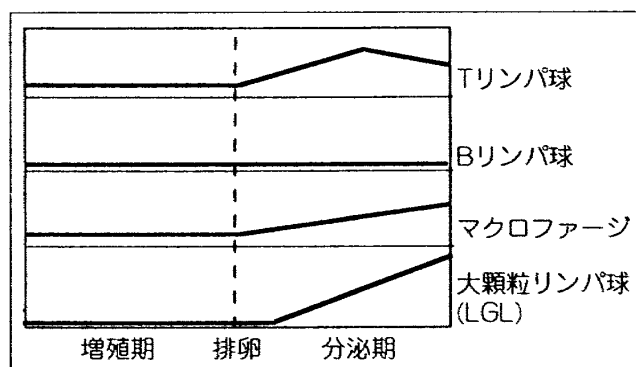
子宮内膜の免疫細胞

子宮内膜には各種の免疫細胞が分布しており、月経周期や妊娠に伴って特徴的な変動を示す。Tリンパ球、マクロファージなどは分泌期子宮内膜で漸増しており、さらに大顆粒リンパ球 (large granular lymphocyte, LGL) の形態を有する細胞が分泌期中期 (着床期)以降で急増する。一方Bリンパ球はごく少数で周期的な変化もみられない(図2)。

子宮内膜のLGLは、従来より endometrial granulocyte あるいは K cell (Körnchenzellen)と呼ばれていた細胞で、長年その由来は間質細胞であろうと考えられていた。しかし近年、この細胞が局所に浸潤した免疫細胞であり、表面抗原や機能解析から natural killer (NK) 細胞の一種であることが判明している。子宮内膜のLGLは細胞質内顆粒中に perforin などの殺細胞物質を含みNK細胞としての活性を有し、また各種のサイトカインを分泌している。LGLやTリンパ球、マクロファージなどの局所免疫細胞は、感染や異物への防御作用以外にもサイトカインを介して子宮内膜細胞の増殖や分化に関与したり、さらには着床後の胎盤・胎児の発育を促進あるいは制御する役割を担っている。

子宮内膜の implantation window

分泌期中期の月経周期19日～22日が子宮内膜が胚着床を受容する時期である。すなわちこの間に着床への窓, "implantation window" が子宮内膜に開いており、それ以前でも、また以降でも胞胚は着床できない。この分泌期中期で月経周期日と組織学的な子宮内膜日付けとが一致せず、3日以上の違いがある場合が黄体期不全と呼ばれる。黄体期不全にはプロゲステロン分泌が低値の場合(黄体機能不全)および子宮内膜細胞の反応不全(内膜機能不全)の二つの病態が含まれている。これらでは胚への implantation window が開かれず着床が阻害され不妊となっている。



(図2) 子宮内膜での免疫細胞の経時的推移

(表2) 月経発来機序の仮説

- ・ コイル動脈の攣縮説
- ・ 静脈洞の鬱血説
- ・ リンパ液灌流障害説
- ・ ライソゾーム酵素融解説
- ・ 子宮内膜細胞自身のアポトーシス説

形態学的な前脱落膜様変化は Noyes の図からわかるように、月経周期23日以後で初めて明らかとなる。このことは、前脱落膜様変化が認められる時期には、子宮内膜の胞胚受容能はすでに失われている (implantation window が閉じている) ことを意味している。そのため、逆に内膜の分化が先行して脱落膜様変化が起こっても胚着床は阻害されると推測される。

implantation window は子宮内膜分化過程で特定の時期にのみ開いており、プロゲステロンによるその開閉のメカニズム解明は生殖医学の最大のテーマの一つである。

月経の発来機序

黄体の退縮による性ステロイドホルモン分泌の低下・消退が子宮内膜組織の剥脱を引き起こし月経が発来する。そのメカニズムについてはさまざまな仮説が提唱されている (表2)。

- 1) コイル動脈の攣縮：子宮内膜機能層にあるコイル動脈が収縮して内膜組織の虚血、壊死が起こる。この過程には prostaglandin や endothelin の関与が示唆されている。
- 2) 鬱血：代謝酵素の低下によりアセチルコリンが蓄積して動静脈吻合部の血管壁が弛緩し、静脈洞への血液流入、鬱血が起こって破綻出血する。
- 3) リンパ液灌流障害：血流停滞、浮腫、白血球浸潤などが内膜リンパ系の循環を障害して組織の壊死を引き起こす。
- 4) 酵素融解：プロゲステロンにより誘導されていた各種酵素がライソゾームから放出されて細胞の融解、壊死を来す。

さらに従来のこれらの仮説に加えて、最近新たなものとして、

- 5) アポトーシス：ホルモン低下が内膜細胞自身にプログラムされた細胞死 (アポトーシス) を引き起こす。

という非常に興味深い説も出されている。月経時には子宮内膜局所の血管系の変化と内膜細胞自身の変化のいずれもが起きており、ネクローシス (壊死) とアポトーシスが混在している。これらがステロイド消退とどのように直接的に繋がるかについて、今後の解明が期待される。

おわりに

子宮内膜細胞の増殖はエストロゲン作用を媒介する多くの局所因子により誘導・促進され、その分化過程にもプロゲステロン作用に協調あるいは拮抗する局所因子が働いている。着床に向けた内膜の適正な周期性変化をもたらす性ステロイド作用の分子・遺伝子機構はその一端が解明されたに過ぎず、今後の研究発展が待たれる。月経発来については現在多くの仮説が交錯しており、今後さらにこれらを検証してその中心的機構を明らかにする必要がある。