

〔受精，着床シリーズ〕 着床過程のメカニズムおよびその異常

慶應義塾大学医学部
産婦人科学助教授
末岡 浩

着床とは

受精した卵子は分割し，分化しながら胞胚となり子宮に到達するが，胞胚の内膜上皮との対位，接着に始まり，間質に浸潤し，胚全体が内膜に被包されるまでの一連の過程を着床と定義している．この過程のなかで胞胚から分化したトロホブラスト芽層 (trophoblast) から発生したトロホブラストは子宮内膜上皮細胞層と密接な位置に向き合い (対位 : apposition)，その後，子宮内膜と胚の双方から多様な機構が作用して接着 (attachment) し，そして子宮内膜間質層に浸潤 (invasion) する．図1に受精から着床までの初期胚発生時間と位置の模式図を示す．

着床窓 (implantation window)

着床の機構やその時期は，種によって異なるが，ヒトの場合，受精してから胞胚を形成する5～7日目から子宮内膜上皮に完全に被包される12日目までに生じる変化である．この最も着床に適した時期のことを着床窓 (implantation window) と呼び，この時期より早くても遅くても子宮内膜側と胚側の相互機構は合致せず，着床は成立しない．

胚の対位 apposition

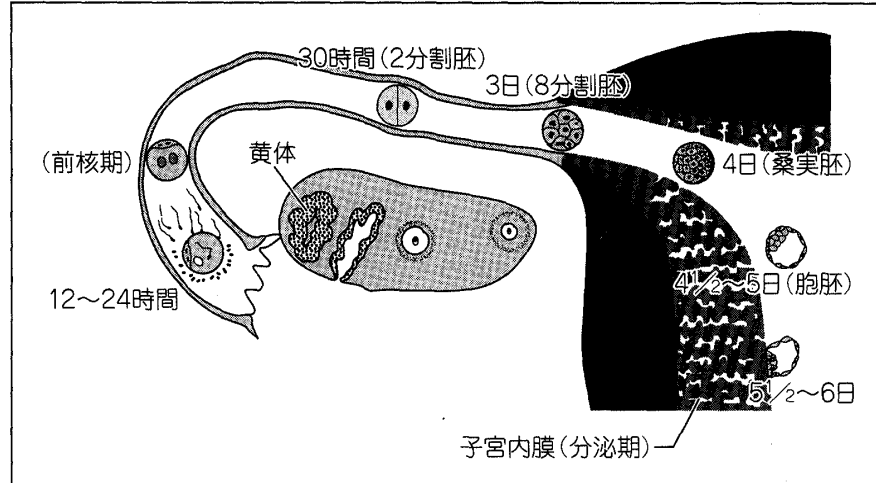
胞胚 (blastocyst) (図2) を形成した胚は透明帯を伸展し，拡張—収縮の運動による物理的な力とトロホブラストと子宮腔の内膜間質細胞から分泌される透明帯融解酵素によって，透明帯を脱出する孵化 (hatching) を生じる．その後，内細胞塊 (inner cell mass) 側の動物極トロホブラスト芽層 (polar trophoblast) 表面と子宮内腔上皮細胞層が向き合い接するようになる (図3)．この位置取りが生じる変化の時期に一致して，子宮内膜上皮の頂上 (apical surface) には膜の突出構造が電子顕微鏡で観察される．pinopodes と呼ばれる endocytosis と pinocytosis により子宮内腔液を減少させて，胚と上皮との細胞間の接着を助けていると考えられている．

胚と子宮内膜の接着 attachment

子宮内膜への着床の過程は，胚と子宮内膜上皮との接着，次いで上皮下の間質への浸潤，そして脱落膜化した子宮内膜間質細胞との相互作用へと進んでゆくが，内膜上皮と胚は相互に作用し，その際には種々の接着因子が発現することが知られている．

子宮内膜と胚に発現するサイトカインおよびそのリガンドは種によっても異なり，すべてが解明されてはいないが，極めて多様であり，これらの物質はオートクリン，パラクリン的に作用し，しかも相互的に作用しあうことが考えられており，このクロストークには巧妙なネットワークが存在することが示唆されている．

Key words : Implantation window · Apposition · Attachment · Invasion



(図1) 受精から着床までの初期胚発生時間と位置

接着に関連すると考えられている種々の因子を以下に示す。

1) ムチン類

子宮内膜上皮に多く存在し、糖鎖を多く含む大分子であるが、とくにMUC-1は、子宮内腔上皮の頂上部分から発現し、胚との接着のバリアとなっているが、胚とのリガンドとしても作用する。

2) 細胞外マトリックス

子宮内の局所因子として細胞外マトリックス (ECM) が着床に関わっていることが知られている。内膜細胞が産生するコラーゲン、ファイブロネクチンやラミニンなどのECMは着床前に増加する。

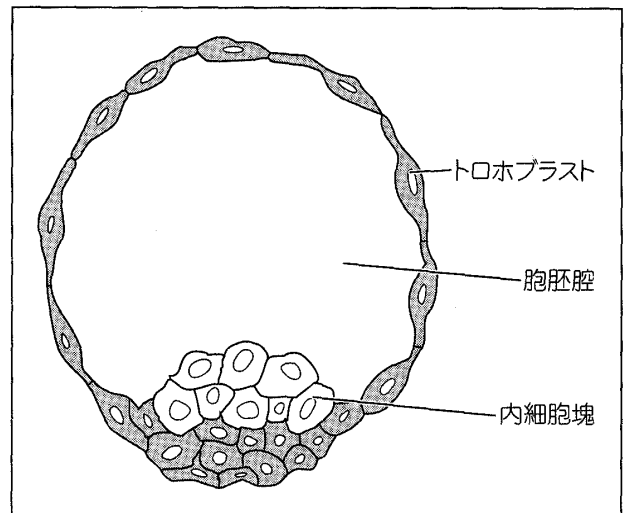
3) 接着因子

インテグリン類：

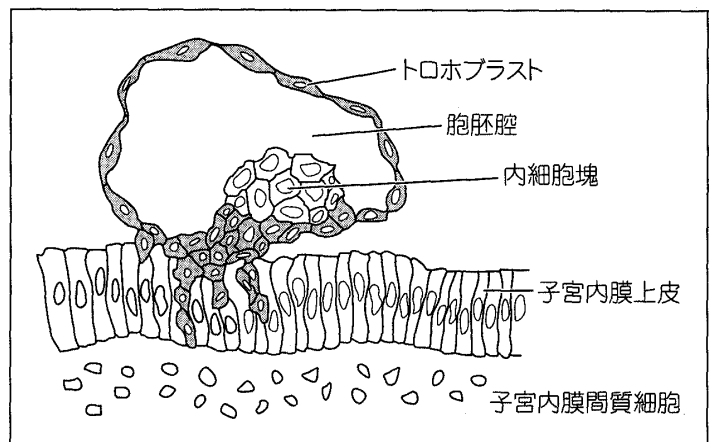
ECM に対するリガンドとして、内膜細胞および胚の細胞表面に発現するインテグリンが着床の成立に深く関与している。とくにインテグリン $\alpha v \beta_3$ は着床期の子宮内膜の胚受容能を示す指標となることが報告されている。

トロフィニン・タスティン：

新たな細胞接着因子として発見された物質で、分泌期初期の内膜上皮



(図2) 胞胚



(図3) 対位と侵入

にトロフィニンが限られた領域にのみ発現し、タスティンはトロフィニンの集塊形成を誘導する作用を持ち、接着部分の結合価を高めると考えられ、着床との関与が注目されている。

4) 成長因子, サイトカイン

EGF (epidermal growth factor) ファミリー: 着床期内膜に EGF, TGF- α , heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF), amphiregulin, betacelluler が発現し、胞胚の発育を促進し、接着・浸潤への促進的作用を行っていることが示唆されている。

CSF-1 (colony stimulating factor-1): 着床期に分泌期内膜で増加し、胞胚にそのリガンドである c-fms が発現しており、着床期の関与が指摘されている。

LIF (leukemia inhibiting factor): 黄体期内膜に増加し、絨毛にそのリガンドが確認されているが、不妊女性では発現が増加しないことが報告されている。

IL-1 (interleukin-1): 着床期に子宮内膜に増加し、内膜間質部細胞のプロスタグランジン合成酵素, COX-2 (cyclo-oxygenase-2) の遺伝子発現を誘導することが知られている。

カルチトニン: 黄体ホルモンによって調整され、子宮内膜のトロホプラストと接着する細胞頂上に発現し、接着に関与すると考えられている。

HOXA-10: 胚発育の転写因子としてホメオボックスの1つの遺伝子である。着床期子宮内膜上皮に発現し、この発現の欠損マウスでは着床が生じないことが示されている。

COX-2: 子宮内膜の血管透過性を亢進するためのプロスタグランジン産生を調整する酵素として着床に関与し、欠損マウスで着床が生じないことが知られている。IL-1によって誘導される。

子宮内膜への浸潤 invasion

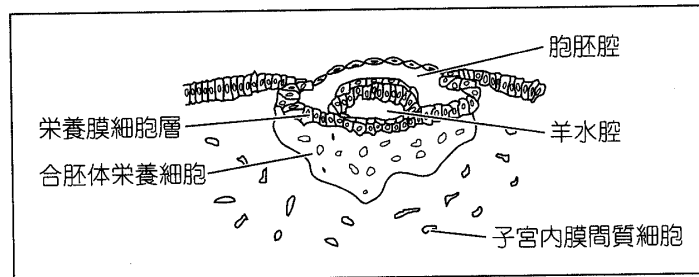
接着に引き続き、胚は子宮内膜上皮下の間質へと浸潤する。トロホプラストはインテグリンを初めとする接着因子を介して ECM と固着 (adhesion) するが、固着により細胞の移動、増殖・分化が調整される。また、トロホプラストは各種のマトリックスメタプロテナーゼ (MMP) を産生することにより局所的に ECM をタンパク融解して浸潤すると同時に組織構造の再構成を促す。トロホプラストの浸潤は、局所で産生される活性型インヒビター (tissue inhibitors of metalloprotease: TIMP) や TGF- β などにより制御されている。

脱落膜変化と絨毛側の組織変化

分泌期の子宮内膜は増殖期よりさらに肥厚し、子宮内膜間質における血管透過性の亢進と着床胚周囲の局在した脱落膜変化 (decidualization) を生じる。胚側の成長による最初の変化は、胞胚におけるトロホプラスト芽層の発生である。トロホプラスト芽層は外側に多核の栄養膜細胞層 (cytotrophoblast) 内側の層として単核の合胚体栄養細胞 (syncytiotrophoblast) に分化してゆく。

トロホプラストは絨毛性 (villous) および絨毛外性 (extravillous) の2つの経路に分かれて分化を遂げてゆくが、絨毛性トロホプラストはすべての絨毛組織を完全に被うようになり、合胚体栄養細胞を形成し、子宮内膜上皮の間に急速に進展してゆく。そしてやがて母児間の酸素や栄養の運搬に関与するようになる。

その一方で、絨毛外性トロホプラストは子宮内膜上皮深くに侵入し、血管や間質に接す



(図4) トロホプラストの侵入と胎盤床形成

るトロホプラストとして胎盤床を形成する (図4)。

病的な状態 (着床不全) と治療

着床に障害を来す条件として、胚の因子、卵巣 (黄体) 機能、子宮側の異常、免疫的な因子などに分類することができる。これらの病態に対する治療が着床不全を改善することになる。

胚の因子：胚の発生過程で胚自体の発生異常、孵化の障害、体外受精など ART における外部因子による胚の発育異常などがある。

黄体機能不全および内分泌異常：卵巣からの黄体ホルモン分泌不全による着床障害のほかに、高プロラクチン血症、甲状腺機能異常、糖尿病も妊娠の成立・維持への影響が指摘される。

子宮の異常：子宮奇形や腫瘍による器質的異常が代表的だが、黄体期内膜細胞や局所因子などの機能的異常も着床不全の因子となる。

免疫：着床期に発現するサイトカインとの関連もあるが、ヘルパー T (Th) 細胞の関与が指摘されている。細胞性免疫に関与する Th1細胞は母体が胎児を認識し、免疫系を賦活させるが、それに対し、胎児は液性免疫に関与する Th2細胞を優位に誘導し、免疫からの攻撃に対応し、このバランスの異常が着床とその後の成育に関与すると考えられている。また、抗核抗体や抗カルジオリピン抗体に代表される各種抗リン脂質抗体などの自己抗体の発現が着床と妊娠の維持に抑制的に働くことが指摘されている。

まとめ

着床過程には胚および子宮内膜に多様な因子が関与し、相互にクロストークをしていると考えられ、またその一方で、浸潤とその抑制機構が働くことで制御されている。

すなわち、着床は極めて巧妙な自然機構のなかで成立している。各種の物質が解明されつつあるが、なお、作用機序や相互作用に不明な点も多く、今後の解明が期待される。