

目で見る母児境界面の生理と病理

藤田 知子* / 廣田 泰

東京大学医学部附属病院女性診療科・産科講師，同研究員* / 日本学術振興会特別研究員 RPD*

I. 胚受容能確立とプロゲステロンの制御

妊娠ホルモンであるプロゲステロン (progesterone ; P) は，排卵後の卵巣の黄体から分泌され，子宮内膜の胚受容能を制御している，いわば，着床を成立させるための最初のトリガーと考えられる。P シグナルは，プロゲステロン受容体 (progesterone receptor ; PR) を介して胚の着床に必要な子宮内膜の増殖，分化を促すものと考えられ，最近の遺伝子改変マウスを用いた個体レベルの解析によってそれらの因子が明らかになりつつある。

II. プロゲステロン・シグナルと着床制御因子

PR 遺伝子欠損マウスは無排卵であることから，卵巣の PR は排卵に必須である¹⁾。このマウスでは排卵後の生理現象である着床を観察できないが，子宮の卵巣ホルモンに対する応答能は観察することができ，P が PR を介して子宮内膜上皮の分化と間質の増殖を誘導していた。P シグナルの調節機構には，PR シャペロン複合体の安定性や PR の転写調節に関わるコファクターが関与しており，PR コシャペロンとして複合体の立体構造を安定化し P と PR の結合を強化する *FKBP4* (*FKBP52*) を欠損したマウスには排卵障害はないため着床を観察でき，子宮において P 応答能の低下による着床障害を呈する²⁾。くわえて，P もしくは P シグナルの下流にある galectin-1 を補充することにより，着床およびその後の妊娠が維持される²⁾³⁾。PR コアクチベーターの *SRC2* を欠損したマウスは，同様に着床障害をきたす⁴⁾。PR によって直接的に転写調節される PR 応答遺伝子 *Ihh* や，*Ihh* のターゲット遺伝子である *COUP-TF II*，PR の下流に位置する *Hand2* の各遺伝子欠損マウスも着床障害をきたす⁵⁾⁷⁾ (図 1)。

III. 子宮内膜の細胞増殖とプロゲステロン・シグナル

子宮の着床期の胚受容能を示す 1 つの指標として，着床直前の子宮内膜上皮の分化と子宮内膜間質の増殖開始 (endometrial proliferation-differentiation switching ; ePDS) が挙げられる (図 2)。着床直前のマウスに PR アンタゴニスト RU486 を投与すると，着床期子宮内膜上皮の増殖が続き，間質では増殖がほとんど起こらず，着床が阻害される⁸⁾。先述の P シグナルが低下し着床障害をきたす各種の遺伝子欠損マウスでは，この ePDS が起こらず，着床障害をきたす。これらの結果から，ePDS が P 依存的な子宮の胚受容能の指標であることが明らかとなっている。また，

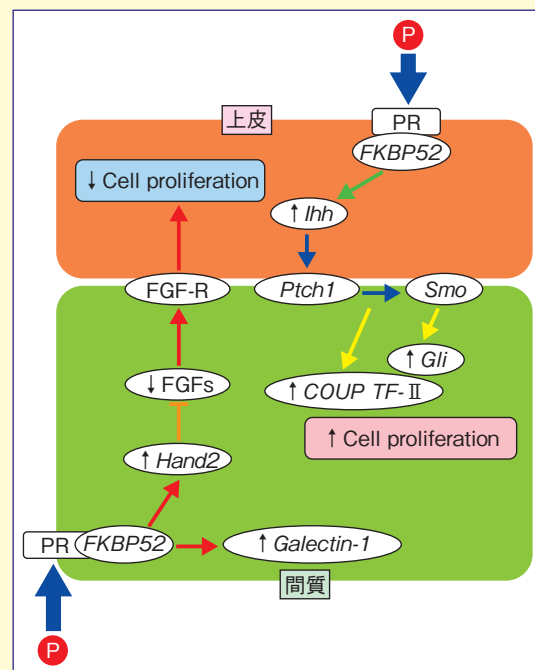


図1 着床期の子宮内膜におけるプロゲステロン・シグナルと細胞増殖
FGF：線維芽増殖因子