

診療 (依頼稿)

脱落膜の形態と機能

滋賀医科大学産科学婦人科学教室
教授 吉田 吉信

Functional Morphology of the Decidua

Yoshinobu YOSHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science, Shiga

Key words: Decidual cell • Secretory function • Trophoblastic invasion

脱落膜形成の概要

妊娠性変化を呈した子宮内膜は脱落膜と言われ、その組織に存在する著しく肥大した内膜間質細胞を脱落膜細胞と称している。脱落膜は estrogen priming に続く estrogen (E) と progesterone (P) の長期投与によつて人為的に形成が可能であり、自然的には妊娠時漸増する E, P によつて形成され、かつ維持される。脱落膜形成の始まりは、性周期前半の E 単独作用としての子宮内膜構成細胞の増殖と、後半における黄体からの P 分泌増加によつて内膜腺細胞は増殖を停止し、分化して分泌期への変化が起る事に端を発しており、間質細胞も増殖を停止し、多少肥大傾向を示してくる。P 高値の分泌期半ばに着床が成立すると E, P 共に漸増してくるので内膜の退行は起らず、したがつて月経として剝脱することもなく以後連続的な組織変化として脱落膜形成が進行する。

脱落膜は表層に緻密層があり、ここには間質細胞が時間経過と共に肥大の度を増してくる。腺管は殆どみられず沈下して深層の海綿層を形成しており、腺腔は拡大して粘液を充満させている。これらの拡大した腺管に挟まる狭い間質には小型間質細胞が分布している。間質の collagen 線維は比較的細く、かつ疎に分布している。血管はらせん動脈が著明であり、静脈も著しく拡張している。間質細胞に混じて多数のリンパ球および endometrial granulocyte (Dallenbach) が分布している。

P の作動によつて細胞分裂が停止し特異的な形

態的・機能的変化を示すのは腺細胞と間質細胞であり、endometrial granulocyte および血管内皮細胞は、これらと細胞動態を異にして依然として増殖を続行する。Dallenbach (1969) は間質細胞の分化によつて endometrial granulocyte が生ずると推定していたが、細胞質膜に leucocyte common antigen をもつ骨髓由来の遊走細胞であることが判明している (川浪1986)。

脱落膜における腺細胞の変化

LH surge で引き金をひかれた卵巣顆粒膜細胞の分化、つまりステロイド産生細胞としての特異的構造をもつ黄体細胞への変化によつて P が分泌を開始し増量するにつれて腺細胞は、まず胞体内で大量の glycogen を合成・蓄積するようになる。当初は核下領域に著明 (いわゆる核下空胞の形成) であるが、ここに巨大な mitochondria が出現 (恐らく mitochondria の相互融合によるものと思われる) し、さらに核内に nuclear channel system (多数の細管で構成された丸籠状構造物で一端は核膜腔に開く。最近 peroxydase が局在するとの説が出ている) が形成される。その後、glycogen 合成とその蓄積の場は apical に移動し、腺腔へ向つて大きな glycogen bag を突出させるようになる。これは apocrine 分泌様式で腺腔に細胞質膜で囲まれたままちぎれるものと思われる。少し遅れて apical の細胞膜直下に少数の小粘液胞が出現し腺腔に内容の放出が起る。妊娠成立によつて、この glycogen rich (apical に) な状態と粘液分泌が存続する。最近、分泌期中期以後に免

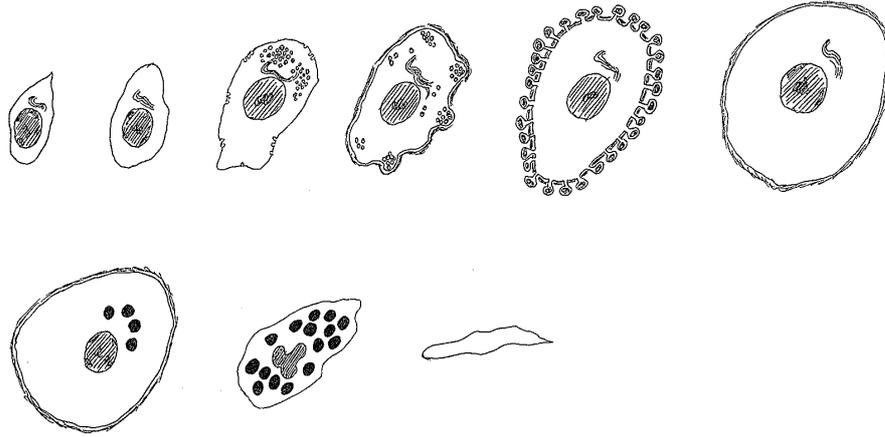


図1 脱落膜細胞の life span

上段左より増殖期内膜の、分泌期内膜の間質細胞、次いで脱落膜細胞化の過程を示す。
下段はその退行・消失過程を示す。

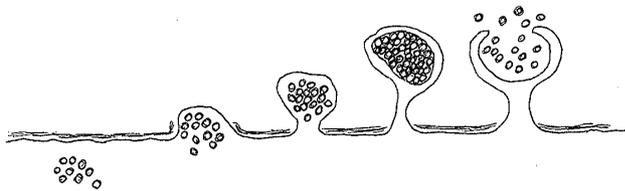


図2 脱落膜細胞の分泌機構

疫組織化学的に腺上皮細胞の apical に amylase が検出される（松井他1987）と言われているが、腔に出た glycogen が腔に放出された amylase で直ちに glucose に分解されるのではないかと推察される。この間の経緯に関してはなお今後の厳密な検討が必要であるが、この glucose は着床妊卵の初期栄養源として役立つものと考えられよう。

妊娠7～8週にもなると glycogen も消失し腺細胞は脂質滴を多く含んで萎縮に陥る。

脱落膜細胞の形成・分泌現象・萎縮

間質細胞は当初小型紡錘形線維細胞としての超微形態を示すに過ぎないが、P作動以後極めて徐々に肥大傾向を示してくる。著しい肥大はまず内膜表層の血管殊にらせん動脈周辺から観察され始める。細胞小器管の増加、特に粗面小胞体の増数、類円形 mitochondria の桿状化と増数、Golgi 体の増大がみられ、細胞縁には pinocytotic vesicle が著増する。細胞内細線維も増える。少量の glycogen 蓄積がみられるものもある。核は緊満状

で核内クロマチン分布は均質になり、核小体も増大する。このような超微細構造上の変化を示す細胞の肥大が明瞭になると、細胞外周に基底膜構造 (external lamina) が形成されてくる。

細胞内の変化では特に Golgi 体の増大が著しく、無数の Golgi 小胞 (直径30～40nm) が生ずる。それらの小胞が胞体の肥大に伴い順次細胞質周辺部へ移動し、かつ密集してくる。この小胞集団を内包し、細胞質突起が生じ、細胞の全周で基底膜構造を破つて細胞外へ突出する。かくて Golgi 小胞集団は直径0.3～0.7 μ m 程の顆粒状となる。すなわち細胞質突起の先端に分泌顆粒を含んだ形になる。次いでこの突起の先端で膜が開裂し、内包していた Golgi 小胞集団がバラバラに細胞外へ撒布される。このような分泌機構は動物細胞としては極めて unique であるというべきであろう。Golgi 体とこの分泌顆粒 (Golgi 小胞集団) は酵素細胞化学的に電子顕微鏡で検討すると acid phosphatase 活性に富んでおり、lysosome というべき性格のものである。加水分解酵素の内、恐らくは collagenase 活性を有するものと推定され、撒布周辺部は空所となり collagen 線維はみられず、組織化学的にも alcian blue 陰性域が細胞周辺にみられる。分泌顆粒をもつ細胞質突起には隣接突起との間にしばしば gap junction がみられる。常に同一細胞の突起間での結合であり、決して他細胞との間にはみられない。

肥大しつつある脱落膜細胞の形状は極めて多形であり表面の凹凸に富み深い陥凹もみられるので、切片の切断の具合によつて恰も細胞質内に間質線維（細い collagen 線維）と基底膜構造を含むことになる。collagen inclusion と称せられていたが、これはあくまでも細胞外であり、この領域に上記分泌顆粒の放出もみられる。

分泌を終了した脱落膜細胞は突起を失いさらに増大し丸味を増してくる。隣接細胞間の間隙は狭くなり、少量の collagen 線維が密にその間に介在していて、あたかも石畳を敷いたような状況になり、名実共に表層が緻密層の名にふさわしい形状を呈してくる。壁脱落膜（真脱落膜）が全面的にこうした緻密層の状況を呈するには妊娠12週以後になる。つまり表層間質細胞の典型的な脱落膜細胞化には約10週余の時間が必要であるということになる。妊娠15週頃には最表層の腺上皮は著しく萎縮し、その直下の脱落膜細胞は縮小傾向を示してくる。16週では縮小し紡錘状となり、細胞質小器官に乏しくかつ脂質滴が増加してくる。妊娠中期には最表層腺上皮の剝脱と、ごく表層の脱落膜細胞の極端な萎縮と消失のため、脱落膜最表層は線維のみとなる。真脱落膜に対向していて妊卵発育と共に漸次増大・接近して来た被包脱落膜は、元来薄いものであるから、一層早期に全層同様な線維構造に化しており、その両脱落膜が互いに癒合することになる。かくて子宮腔は消失し、ここに卵膜を構成することになる。すなわち、内方(胎児側)に羊膜上皮、羊膜の厚い collagen 層、被包脱落膜の萎縮絨毛ないし trophoblast 層、そして両脱落膜の線維層、真脱落膜の萎縮細胞層、そして石畳様配列をもつ典型的緻密層という順序に細胞構築がみられることになる。妊娠中期の卵膜は極めて厚く、さらにこの下層に分泌しつつある肥大脱落膜細胞、肥大しつつある脱落膜細胞、未だ小型のままの細胞という順に連なっている。最下層は基底層に相当し、性ホルモンによる変化は乏しい。妊娠中期以降の脱落膜の細胞構築は見方を変えたと、妊娠経過と共に表層にみられた脱落膜細胞化の過程が、逆に深層から表層へと配列していることになる。また言い換えれば、脱落膜細胞

化は順次、表層から深層に波及して行き、順次、表層から退行変性に陥つて行くということである。

床脱落膜についても、こうした脱落膜としての細胞構築は同じであるが、最表層には fibrinoid 層があり、その下に肥大した脱落膜細胞が続いていて、深層へ向つて順次、分泌中のもの、小型のものという配列をとっている。

脱落膜細胞は、このように性ステロイドの長時間にわたる作用の結果、徐々に形成され、分泌を営んで後、徐々に萎縮・消失して行くものであり、その life span は実に、ほぼ16~17週にも及ぶことになる。妊娠末期の脱落膜は薄くなつてはいるが、その細胞構築は同様であり、表層においては肥大した細胞・分泌中の細胞・深層には未だ肥大しつつある間質細胞が連なっている。全層の厚味は妊卵の発達のため著しく伸展されて薄くなつては過ぎない。換言すれば少なくとも単胎の場合、妊娠末期と言えども、なお、未だ脱落膜細胞化の過程にある機能層間質細胞と基底層を残しながら満期分娩に至ることになる。

脱落膜細胞の分泌物が collagenase を主体とする加水分解酵素であると仮定すると、妊卵発育に伴う脱落膜の伸展には都合がよいと考えられ、脱落膜血管の発育・伸展を外方から保護して、胎盤循環を保証するにも都合がよいと思われる。

なお、妊娠末期帝王切開術施行例のほぼ100%に卵巣表面に多数の水滴様小結節を認める。超微細構造的には、肥大した脱落膜細胞が旺盛な分泌現象を営んでいる時期であり、細胞間の collagen は極度に少なく、浮腫状を呈している。卵巣表面上皮直下の間質細胞が脱落膜細胞化したものであり、子宮内膜にくらべて随分遅れて（少なくとも30週近く遅れて）脱落膜細胞化の過程をたどつていると言えよう。この分泌顆粒が、内膜のそれと同様、unit membrane で囲まれた小胞（Golgi 小胞）であることは freeze fracture technique による電顕像としても呈示されている（Herr, J.C. 1978）。

床脱落膜血管と胎盤絨毛間腔の交通

妊娠初期においては床脱落膜は附着絨毛先端の

細胞柱と直接接して、fibrinoid層の形成はみられない。妊娠7週でも必ずしも全面fibrinoid層が両者間に介在するとは限らず、直接接している部も少なくはない。

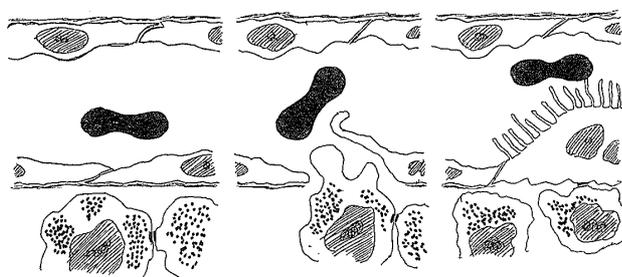


図3 extravillous cytotrophoblastの脱落膜血管への侵入とsyncytial trophoblastの血管内皮修復・交替

細胞柱を構成する細胞は、villous cytotrophoblast (Langhans細胞)に比し、核はやや大きく不整形で、単核で、粗面小胞体と細胞内細線維のよく発達した細胞であり、極度にglycogenに富み、広いglycogen areaを各所に有している。明らかにLanghans細胞とは異なるのでextravillous cytotrophoblastと称せられている。この細胞は脱落膜の深層へ向つて、時には数個、時には単独で、上下に伸長しながら侵入しており、子宮筋層にも達している。深層に及ぶにつれてglycogenが少なくなり細胞もその分小さくなるが細胞質構造、核の凹凸等の特長は細胞柱を構成するcytotrophoblastと同様である。脱落膜へ侵入したこの細胞は、時に拡大した静脈内に多数侵入している事もある。脱落膜へ侵入したこの種の細胞の細胞質にはhPLが免疫組織化学的に証明される。単核ではあるが、細胞質の染色性からsyncytial trophoblastへの分化の段階にあるものと解されintermediate cell (Kurman et al. 1984)とも言われている。しかしsyncytial trophoblastのような極めて密在する粗面小胞体を持つこともなく、細胞質縁の微絨毛も欠いている。細胞の進行方向に向つて細胞内線維が束状に伸びており活発な遊走機能を示唆している。これら三種のtrophoblastは互にdesmosomeで以て上皮性の結合を営む。

さてこのextravillous cytotrophoblastは殊の他、脱落膜血管周辺に接近して集まることが多く、妊娠ごく初期においてはしばしば、血管内皮細胞相互間の結合部を切り、glycogenに富む細胞質の一部で以て血管内に侵入し、内皮細胞をめくり上げ、ごく微量の出血が細胞周囲にみられることがある。めくり上げられた内皮細胞は萎縮・変性状を呈する。内皮細胞欠損部にはsyncytial trophoblastが伸びて来て、やがて残存内皮細胞と接着する。この際内皮細胞相互間のtight junction同様の接着装置を以て接合しており、かくて母体脱落膜血管とsyncytial lacuna乃至、絨毛間腔との間に閉鎖循環系を完成させる。syncytial trophoblastはさらに伸展して、妊卵が分断した脱落膜の面を被い基板を形成することになる。この間fibrinoid物質が漸時増量してくるが、これはtrophoblastが産生するのか、脱落膜細胞が産生するのかの論議が以前からなされているけれども、脱落膜細胞のlife spanからみて未だ充分肥大してもいない妊娠初期に、このような蛋白を産生するとは形態学的には考え難く、trophoblastについても同様な疑問が残る。extravillous cytotrophoblastが血管を穿破した時に溢出した少量の血漿成分からfibrinが析出したと考えるのが最も自然的であろうと思われる。

脱落膜へ侵入したtrophoblastと脱落膜細胞、リンパ球、endometrial granulocyteとの何らかの相互交渉を示す形態学的所見は得られていない。単に相接近して存在するのみである。

なお、extravillous cytotrophoblastは満期分娩の胎盤においても脱落膜に残存しており、従来、X細胞と呼ばれていたものでありhPL陽性である。脱落膜への侵入・血管穿破というactiveな行動はglycogenの多いhPL陰性のextravillous cytotrophoblastにみられ、脱落膜深層に侵入しglycogenを失い小型類円形になつたhPL陽性の細胞は機能的にstableであり、もはやactiveな運動・血管穿破は行わないものと推定される。正常妊娠ではこの種の細胞の増殖と血管穿破の行動が、分化したsyncytial trophoblastによる血管内皮補修とうまく協調的に行われていると考えられ

る訳であるが、その調節因子の一つは血管を含めた子宮内膜自体の構造にもあるものと思われる。

脱落膜における PG 合成と分娩発来機序

脱落膜の変性が lysosome から phospholipase A₂ を遊離させ、次いで phospholipid から PG 前駆物質が産生されることによつて陣痛発来に至るとする Gustavii(1974)は、脱落膜細胞の acid phosphatase 活性を根拠としているが、前記の如く、妊娠初期から既に分泌されており妊娠全期間を通じ不断にみられる現象であること。メトロイリーゼによる機械的中絶では全く脱落膜は勿論、絨毛組織も羊膜も退行変性はなく、あまつさえ胎児さえ心拍動を有して生れることを考えると分娩発来機序一般を論ずる根拠とはなり得ない (Manabe et al. 1984)。

脱落膜細胞の PRL 分泌

生化学的には脱落膜から PRL が分泌されていると言われており (Master et al. 1980) また脱落膜細胞は免疫組織化学的に PRL 陽性であるとする報告も多いが、追試では必ずしも常にこれを裏付け得るとも限らぬ様である。

[附記]本稿は1979年来発表して来た研究結果を括めたものであり、あえて略図を以て写真に代えた。

文 献

- 川浪大郎：ヒト子宮内膜間質細胞の解析。日産婦誌，38：769，1986。
- 松井義明，村上雅義，加納英男，奥平吉雄：子宮内膜とアミラーゼ(抄)。産婦進歩，39：408，1987。
- 吉田吉信：ヒト子宮内膜腺上皮細胞の life span。細胞，14：419，1982。
- 吉田吉信：ヒト子宮内膜間質細胞の妊娠性変化—脱落膜化の過程と分泌現象。細胞，14：427，1982。
- 吉田吉信：脱落膜細胞の電子顕微鏡像。電子顕微鏡，18：2，1983。
- 吉田吉信，笠井寛司：妊娠末期卵巣表面間質の decidualization。産婦進歩，35：377，1983。
- 吉田吉信，中山茂樹，川浪大郎：脱落膜血管と絨毛間腔の交通。産婦進歩，37：333，1985。
- Dallenbach-Helweg, G.: Endometrium. Springer Verlag, Berlin & N.Y., 1969。
- Gustavii, B.: Sweeping of the fetal membrane by a physiologic saline solutions. Effect on decidual cells. Am. J. Obst. Gynecol., 120: 531, 1974。
- Herr, J.C., Heidger, P.M., Scott, J.R., Anderson, J.W., Curet, L.B. and Mossman, H.W.: Decidual cells in the human ovary at term. Am. J. Anat., 152: 7, 1978。
- Herr, J.C. and Heidger, P.M.: A freeze fracture study of exocytosis and reflexive gap junctions in human ovarian decidual cells. Am. J. Anat., 152: 29, 1978。
- Kurman, R.J., Young, R.H., Norris, H.J., Main, C.S., Lawrence, W.D. and Scully, R.E.: Immunocytochemical localizations of hPL and hCG in the normal placenta and trophoblastic tumors with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. Intern. J. Gyn. Pathol., 3: 101, 1984。
- Manabe, Y., Nakajima, A. and Yoshida, Y.: Stretch induced abortion at mid-trimester. In "Voluntary Termination of Pregnancy" (ed. E. S.E. Hafez), MTP Press, Lancaster & Boston, 1984。
- Manabe, Y., Mori, T. and Yoshida, Y.: Decidual morphology and F prostaglandin in amniotic fluid in stretch-induced abortion. Obst. Gynecol., 64: 661, 1984。
- Master, I.A., Kaplan, B.M., Luciano, A.A. and Riddick, D.H.: Prolactin production by the endometrium of early human pregnancy. J. Clin. Endocr. Metabol., 51: 78, 1980。
- Yoshida, Y., Suzuki, H. and Okumura, M.: Development and secretory function of human decidual cell. J. Clin. Electronmicroscopy, 12: 508, 1979。
- Yoshida, Y., Suzuki, H., Oshima, M. and Kasai, K.: Development and secretory function of human decidual cells (2). Acid phosphatase activity of secretory granules. J. Clin. Electronmicroscopy, 13: 442, 1980。
- Yoshida, Y.: Functional morphology of the human endometrium, including its decidualization and ovum implantation. J. Clin. Electronmicroscopy, 19: 353, 1986。