

妊娠の成立・着床

福井医科大学
産科婦人科教授
富永 敏朗

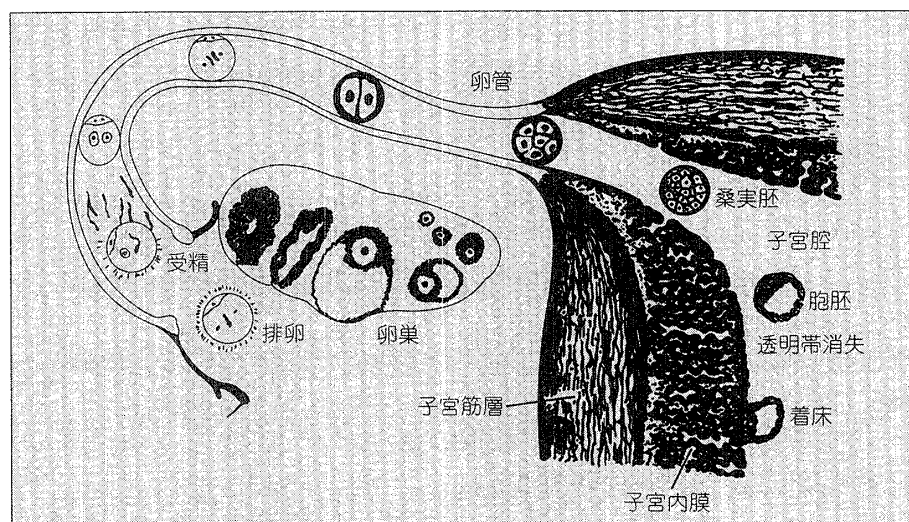
妊娠の成立・着床

妊娠の成立は、発育した受精卵，すなわち胞胚の子宮内膜への着床成立をいう。着床とは，受精から初期発生を経て発育した胞胚 blastocyst が，受精後6～7日目に準備態勢の整った子宮内膜上皮と接着を開始した時に始まり，胞胚のトロホブラストが内膜上皮と基底膜とを貫通し内膜間質に侵入し，侵入の進行にともない卵全体が次第に内膜のなかに埋没し，内膜上皮の欠損部が完全に修復され，卵全体が内膜のなかに完全に包まれる受精後12日目頃までの一連の過程である。

ヒト着床過程の概略

着床前に胞胚と子宮内膜は互いにシグナルの発信と受信をしながら双方に影響を与えつつ着床準備態勢を整え両者の発育が同調した状態に入った時に着床が開始され，その後の着床過程も両者が互いにさまざまなシグナルを交換しながら相互に影響を与えつつ進行する。
〔I. 受精から着床に至るまでの過程 (図1)〕

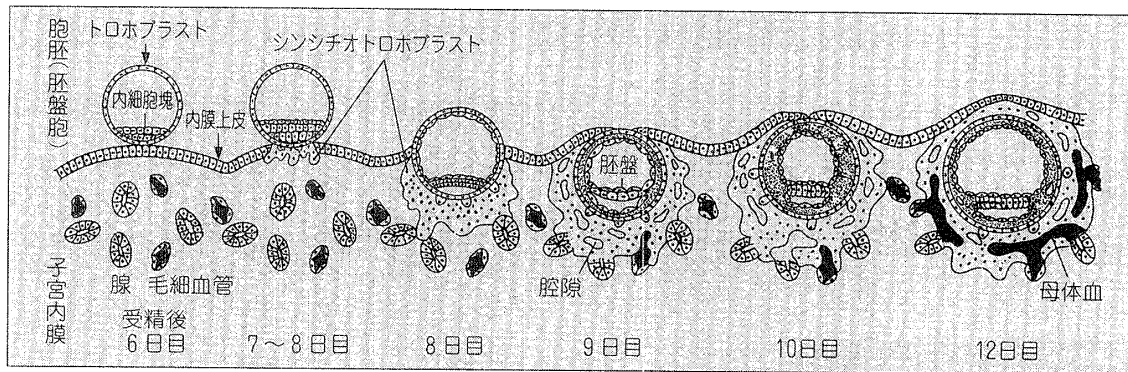
卵管内で発育した受精卵は，受精後3日目あるいは4日目のはじめに12～16個の分割球からなる桑実胚あるいは初期胞胚の状態子宮腔に入る。子宮腔内に入ってから2～3日間で着床準備態勢を整え着床が始まる。子宮腔内で発生が進むと，胎芽・胎児に発育する内細胞塊と，これを取り囲む一層のトロホブラストとに分化し，内部に液体を満たした腔をもつ胞胚となる。受精後5日目頃には透明帯が消失する。ヒトの着床では，透明帯が消失しないと着床できないと考えられている。



(図1) 排卵・受精から着床までの過程

〔II. 着床開始から完了までの過程 (図2)〕

受精後6～7日目頃に胞胚は子宮内膜上皮に接着し着床が始まる。この時の胞胚の細胞



(図2) 着床開始から完了までの過程

数は、100個を超える。受精後7～8日目には、単核のトロホプラストが融合して多核の合胞細胞、すなわちシンシチオトロホプラストが形成され、これが内膜上皮細胞層と基底膜を貫通し、さらに内膜間質に侵入し、次第に深層へ向かって浸潤する。受精後9日目には、シンシチオトロホプラストの内部に腔隙が現われ、腔隙網が形成される。受精後10日目頃には、シンシチオトロホプラストが拡張した毛細血管を侵蝕し、次いで腔隙網と侵蝕された毛細血管腔が交通し、母体血液が腔隙網に流れ込み、受精後11～12日目には原始子宮胎盤循環系が形成される。

着床部周辺の内膜間質は着床開始から徐々に緻密層の脱落膜形成が進み、海綿層では浮腫と毛細血管拡張が著明になり、受精後12日目頃には脱落膜変化が明瞭になり、この変化は次第に着床部以外の内膜全体に及ぶ。卵全体は脱落膜組織のなかに包まれた状態となり着床は完了する。

生理的着床部位は、子宮体部上半部の後壁または前壁の中央線付近の子宮腔に面する内膜上皮の表面である。

着床の機序

〔I. 胞胚の着床部位への固定〕

着床の開始時に、胞胚は生理的な着床部位の内膜上に位置を定め固定され、かつヒトでは内細胞塊が内膜面に向かう位置に存在する。固定に重要な因子は、着床開始時におこる子宮腔の狭小化ないし閉鎖である。これは内膜の著しい肥厚によるもので、内膜上皮細胞の取り込み作用による子宮腔液の減少も関与する。

〔II. 胞胚と内膜上皮の接着〕

トロホプラストと内膜上皮細胞の細胞膜表面物質が減少し、両細胞の微絨毛は両手の指を互いに組み合わせた状態となる。微絨毛は次第に短縮し平坦化し消失する。接触線は蛇行状で平坦化し、両者は緊密に接着するに至る。細胞間結合装置が形成され、両細胞は強固に接着し分離し難くなる。

細胞表面には種々の接着分子が存在するが、トロホプラストと内膜上皮細胞との接着に関与するのは、カドヘリン・スーパーファミリー、セレクチン・ファミリー、ガラクトース転移酵素など複数の接着分子の関与が考えられる。

〔III. トロホプラストの内膜上皮細胞層貫通〕

トロホプラストは細胞質突起を出して内膜上皮表面をへこませ、細胞質突起で上皮細胞の間をおしわけながら侵入し基底膜に達する。

〔IV. トロホプラストの内膜上皮基底膜および内膜間質浸潤〕

1. 内膜基底膜と間質基質の構成成分

基底膜と間質基質は一般に細胞外マトリックスと総称される。細胞と細胞外マトリックス分子、異なる細胞外マトリックス分子同士が接着し、組織を形成している。細胞表面接着分子の発現や細胞外マトリックス生成は、種々のサイトカイン、細胞増殖因子などによって調節されている。内膜の基底膜、間質基質の細胞外マトリックスは多種類の分子からなる(表1)。細胞外マトリックスの細胞結合部位と接着する細胞の接着分子は主にインテグリン・ファミリーと呼ばれる細胞表面接着分子である。

(表1) 子宮内膜上皮基底膜・間質基質の細胞外マトリックスの主要構成成分

	基底膜	間質基質
コラーゲン	タイプⅣ	タイプⅠ, Ⅱ, Ⅲ
ラミニン	○	○
フィブロネクチン	○	○
エンタクチン	○	
プロテオグリカン		
ヘパラン硫酸	○	
コンドロイチン硫酸		○
ヒアルロン酸		○

2. トロホブラストの浸潤と制御

トロホブラストの内膜基底膜ならびに間質基質の浸潤は、(1)細胞外マトリックス分解酵素による細胞外マトリックスの破壊と、(2)活発な細胞運動とによる。これは癌細胞の宿主組織浸潤と類似しているが、トロホブラストの浸潤は内膜間質細胞・脱落膜細胞によってコントロールされているのが異なる点である。

トロホブラストは、細胞表面の接着分子で細胞外マトリックスに接着し足場を固め、細胞外マトリックス分解酵素を分泌して細胞外マトリックスを破壊する。そして破壊されたスペースが出来上がると細胞運動によって前進運動を開始し、後方の足場の接着を解除し(脱接着)、進行方向の新たな細胞外マトリックスに接着し足場を固め、さらに分解酵素による破壊、前進を繰り返す。このように基質を破壊し接着と脱接着を繰り返しながら浸潤して行く。このような浸潤の過程には、種々のサイトカイン、細胞増殖因子がパラクリン、オートクリンに調節作用を及ぼしている。

トロホブラストの浸潤と関連がある細胞外マトリックス分解酵素は、マトリックス・メタロプロテアーゼ(MMPと略す)、セリン・プロテアーゼである(表2)。とくにMMPが主役である。

(表2) 主な細胞外マトリックス分解酵素

酵 素	分解する細胞外マトリックス
1. マトリックス・メタロプロテアーゼ(MMP) コラゲナーゼ ゼラチナーゼA, B ストロメライシン	タイプⅠ, Ⅱ, Ⅲコラーゲン タイプⅣコラーゲン プロテオグリカン, フィブロネクチン, ラミニンなど
2. セリン・プロテアーゼ プラスミン プラスミノーゲン・アクチベーター エラスターゼ	フィブリン, プロテオグリカン (プラスミノーゲン) エラスチン, タイプⅣコラーゲン

MMPの前駆体産生とその活性化は種々のサイトカイン、細胞増殖因子、細胞外マトリックスなどで調節され、活性型は、インヒビター(TIMP-1, TIMP-2など)によ

り不活性化される。トロホプラストも内膜間質細胞とともに TIMP を産生するが、おそらく脱落膜細胞の TIMP 産生の高まりがトロホプラストの MMP 活性を阻害し浸潤を制御していると考えられている。

トロホプラストの内膜浸潤はトロホプラストと内膜組織との相互作用によって進行し制御される。その調節機序は双方の産生するサイトカイン、細胞増殖因子などの複雑なパラクリンあるいはオートクリン作用によるものである。

〔V. 脱落膜変化〕

トロホプラストの内膜間質への侵入後に脱落膜変化が進行し、着床が完了する頃には明瞭となる。間質の線維芽細胞は、著明に腫大し細胞間隙が狭くなり敷石状の上皮細胞様配列を示す脱落膜細胞に変化し、活発な代謝・合成・分泌機能を営む。着床部位の血管は著しい拡張と透過性亢進を示し、白血球共通抗原を発現する骨髓由来細胞の浸潤をともなう。間質海綿層には著明な浮腫がみられる。脱落膜細胞周囲には基底膜構成成分が産生される。脱落膜組織からは、種々のサイトカイン、プロラクチンその他のホルモン、細胞外マトリックス分子、種々の酵素、血小板活性化因子、IGF-1 結合蛋白など多くの生理活性物質が分泌され、着床、胎盤形成、妊娠維持に作用している。

胞胚のシグナルに反応して内膜局所で脱落膜変化をおこす物質としては、プロスタグランジン、血小板活性化因子がもつとも注目されている。

脱落膜の機能は、胞胚の着床を円滑に進めるとともにトロホプラストの浸潤を制御し、栄養供給と増殖促進因子による胚の発育を支持し、胚の保護とくに母体免疫反応からの保護など妊娠の成立と維持に重要な役割を果たしていると考えられる。

〔VI. 着床における胞胚と子宮内膜との同調〕

着床の成立には受精卵の発育と子宮内膜の変化の同調が必要であるといわれている。しかし、両者の同調のズレによる着床抑止は動物によって異なる。ラットでは、プロゲステロン作用を受けた子宮内膜に少量のエストロゲンが作用すると内膜は妊娠5日目の午後に胞胚受容期となり胞胚の接着がおこり着床が始まる。しかし、この受容期はわずか数時間に限られ、この期間を過ぎると内膜は不応期（非受容期）に入り、胞胚の接着を許さず着床はおこらなくなり、胞胚に対し障害作用を及ぼす。このことから着床がおこりうる限られた期間の子宮内膜の受容期を implantation window と呼ぶ。ヒトの場合は、よくわかっていないが、着床が成立するための同調のズレの許容範囲はかなり広く、28日型の月経周期の女性では月経周期の19~21日目の3日間程度ではないかと考えられている。

着床と臨床

一般に臨床的に妊娠と診断されたあとの流産率は約15%といわれているが、それ以前の時期の胚発育段階での死滅率は遥かに高いといわれている。ちなみに、着床後臨床的に妊娠と診断されるまでの胚の死滅率は約30%であるといわれている。これは着床期に検出可能な hCG の測定結果に基づくものであるが、その病態や原因については不明である。

体外受精・胚移植で妊娠成功率が低い原因として着床障害があげられている。これには、(1) 移植する卵の質の不良、(2) 子宮内膜をはじめとする子宮内環境の不良、(3) は(1)と(2)の両者、(4) 移植する胚と過剰卵巣刺激の結果おこる異常なホルモン作用を受けた子宮内膜との同調のズレなどが考えられている。

最近の生殖医療技術の進歩と応用により、自然閉経後の女性でもホルモン投与によって子宮内膜に着床準備態勢を整えることが可能であることがわかり、oocyte donation によって50歳を超えても妊娠が成立することが報告されている。