

早産と黄体ホルモン

廣田 泰¹⁾ 大須賀 穰²⁾

1) 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座研究員

2) 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座教授

はじめに

新生児の死亡や障害の原因となる早産は、医学が進歩した現代でも制御が困難である。世界では毎年 1500 万件、日本でも 5 万件の早産が起こっており、新生児死亡の多くは早産に起因したものである。これらの報告は、早産という問題の深刻さを示している。早産は、37 週以前に陣痛が自然に起こり早産になってしまう自然早産と母児救命のため人為的に早産させる人工早産に分けられるが、本稿では自然早産について言及する。早産の原因としては、感染に伴う子宮局所の炎症、高年齢での妊娠、体外受精・胚移植の増加、多胎による子宮筋の過伸展（多胎・羊水過多）、子宮頸管の異常、遺伝・体質、喫煙、やせなどの多くの因子の関与が示唆されており、早産はこれらの因子が複雑に絡み合った多因子疾患と考えられている（図 1）。

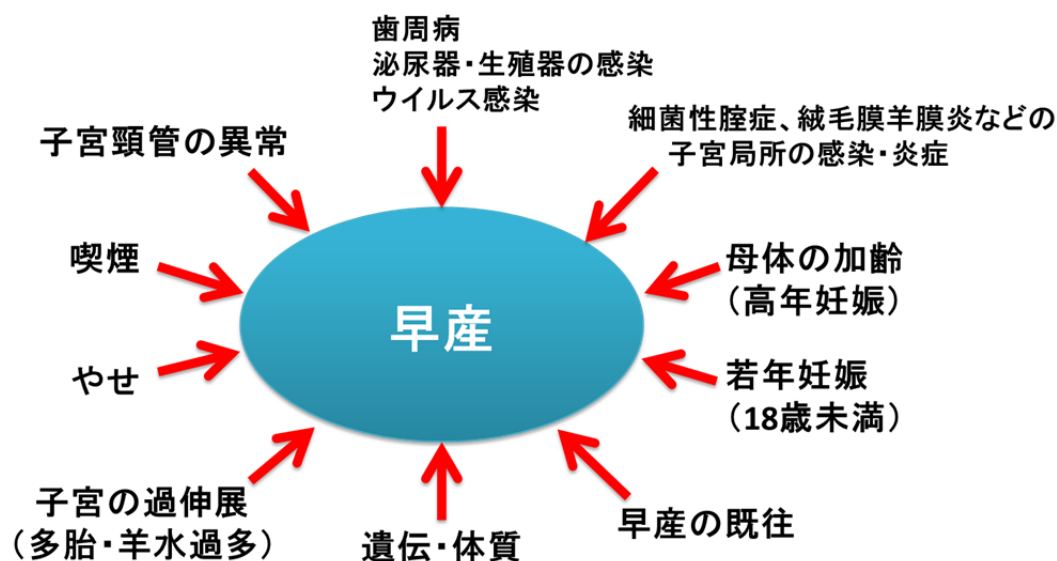


図 1. 自然早産の原因～複雑な病因・病態

早産に対する現在の治療法は子宮収縮抑制剤や抗生剤などの対症的なアプローチに限定されていて、新規予防法・治療法を確立するためには新たな視点からの基礎研究の展開が課題となっている¹⁾。

黄体ホルモンであるプロゲステロンが妊娠の成立・維持に重要であることは一般的によく知られている事実であるが、それに加えて妊娠の最後のイベントである陣痛の発来や分娩にも密接に関わっていることが最近の研究により明らかとなってきている。さらには、最近の欧米での臨床研究によって、プロゲステロンおよびその誘導体（プロゲスチン）の早産に対する予防効果が報告されている。具体的には、早産既往や早期の子宮頸管長短縮などの早産のハイリスク群に対するプロゲスチン投与がその予防に有効であることが報告されている。しかしながら、その作用機序については十分にわかっていない。

本稿では分娩の生理および早産の病態へのプロゲステロンの関与について概説する。また、早産において「プロゲステロン抵抗性」という病態が存在する可能性が示唆されるため、その点についても言及する。

分娩におけるプロゲステロンの作用

黄体ホルモンとして知られるプロゲステロンは、いわば「妊娠ホルモン」と呼ばれるように、妊娠の成立・維持において重要な役割を担っている。プロゲステロンは、子宮内膜における増殖・分化、子宮内膜の受容能獲得、着床、子宮内膜間質細胞の脱落膜化、胎盤形成の過程において、様々な遺伝子発現を調節し、妊娠をサポートしている。プロゲステロンの主な機能はエストロゲン作用の抑制である。プロゲステロンによって着床および妊娠維持に適切な子宮内環境がもたらされるとともに、プロゲステロンが妊娠中の子宮筋収縮の抑制に作用している。

ヒト血中のプロゲステロン濃度は妊娠中に徐々に増加し分娩まで増加を続け、妊娠末期には 150ng/mL にまで達する。ヒトにおいてはプロゲステロンの主な産生源は妊娠初期には卵巣で、その後胎盤にシフトする。対照的に、マウスやラットなどの齧歯類におけるプロゲステ

ロンの産生源は妊娠中を通じて卵巣であり、分娩前の卵巣に黄体融解が起こってプロゲステロンが減少することによって分娩が開始されることが知られている。ヒトでは胎盤からプロゲステロンが産生されるため、分娩前にプロゲステロンは減少せず、胎盤娩出後プロゲステロン濃度が低下する。しかしながら、ヒトの分娩の際には「機能的なプロゲステロン作用の減弱」が起こっていると推測されている。この概念は、プロゲステロン濃度は不変ながらプロゲステロン受容体 (PR) の機能低下が起こり、プロゲステロンの作用が減弱することを意味しており、ヒトにおいてはこれが分娩発来の機序であることを示唆する多くの知見が報告されている。例えば、PR アンタゴニストのミフェプリストン (RU486) のヒトへの投与により、子宮頸管熟化と子宮収縮が誘導され分娩となることも²⁾、ヒト分娩における「機能的なプロゲステロン作用の減弱」の存在を示唆している。しかしながら、その詳細なメカニズムは未だ十分に解明されていない。

PR には PR-A と PR-B という 2 つの主要なアイソフォームがあり、この 2 つが異なった転写調節を行うことでプロゲステロンの生理学的作用の多様性が生まれていると考えられている。ノックアウトマウスを用いた検討からは、子宮の正常な機能とプロゲステロン応答能において PR-A は不可欠であるのに対し、PR-B はあまり重要でないことがわかっている³⁾。その一方で、子宮筋における PR-A/PR-B の発現比率が「機能的なプロゲステロン作用の減弱」と子宮筋の活性化に関わっているという概念も提言されている⁴⁾。しかしながら、PR-A と PR-B という 2 つのアイソフォームによる PR の機能調節が生体内、特に分娩において、「機能的なプロゲステロン作用の減弱」の出現にどのように貢献しているかについては現時点では明らかでなく、今後の検討が必要と考えられる。

加えて、PR 活性は様々なステロイド受容体共役因子の作用修飾を受ける可能性が考えられている。steroid receptor coactivator (SRC) -2、SRC-3、cAMP-response element binding protein (CBP) などの共役因子はヒト分娩時の子宮筋において発現が低下しており、この低下が「機能的なプロゲステロン作用の減弱」に関わっていると推測されて

いる⁵⁾。また、PR機能はステロイド受容体のシャペロン複合体によっても調節を受けるが、その中でコシャペロンFKBP52はPR機能を最大限に保つために必要であることがFKBP52欠損マウスの表現型から示されている。FKBP52欠損マウスはPR発現と血中プロゲステロン濃度が正常であるものの子宮のプロゲステロン応答能が低下し相対的にエストロゲン作用が増強しており、着床障害をきたす⁶⁾。しかし、CD1という遺伝的背景のFKBP52欠損マウスを用いると、過剰のプロゲステロン投与によって着床が救済され、着床から分娩までの妊娠過程が正常化する⁶⁾。FKBP52欠乏がヒト妊娠における子宮のプロゲステロン作用の病理学的または生理学的機能低下に関わっているかどうかについては更なる検討が必要である。

プロゲステロンの主な役割はエストロゲンに対する拮抗作用である。ヒトにおいて循環血液中のエストロゲン濃度は妊娠中期から出産まで上昇を続ける。エストロゲンは子宮収縮を引き起こし、その作用はプロゲステロンによって減弱されることが知られている⁷⁾。子宮筋では、エストロゲン受容体(ER)αは分娩中に発現が増加し⁴⁾、「機能的なプロゲステロン作用の減弱」に伴う「機能的なエストロゲン活性化」もヒト分娩には関わっている可能性が考えられる。また、羊水中および血中エストラジオール値は正期産に比べて早産で高いことから⁸⁾、早産における「機能的エストロゲン活性化」の存在が示唆される。

プロゲステロンの早産予防効果と早産におけるプロゲステロン抵抗性

早産予防におけるプロゲステロンとその誘導体を含むプロゲステロンの効果についてはこれまでに多くの臨床的検討がなされてきている。*New England Journal of Medicine*で発表されたランダム化比較試験では、早産のリスク因子である子宮頸管長の短縮症例に対して、妊娠24~34週の間のプロゲステロン投与によって、34週未満の早産率の低下(投与群19.2%、プラセボ群34.4%)が認められた⁹⁾。また、プロゲステロンの1つである17α-ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸(17α-hydroxyprogesterone caproate; 17-OH-PC)を早産リスク因子である早産既往の妊婦に対して予防的に使用すると、早産率の低下が

認められた¹⁰⁾。早産になる症例において内因性のプロゲステロンが低下するわけではないため、これらのプロゲスチン予防的投与に反応した症例ではプロゲステロンに対する応答能が低下した状態であると予想され、さらにこのプロゲステロン応答能の低下がプロゲスチン補充によって克服できたと考えることができるかもしれない。このように早産にはプロゲステロンに対する反応性が低下していること、すなわち「プロゲステロン抵抗性」の病態が存在する可能性が考えられる(図2)。

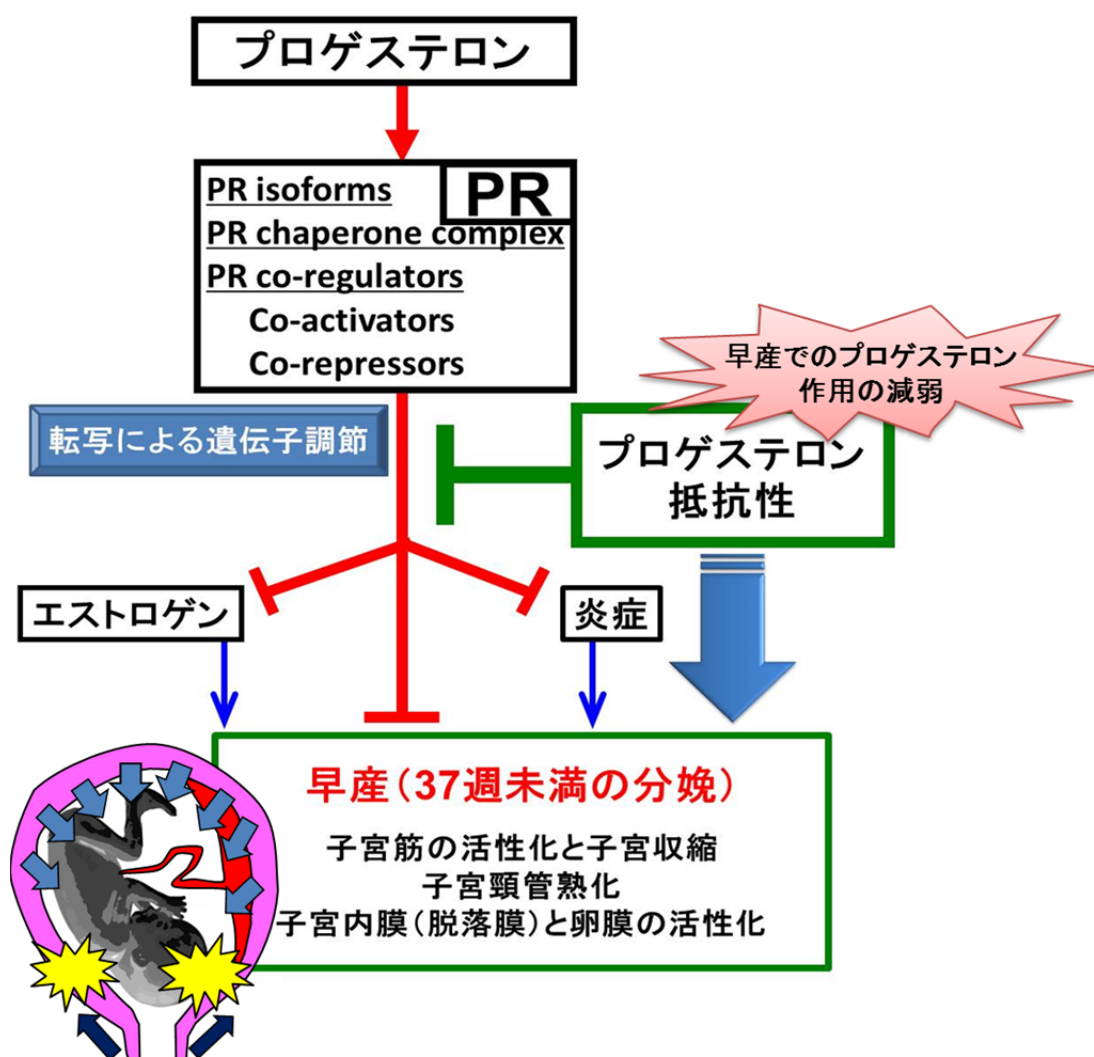


図2. 早産におけるプロゲステロン抵抗性

また、これらの検討ではプロゲスチン治療が有効ではあったものの無効であった症例も多く存在していたことから、これらのプロゲスチン無効症例のような、より一層強固なプロゲステロン抵抗性の病態の存在も示唆される。さらに、早産のリスク因子である双胎症例に対してのプロゲスチンの予防的投与は有効でないことが、その後の2つのランダム化比較試験で示されている¹¹⁾¹²⁾。プロゲスチン補充に対する感受性がリスク因子に応じて異なっていることから考えると、早産には複数の分子経路が存在する可能性がある。なぜプロゲスチンに反応しない集団が存在するのか、なぜ単胎ではプロゲスチンに反応するのに双胎では反応しないのか、双胎ではより一層強いプロゲステロン抵抗性が生じているのか、プロゲステロン抵抗性の原因は何か、など多くの疑問が見いだせる。

プロゲステロンと早産研究についての最近の知見と今後の展望

上記のような分娩や早産に関する手掛かりを基にさらに研究を進め、プロゲステロンのシグナルが分娩や早産にどのように関わっているかを明らかにするためには、動物モデルを使用した生体内での評価が必須と考えられる。最近私たちは子宮特異的な癌抑制因子 **p53** 欠損マウスを用いた早産マウスモデルを作成した¹³⁾。このマウスは脱落膜の細胞老化とプロスタグランジン (**PGF2 α**) 経路の活性化を認め、約半数の個体に新生仔死亡を伴う自然早産の表現型を呈した。癌抑制因子 **p53** がヒト早産に関わっているかどうかについては今後の検討の余地があるが、早産を自然発症する遺伝体質のマウスモデルで新生児死亡を伴うものはこれまでなかったことから、早産の基礎研究には極めて有用なマウスモデルであると考えられる。

さらに私たちはこのマウスモデルを用いて、遺伝的に正常なコントロールマウスでは少量の妊娠の障害にならない微量の **LPS** を投与し軽度の炎症を与えると、**100%**の確率で早産をきたすことを明らかにした¹⁴⁾。このマウスでは **mTOR** の活性化による細胞老化と、**LPS** によるプロゲステロン代謝酵素 **20 α -HSD** 増加に伴う局所のプロゲステロン作用減弱が起こっており、免疫抑制剤として知られる **mTOR** 阻害剤

ラパマイシンとプロゲステロンの同時投与によってこのマウスの早産と新生仔死亡を抑制することができた。これは、細菌性膣症などに起因する子宮局所の感染による軽度の炎症が起こった場合に早産の体質を持つ個体は高頻度に早産となること、プロゲステロンを組み込んだ薬物投与によって早産を予防できる可能性を示している。さらには、早産では感染によって局所のプロゲステロン作用の減弱が起こりさらに炎症が増幅されること、予防的にプロゲステロンを補充投与することでこの炎症 - 早産の経路の一部を抑えることができる可能性が示唆される。以上のことから、遺伝体質と感染・炎症というリスク因子が協調して作用することで早産の発生率を高めていることやこの早産の発生機序にもプロゲステロン・シグナルが一役買っていることを、生体を用いた研究で示すことができたといえる（図3）。

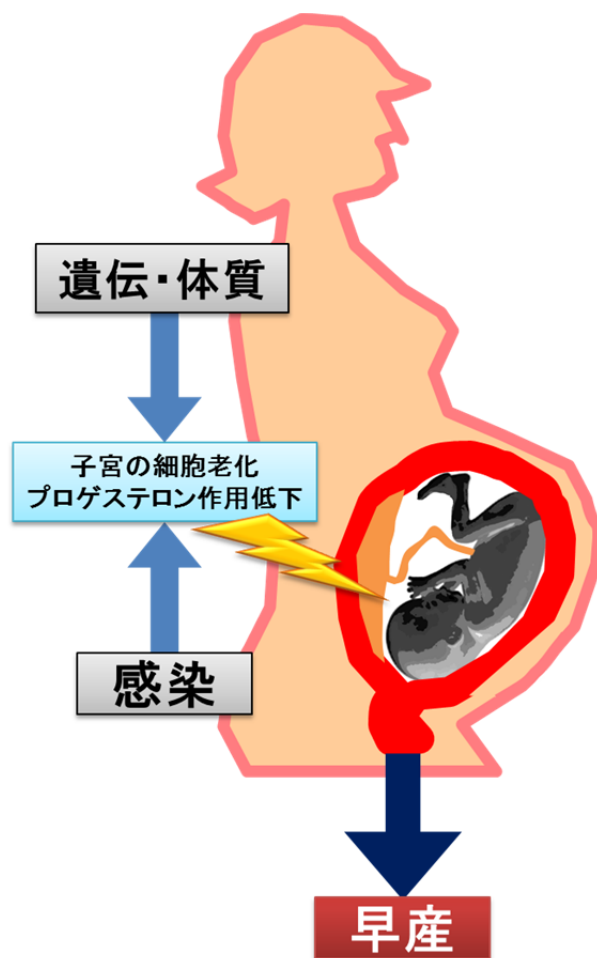


図3. 子宮特異的 p53 欠損マウスによる自然早産モデルから得た早産の発生機序についての仮説

最近の基礎研究の進歩により早産の病態や正常な分娩過程の概要が少しずつ明らかとなってきたが、その詳細の解明については今後の研究が必要と考えられる。今後の早産の基礎研究には、子宮特異的かつ時間特異的に遺伝子変化を誘導できる遺伝子改変動物の作成が必要と考えられ、将来このようなシステムが確立できれば子宮の PR-A、FKBP52、ER α の機能を増強・減弱する動物モデルを作成して分娩・早産とプロゲステロンの作用を効果的に検証できると思われる。また、モルモットやさらに高等な哺乳類、特に大型類人猿では分娩前のプロゲステロン低下は認めないので、これらの動物が使用できればヒト分娩の動物モデルとしてはマウス・ラットよりも優れたものになるかもしれない。現在ではラットやマーモセットでも遺伝子改変動物の作成技術が確立されてきており、将来的にはこれらの動物を用いた研究が可能になると思われる。

おわりに

早産の病態を解明するためには、基礎研究および臨床研究の双方の発展が必須である。基礎研究により分娩の背後にある分子機構を解明することで、早産を予防し早産率を大幅に減少することができると思われる。分娩を調節する重要な分子の特定に成功すれば、その調節因子を操作することによって新しい早産予防薬・治療薬が開発できる¹⁾。また、これまでの臨床研究の結果から、プロゲステロンだけでは双胎妊娠の早産を予防できないことがわかり、単胎と多胎における分娩発来経路に違いがあることが推測される。基礎研究により各々の経路を抽出することができれば、単胎・多胎ごとの治療ストラテジーの確立が可能になるかもしれない¹⁾。分娩や早産に関する基礎研究と臨床研究をさらに発展・融合させることによって、多面的なアプローチにより早産を減らす新しい糸口を見つけることが可能となると思われる。今後の早産研究の展開に期待したい。

文献

- 1) Hirota Y, et al. Prematurity and the puzzle of progesterone resistance. *Nat Med.* 16: 529-531, 2010.
- 2) Frydman R, et al. Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Obstet Gynecol.* 80: 972-975, 1992.
- 3) Mulac-Jericevic B, et al. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100: 9744-9749, 2003.
- 4) Mesiano S, et al. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 2924-2930, 2002.
- 5) Condon JC, et al. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100: 9518-9523, 2003.
- 6) Tranguch S, et al. FKBP52 deficiency-conferred uterine progesterone resistance is genetic background and pregnancy stage specific. *J Clin Invest.* 117: 1824-1834, 2007.
- 7) Pinto RM, et al. The effect of progesterone on oxytocin-induced contraction of the three separate layers of human gestational myometrium in the uterine body and lower segment. *Am J Obstet Gynecol.* 98: 547-554, 1967.
- 8) Mazor M, et al. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone/17 beta-estradiol ratios. *Am J Obstet Gynecol.* 171: 231-236, 1994.

- 9) Fonseca EB, et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 357: 462-469, 2007.
- 10) Meis PJ, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 348: 2379-2385, 2003.
- 11) Norman JE, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 373: 2034-2040, 2009.
- 12) Rouse DJ, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med.* 357: 454-461, 2007.
- 13) Hirota Y, et al. Uterine-specific p53 deficiency confers premature uterine senescence and promotes preterm birth in mice. *J Clin Invest.* 120: 803-815, 2010.
- 14) Cha J, et al. Combinatory approaches prevent preterm birth profoundly exacerbated by gene-environment interactions. *J Clin Invest.* 123: 4063-75, 2013.