

令和6年8月22日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学

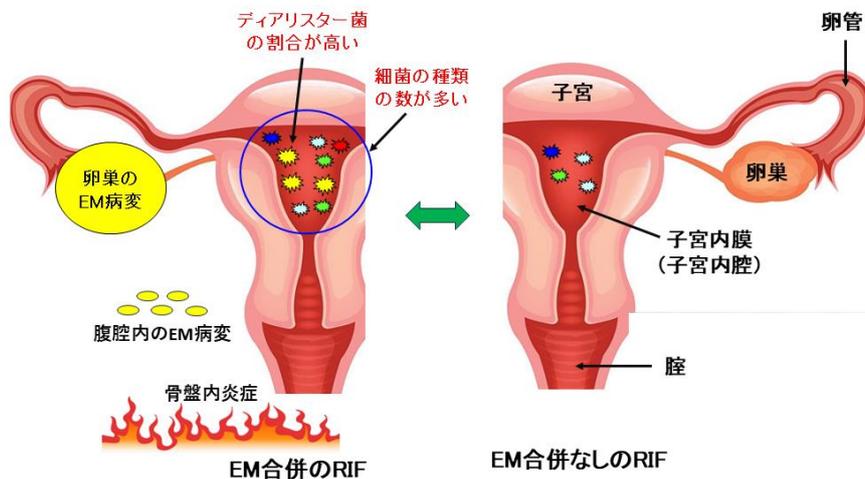
子宮内膜症を合併する反復着床不全患者の 子宮内膜に歯周病菌のディアリスター菌を高頻度に検出

山梨大学 大学院総合研究部 医学域の小野 洋輔臨床助教、吉野 修教授、医療法人溪仁会手稲 溪仁会病院不育症センターの山田秀人センター長（大阪大学招聘教授）らの研究グループは、難治性の不妊症である着床不全を繰り返す反復着床不全の患者を対象に、子宮内膜の細菌叢を 16S rRNA シーケン ス法で解析しました。その結果、子宮内膜症を合併した反復着床不全では、歯周病菌であるディアリスター属 菌を持つ患者が多いことがわかりました。この研究成果は、反復着床不全の新たな治療法の確立に繋がる可 能性があり、2024年8月7日版のスイスの科学雑誌 *Journal of Clinical Medicine* にオンライン掲載さ れました(図1)。

1.発表のポイント

- ✓ 反復着床不全の患者では、子宮内膜症を合併すると子宮内膜細菌叢の細菌種の数が増加していた。
- ✓ 特に、歯周病を起こすディアリスター菌や様々な感染症を起こすレンサ球菌をもつ患者の割合が多かった。
- ✓ 統計解析で子宮内膜症と最も強い関連があったのは、反復着床不全患者の子宮内膜にディアリスター菌 が存在することであった。

(図1) 本研究のまとめ



EM: 子宮内膜症
RIF: 反復着床不全

* 卵巣・卵管は半分ずつ表示

2.研究の背景

少子化が加速する本邦において不妊症に対する治療法の向上は必須課題である。とくに体外受精・胚移植などの生殖補助医療(ART)を受ける患者の中で、良好な受精卵を繰り返し移植しても妊娠が成立しない難治性不妊を反復着床不全(Repeated implantation failure; **RIF**)と呼びます。反復着床不全に対する治療法の開発は急務ですが、有効な治療法は見つかっていません。

子宮内膜症(Endometriosis; **EM**)は、生殖年齢女性の 10-15%に認められる骨盤内炎症性疾患で、月経痛や骨盤痛を来し、不妊症患者の 1/3 が罹患しています。その病態メカニズムの解明はまだ不十分ですが、月経時に子宮内膜の一部が卵管を通して骨盤内に逆流して骨盤内に病変が形成されていく説が、最も受け入れられています。EM 病変による癒着は卵管の閉塞を起こし不妊症をきたします。それ以外にも骨盤内の炎症が卵巣や子宮の機能および妊娠成立に悪影響を与えますが、そのメカニズムはまだ明らかになっていません。

患者の子宮内膜の細菌叢を調べることは、従来の細菌培養同定法には限界がありましたが、近年の医療技術の進歩により次世代シーケンサーを用いて細菌のもつ 16S rRNA 遺伝子を調べることで、細菌属と種の同定が可能になりました。その結果、従来は無菌と考えられていた子宮内膜に細菌の存在が明らかとなり、EM 患者の骨盤内腔や慢性子宮内膜炎(Chronic endometritis; **CE**)の患者の子宮内膜にも細菌が同定されたため、子宮内膜細菌叢の異常がこれらの疾患の病因病態と関連する可能性が指摘されていました。しかし、これまでに RIF 患者を対象として、CE や EM の合併が子宮内膜細菌叢に影響するか解析はされていませんでした。

3.研究の内容

本研究は、山梨大学附属病院と手稲溪仁会病院で行われた前向き研究で、倫理委員会の承認の下、不妊症外来を受診した 2 回以上の着床不全の既往がある 43 人の患者に同意を得て、子宮内膜を組織生検し、子宮内膜細菌叢の 16S rRNA シーケンス解析および CE の CD138 免疫組織化学染色を同時に行いました。EM と子宮内膜細菌叢の関係を調べるために 43 人の RIF 患者を、EM を有する 12 人(EM 群)と EM の合併がない 31 人(non-EM 群)に分けて比較しました。EM 群では、子宮内の善玉菌であるラクトバチルス菌の割合は non-EM 群と変わりませんでした。子宮内膜細菌叢を構成する細菌種の数が有意に多いことがわかりました。また、EM 群では、ディアリスター菌とレンサ球菌の保有率が有意に高いことがわかりました。しかし、CE の割合に関しては、両群で差を認めませんでした(表 1)。

(表 1) RIF 患者における EM の有無別での子宮内膜細菌叢と CE の比較

(不妊症に関連する主な菌種を表示)

	子宮内膜症群	非子宮内膜症群	P 値
慢性子宮内膜炎 (Liu 法)	8.3%	12.9%	1.000
形質細胞の数/10 mm ² (CD138 染色)	0.60 (0-25.61)	0.69 (0-75.83)	0.633
細菌種の数	6.0 (3-11)	3.0 (1-16)	0.009
Shannon diversity index (菌の多様性指数)	0.19 (0.03-1.39)	0.08 (0-1.75)	0.129
ラクトバチルス菌の占有率 (%)	86.0 (0-99.8)	98.9 (0-100)	0.106
ラクトバチルス菌が優位 (>90%)	41.7%	63.6%	0.222
ラクトバチルス菌の存在	83.3%	96.8%	0.184
ラクトバチルス・クリスパス菌の占有率 (%)	0 (0-98.2)	0.15 (0-99.9)	0.053
ラクトバチルス・ガセリ菌の占有率 (%)	0 (0-99.7)	0 (0-96.2)	0.169
ラクトバチルス・イナース菌の占有率 (%)	0 (0-99.2)	0 (0-98.6)	0.833
ラクトバチルス・ジエンセニー菌の占有率 (%)	0 (0-0)	0 (0-98.3)	0.079
ウレアプラズマ菌の存在	2 (16.7%)	1 (3.3%)	0.184
マイコプラズマ菌の存在	0 (0%)	0 (0%)	N.A.
ガードネレラ菌の存在	2 (16.7%)	8 (25.8%)	0.698
プレボテラ菌の存在	6 (50.0%)	7 (22.6%)	0.16
レンサ球菌の存在	7 (58.3%)	5 (16.1%)	0.017
アトポビウム菌の存在	1 (8.3%)	5 (16.1%)	0.659
ディアリスター菌の存在	5 (41.7%)	1 (3.3%)	0.004
ビフィズス菌の存在	3 (25.0%)	6 (19.4%)	0.692
アナエロコッカス菌の存在	2 (16.7%)	2 (6.5%)	0.308
大腸菌の存在	0 (0%)	1 (3.3%)	N.A.
腸球菌の存在	0 (0%)	1 (3.3%)	N.A.
バクテロイデス菌の存在	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0.485

中央値 (範囲)

ディアリスター菌とレンサ球菌のどちらが子宮内膜症とより関連があるかを調べた結果、RIF 患者において EM を合併すると合併しない患者に比べて、ディアリスター菌が存在する割合が約 11 倍になることを明らかにしました (表 2)。また、ディアリスター菌を有する RIF 患者はディアリスター菌が存在しない患者に比べて、細菌種の数有意に多く、菌の多様性の指標である Shannon diversity index が、有意に高くなることもわかりました。これらの細菌の存在や菌の種類が増えることが、子宮内環境に悪い影響を与えて着床を難しくさせていると考えています。

(表 2) 反復着床不全患者の子宮内膜に存在する細菌と子宮内膜症合併との関連

	オッズ比 (95% CI)	P 値
ディアリスター菌	10.97 (1.17-249.37)	0.036
レンサ球菌	3.59 (0.59-20.33)	0.155

ディアリスター菌は、主にヒトの口腔内や腸内に存在する嫌気性グラム陰性菌であり、歯周病の原因菌であり早産との関連も指摘されています。ディアリスター菌の働きは十分には明らかにされていませんが、自己免疫疾患患者の腸管内の存在は、腸管内の炎症状態を表し疾患の活動性を反映すると報告されています。したがって、子宮内膜のディアリスター菌の存在は、子宮内環境が炎症状態にあることを示していると考えます。子宮内が炎症状態にあると、胚（受精卵）が子宮内膜に着床しにくくなるため、抗菌薬等の治療によって炎症状態を改善することが着床率の向上につながる可能性があります。

また、レンサ球菌はグラム陽性球菌で、早産、産褥子宮内膜炎、新生児感染症の原因菌となることが知られ、卵巣子宮内膜症性嚢胞内に検出された報告があります。レンサ球菌のようなグラム陽性球菌は、宿主の免疫系を活性化し炎症反応を引き起こすことがあり、子宮内炎症の増悪に寄与していると予想されます。

【今後の展開】

本研究では、炎症性疾患である子宮内膜症を合併する RIF 患者の子宮内膜細菌叢のプロファイルが明らかとなりました。ディアリスター菌やレンサ球菌の存在は、子宮内環境の高い炎症状態を反映しているため、これらの細菌を有する RIF 患者では、胚移植前に抗菌薬やプレ・プロバイオティックス等の治療で子宮内細菌叢のバランスを是正する必要があります。今後、対象患者をさらに増やし、治療後の妊娠率や生児獲得率を調べることで治療法を確立する上で重要となります。また、子宮内膜症と子宮内膜細菌叢が相互に関係している可能性もあるため、子宮内膜症病変に対する手術やホルモン治療などにより、子宮内膜細菌叢の改善、妊娠予後の向上が認められるかどうか検討が期待されます。

【用語解説】

ART : Assisted Reproductive Technology とは、「妊娠を成立させるためにヒト卵子と精子、あるいは胚を取り扱うことを含むすべての治療あるいは方法」である。一般的には体外受精・胚移植(IVF-ET)、卵細胞質内精子注入・胚移植(ICSI-ET)、および凍結・融解胚移植等の不妊症治療法の総称のこと。

慢性子宮内膜炎(Chronic endometritis) : 細菌感染や子宮内の異物により、子宮内膜に持続的な炎症状態が引き起こされた状態。異常性器出血や不妊症、着床不全などの原因と言われるが、その病態はまだ、明らかにされていない。

16S rRNA 遺伝子:

細菌の持つ 16S ribosomal RNA のことで細菌叢の構成を調べる際に、分子生物学的な手法で解析対象となる遺伝子部分。すべての細菌に共通している保存領域と、細菌間で異なる配列をもつ可変領域がある。この可変領域により、個々の細菌の種や属を区別することができる。

【論文情報】

[掲載誌] Journal of Clinical Medicine. 2024, 13(16), 4605

<https://doi.org/10.3390/jcm13164605>

[タイトル] Uterine Endometrium Microbiome in Women with Repeated Implantation Failure Complicated by Endometriosis

[著者] Yosuke Ono, Yuta Kobayashi, Shigeki Shimada, Yoshiyuki Fukushi, Shinichiro Wada, Osamu Yoshino, and Hideto Yamada

【研究内容についての問い合わせ先】

山梨大学 大学院総合研究部 医学域 臨床助教 小野 洋輔

E-mail : nadal.babolat@hotmail.co.jp

【広報についての問い合わせ先】

山梨大学 総務企画部 総務課 広報・渉外室

TEL : 055-220-8005, 8006 FAX : 055-220-8799

E-mail : koho@yamanashi.ac.jp