

PCOSの病態生理と臨床

(1) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の卵胞発育障害における  
インヒビン・アクチビン系の関与

東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢医学  
講師 藤原敏博

Involvement of Inhibin-activin System in Follicular Growth Arrest in PCOS

Toshihiro FUJIWARA

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo

Key words: Follicular growth arrest · Inhibin · Activin · Atypical endometrial hyperplasia ·  
Endometrial cancer

緒言

1935年のSteinとLeventhalによる最初の報告<sup>1)</sup>が、多嚢胞卵巣症候群(PCOS)における端緒となっているといっても過言ではない。一般的には、多数の小卵胞が集簇する卵巣の特異な形態に加えて、無月経・肥満・多毛といった臨床症状を特徴とする疾患として語られることが多いが、本報告においては、不正子宮出血を契機に発見されることが多いこと、さらには子宮内膜の過形成がみられ、これがエストロゲンの過剰分泌に起因するものであることまで言及されており、既に当時からそれらの臨床像に着目していた点は興味深い。

このように当初は生殖系の機能障害として捉えられていたPCOSであるが、その後の検討が進むにつれ、高アンドロゲン血症あるいは男性化徴候が認められることが明らかにされた。さらにインスリン抵抗性との密接な関連が指摘されるにいたり、PCOSの存在が糖尿病をはじめとする生活習慣病のリスク因子として考えられるようになってきた。すなわち、単に生殖系のみにとどまらず、全身的な内分泌・代謝疾患としてPCOSを捉えるのがむしろ適切とみなされるようになってきているのである。

PCOSの頻度は診断基準により異なってくるが、概ね生殖年齢女性の数%に認められると考えられる。前述したように全身性疾患とみなすのが妥当とってきているPCOSであるが、一方で排卵障害の主要な病

因であることは厳然とした事実である。本症候群において卵胞は $\phi 5\sim 8\text{mm}$ 程度までは発育するが、それ以降の発育が停止してしまう病態生理についてはいまだ明らかになっていない。その解明を困難にしている理由として、他の動物では同様の病態を示さず、そのためヒトにおいて研究を進めていく必要があること、その場合に、卵巣における検体量が微量であるために物質の定量的解析が困難であること等が挙げられる。いずれにせよ、古典的な課題ともいえるPCOSにおける卵胞発育障害の機序の解明は、現在においても必要かつ意義のあることであると考えられる。

さて卵胞発育は、ゴナドトロピンを主体とする内分泌学的制御の下に、卵巣局所における種々の調節因子がオートクライン・パラクライン的に作用して成し遂げられると考えられている。その中で、TGF- $\beta$ スーパーファミリーの一員であるインヒビン(Inh)・アクチビン(Act)、およびアクチビン結合タンパクであるフォリスタチン(FS)といった一連の物質が、卵胞液中に存在することが知られている。これらは、卵巣顆粒膜細胞あるいは莖膜細胞から産生分泌されることが明らかにされており、また、*in vitro*における研究でActが卵成熟促進作用を有し、さらにInhおよびFSは共にActの作用を抑制する形で相互に関連しており、卵胞発育の局所制御因子として有力な候補である。こうしたことから、卵巣局所でInh/Act/FSシステムのバランスが崩れると正常な卵胞発育が障

表1 SUMMARY OF HISTOLOGICAL STUDY

	《ovarian granulosa cells》			
	$\alpha$	$\beta A$	$\beta B$	
Yamoto et al (JCE&M 1993)	-	+	+	Ⓐ
Roberts et al (JCE&M 1994)	+	+	+	Ⓐ
	↓	+	+	Ⓑ
Jaatinen et al (JEndoc 1994)	+	+	+	Ⓑ

Ⓐ immunohistochemistry

Ⓑ in situ hybridization

害されると想定され、それ故 PCOS の病態を説明できる可能性が出てくる。実際に、PCOS 症例では血中 Inh, Act, FS 濃度に変化があるとする報告がみられ<sup>2)~4)</sup>、免疫組織化学的研究や in situ hybridization による研究からは、正常月経周期をもつ女性の卵巣顆粒膜細胞において発現している Inh $\alpha$  subunit が、PCOS において発現が減弱しているとする報告がみられる(表1)<sup>5)~7)</sup>。

もう一つ PCOS の臨床において重要な事項に、“un-opposed estrogen” 状態に起因する子宮内膜異型増殖症(あるいはより進行した状態である子宮内膜癌)の問題がある。この臨床像が Stein & Leventhal の報告においても記述がみられることは既に述べた通りであるが、これらの疾患が40歳以下の若年者にもみられる(子宮内膜癌の2~14%は40歳以下の発症である)ことと、元々 PCOS が不妊症の原因となることとが相俟って、妊孕性温存療法が求められる状況が生じる。妊娠が成立するまさにその場所において生じる悪性病変であるがゆえに、この疾患に対する保存療法に関しては、原疾患の治療効果と、妊孕性の維持という双方の局面から論じられる必要があり、その有効性を明らかにすることが強く求められる。

以上の状況に基づき、今回の研究においては、以下の2点につき検討を行った。

- (1) PCOS 患者の血清あるいは卵巣局所(卵胞液および顆粒膜細胞)におけるインヒビン・アクチビンシステムの状態をタンパクレベルおよび mRNA レベルで定量し、その結果を健常者のそれと比較することにより、本システムの PCOS の病態への関与の有無の解明を試みる。
- (2) PCOS を背景に持つことが多い若年性(40歳以下)子宮内膜異型増殖症(AEMH)/子宮内膜癌

(EC)(stage Ia, G1)で挙児希望のある症例に対して、medroxyprogesterone acetate(MPA)大量療法による保存的治療を施行する。本治療法による寛解率、およびその後妊娠成立を図った際の妊娠率を検討し、本治療法の有用性を検討する。

### 研究方法

#### (1) PCOS における卵胞発育障害のメカニズムに関する検討

Act は  $\beta A$  および  $\beta B$  の2種類の subunit が結合した homo-または hetero-dimer であり、Act A, Act B, Act AB が存在する。一方、Inh は Act のいずれかの  $\beta$  subunit と  $\alpha$  subunit が結合した hetero-dimer であり、Inh A, Inh B の2種類が存在する。また、Act 結合タンパクである FS には FS 288 および FS 315 の2種類の splicing variant が存在する。今回、以下に示す2つの研究において、ヒト卵胞液中の Inh A, Inh B, Act A, free FS(Act に結合していない FS)の各タンパク量を ELIZA 法で、また、卵巣顆粒膜細胞中の Inh- $\alpha$ , Inh/Act- $\beta A$ , Inh/Act- $\beta B$ , FS 288, FS 315 の各 mRNA 量を、以下に示す各々の方法で測定した。なお、これらの研究は倫理面に十分に配慮し、患者あるいはボランティアの十分な同意を得たうえで行った。

《研究1》体外受精患者の経腔採卵時に得られる、個別の卵胞から採取した卵胞液および顆粒膜細胞を材料として、前者における Inh/Act/FS タンパクおよびステロイドホルモンの定量と、後者における Inh/Act subunit, FS および Act レセプターの各 mRNA の半定量(semi-quantitative) RT-PCR を行った。また各卵胞から得られた卵の受精および卵割のグレードを個別に追跡し、測定値との関連を調べた。この研究では、質の高い卵・初期胚が由来する卵胞におけるインヒビン・アクチビンシステムの状態を調べることにより、本システムの卵胞発育における意義の検討を行った。

《研究2》正常月経周期女性と PCOS 女性とにおいて、前者では自然周期の異なる時期に、後者では任意の時期に経腔の卵胞穿刺を行い、卵胞液および顆粒膜細胞を採取した。研究1と同様に、卵胞液については Inh/Act/FS タンパクおよびステロイドホルモンの定量を行い、顆粒膜細胞については total mRNA を抽出した後に、Inh- $\alpha$ , Inh/Act- $\beta A$ , Inh/Act- $\beta B$ , FS315, FS288 の各 mRNA について、各ターゲット

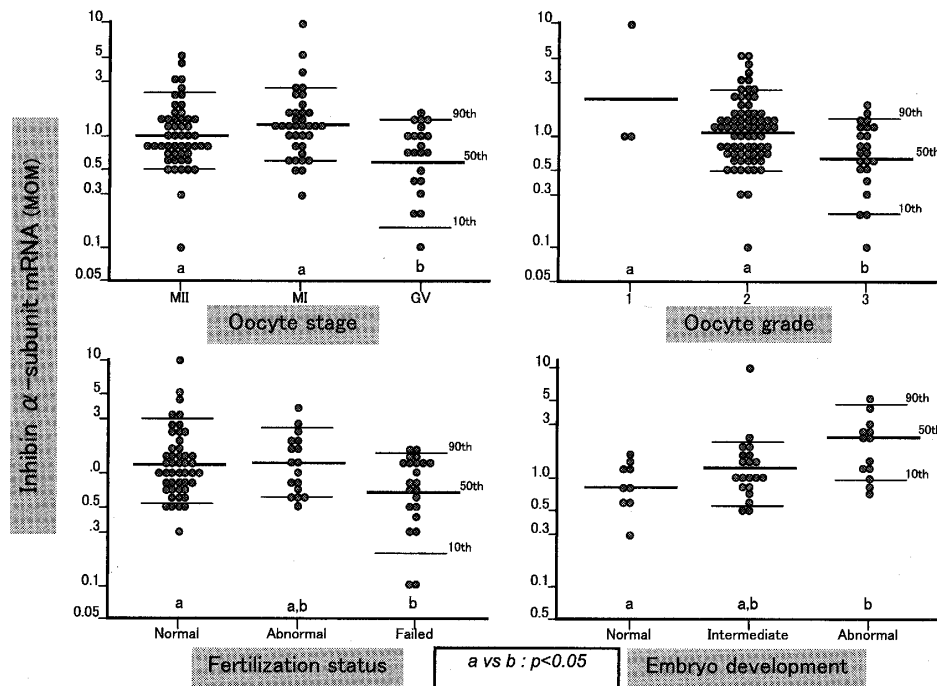


図1 INHIBIN  $\alpha$ -SUBUNIT AND OOCYTE/EMBRYO STATUS<sup>9)</sup>

に対する特異的 competitor を用いた定量的 RT-PCR を行った( $\beta$ -actin を internal control として使用). 本研究では, まず正常月経周期におけるインヒビン・アクチビンシステムの変化を確認し, 次に PCOS 患者での測定値と比較検討することにより, PCOS の病態に関わる可能性のある差異を見出すことを試みた.

以上のヒト検体を用いた研究に加えて, インヒビンの卵胞発育に与える直接作用を検討する目的で, 以下の動物実験を行った.

《研究3》C57BL/6J 雌マウスと SJL 雄マウスとの交配により得られた F1 雌マウス(14 日齢)を用いた. 卵巣を摘出後に L-15 メディウム中で 25G 針を用いて径 100~130 $\mu$ m の 2 次卵胞を分離した. 6cm 径のプラスチックディッシュに, 5% fetal bovine serum および 10mIU/ml の recombinant human FSH(セローノジャパン)を添加した  $\alpha$ -MEM 20 $\mu$ l のマイクロドロップを 20 個作成し, 個々の卵胞をこのドロップ中で培養した<sup>8)</sup>. また, loss of function 実験として monoclonal anti-inhibin A (Sigma) を 1, 5, 25 $\mu$ g/ml の各濃度になるように添加し, さらに gain of function 実験として, monoclonal anti-inhibin A 5 $\mu$ g/ml に recombinant human inhibin A (Genzyme/Techne) を 20, 200ng/ml 添加した条件下での培養をそれぞれ行った. 培養にあたっては, 開始後 3 日ごとに各卵胞

径を計測したうえで, 正常形態を示す卵胞について各ドロップから 10 $\mu$ l のメディウムを採取し, 同組成の新鮮なメディウム 10 $\mu$ l を補充した. これを培養開始後 3, 6, 9, 12 日目に行った. 採取したメディウムは, 各群・各培養日のものをまとめて, estradiol 値を miniVIDAS(日本ビオメリュー)にて測定した. なお, 実験は 1 つのシリーズについてはすべて同一の動物から得られた卵胞を用い, 各シリーズを合計 3 回ずつ行った.

(2) 子宮内膜異型増殖症(AEMH)あるいは子宮内膜癌(EC) (stage Ia, G1) に対する妊孕性温存療法の有用性に関する検討

1987~2005 年に当科において AEMH または EC (stage Ia, G1) に対して妊孕性温存療法を行った 29 症例を対象とした. 原疾患に対する治療としては, MPA(ヒスロン)600mg/日 $\times$ 26 週投与後に EP 剤を最低 6 カ月投与した. MPA 投与中は 2 カ月ごとに子宮内膜全面搔爬を行い, 組織学的に治療効果を判定した. 原病変の消失後に妊娠成立を図る目的で不妊治療を施行し, 以下の項目を検討した. ①妊娠率, ②原疾患の再発率, ③妊娠成立に要した不妊治療, ④妊娠成立に関与すると考えられる因子

研究成績

(1) PCOS における卵胞発育障害のメカニズムに

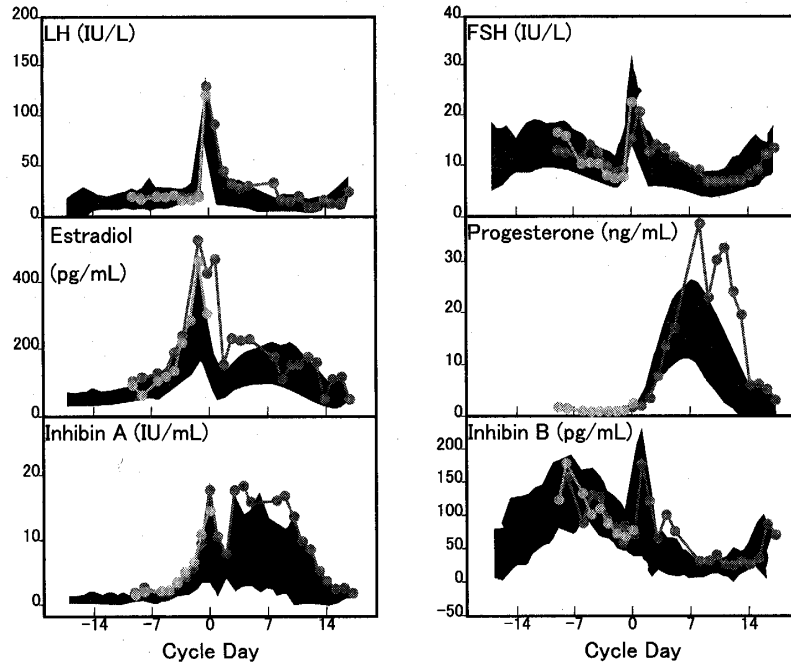


図2 SERUM HORMONAL LEVELS ACROSS THE MENSRUAL CYCLE<sup>10)</sup>

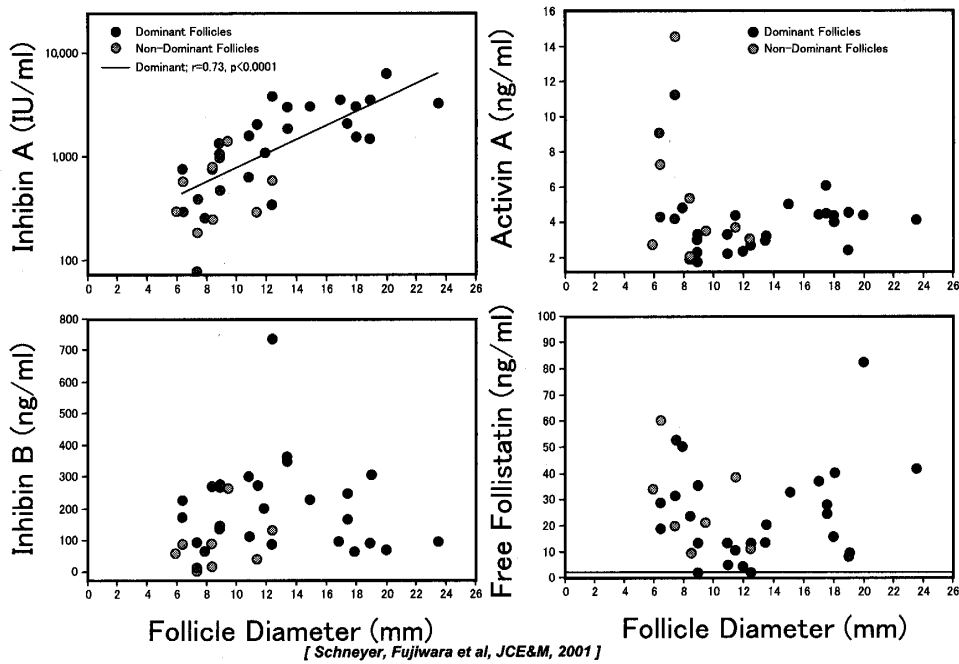


図3 INHIBIN, ACTIVIN, FOLLISTATIN LEVELS IN FOLLICULAR FLUID<sup>10)</sup>  
(normal cycling)

関する検討

《研究1》卵胞液中のホルモン値やタンパクレベルでの検討では、progesteroneとFSが、成熟卵が採取された卵胞において未熟卵が採取された卵胞よりも有意に高値であった。一方、顆粒膜細胞中の mRNA レベ

ルの比較では、Inh- $\alpha$  mRNA 値が、成熟卵(MII期またはMI期)の得られた卵胞が未熟卵(GV期)の得られた卵胞に対して、また、形態的に良好な卵(grade1または2)の得られた卵胞が形態不良卵(grade3)の得られた卵胞に対して、さらに、受精卵の得られた卵胞が未

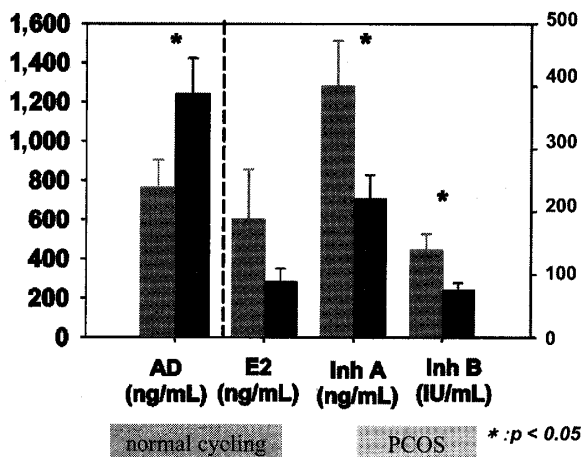


図4 INHIBIN LEVELS IN FOLLICULAR FLUID

受精卵の得られた卵胞に対していずれも高値を示した。しかし、採取された卵の受精後の初期胚発育が形態的に最も良好であった卵胞においては、むしろ形態的に劣る初期胚が採取された卵胞よりも Inh- $\alpha$  mRNA 値は有意に低値を示した(図1)<sup>9)</sup>。

《研究2》正常月経周期女性の血清中におけるホルモン値(LH, FSH, estradiol, progesterone)またはタンパク量(Inh A, InhB)の変化は、図2に示す通りであった。卵胞液中では、卵胞発育に伴い estradiol, progesterone は増加した。一方で, androstenedione は減少を示した。Inh/Act 系のタンパクレベルをみると、Inh A のみ卵胞発育に応じて増加を示したが、Inh B, Act A, free FS は有意な変化を示さなかった(図3)。これらの変化は、同時期の血清中の各物質の変化と相同であった<sup>10)</sup>。

正常月経周期女性と PCOS 症例における各種ホルモン/タンパクの、卵胞液中のレベルを比較すると, androstenedione は PCOS において高値を示し, estradiol は有意差がなかったのに対して, Inh A および Inh B は, PCOS 群において有意に低値を示した(図4)<sup>10)11)</sup>。

さらに、正常月経周期女性における顆粒膜細胞中の各物質の mRNA の変化をみると、Inh- $\alpha$ , Inh/Act- $\beta$ A は卵胞発育とともに増加したのに対して、Inh/Act- $\beta$ B は有意な変化を示さなかった(図5)。また、FS 288, FS 315 および FS 288/FS 315 比も、卵胞発育に伴う変化は認められなかった。正常月経周期女性と PCOS 症例における mRNA の発現レベルを比較したところ [PCOS 患者の卵胞と同程度のサイズ( $\phi$ 5~8

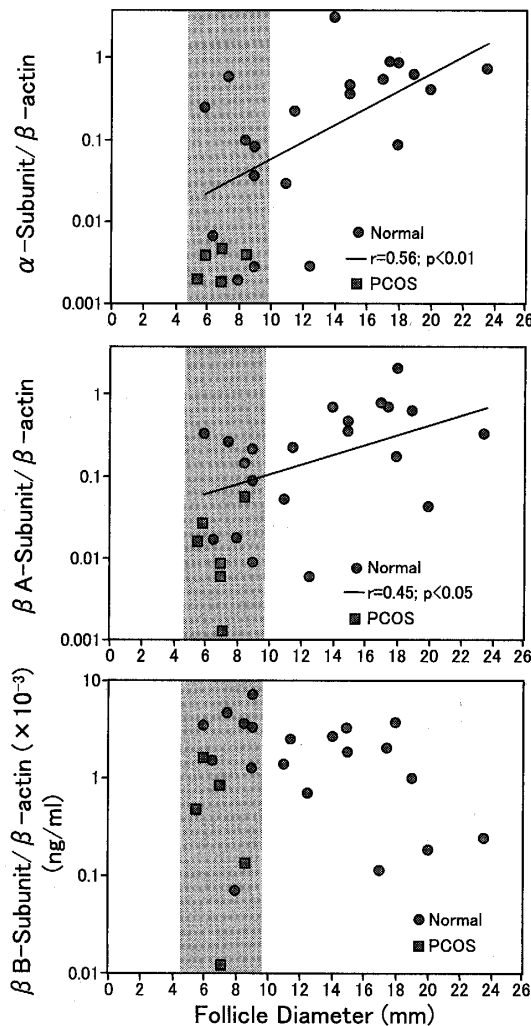


図5 INHIBIN- $\alpha$ ,  $\beta$ A,  $\beta$ B mRNA LEVELS IN GRANULOSA CELLS<sup>12)</sup>  
(normal cycling and PCOS)

mm)である正常月経周期女性の卵胞の測定値とを比較], Inh- $\alpha$  および  $\beta$ A mRNA 値が PCOS において有意に低値を示したが, Inh- $\beta$ B mRNA 値は両群間で有意差は認めなかった(図6)<sup>12)</sup>。

また、Inh- $\alpha$  mRNA 値と、Inh A, Inh B, さらに Inh の前駆体である Pro- $\alpha$ C の各タンパクレベルとの相関を検討したところ、Inh A との間にのみ有意な正の相関が認められた(図7)<sup>12)</sup>。

《研究3》14日齢の F1(C57BL/6J 雌マウス×SJL 雄マウス)雌マウスの卵巣から得られた  $\phi$ 100~130  $\mu$ m の2次卵胞は、形態的に卵を取り巻く2~3層の顆粒膜細胞と、その周囲を覆う basement membrane, さらにはその外層に莢膜細胞層が認められる。この卵胞を個々のマイクロドロップ中で培養すると、培養3日

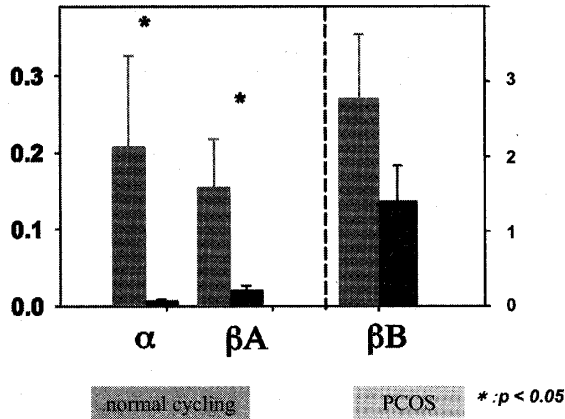


図6 INHIBIN mRNA LEVELS IN GRANULOSA CELLS

目頃までは顆粒膜細胞の増殖がみられるものの顕著な変化は認められなかったのが、6日目になると顆粒膜細胞が basement membrane を破って outgrowth していき、9~12日目になると直径は500~800 $\mu$ mにまで達して、さらには卵胞腔に類似する構造も認められる(図8)。

培養液の組成を、1) rhFSH 10mIU/ml, 2) + anti-Inh $\alpha$  Ab 1 $\mu$ g/ml, 3) + anti-Inh $\alpha$  Ab 5 $\mu$ g/ml, 4) + anti-Inh $\alpha$  Ab 25 $\mu$ g/ml, 5) + anti-Inh $\alpha$  Ab 5 $\mu$ g/ml + InhA 20 ng/ml, 6) + anti-Inh $\alpha$  Ab 5 $\mu$ g/ml + InhA 200ng/ml の6群に設定し、それぞれの培養開始時、3日目、6日目、9日目、12日目の各時点における卵胞径を比較した。培養3日目までは各群間に有意差は認められなかったが、6日目と9日目において抗Inh抗体添加群が対照群と比して有意に低値をとった。また、こうした抑制作用は、InhAの同時添加により回復をみた(図9)。一方、各時点における培養液中の estradiol 値は、12日目の抗体添加群において、有意差は認められなかったものの低下傾向がみられた(図10)。

(2) 子宮内膜異型増殖症(AEMH)あるいは子宮内膜癌(EC) (stage Ia, G1)に対する妊孕性温存療法の有用性に関する検討

対象症例は、子宮内膜異型増殖症(AEMH)が12例(平均年齢32.1歳)で、子宮体癌(EC) (stage Ia, G1)が17例(平均年齢29.9歳)であった。このうち、PCOS [Rotterdam criteria に準じた] を背景にもつ症例の割合は、それぞれ9例(75.0%)、11例(64.7%)と高率であった。

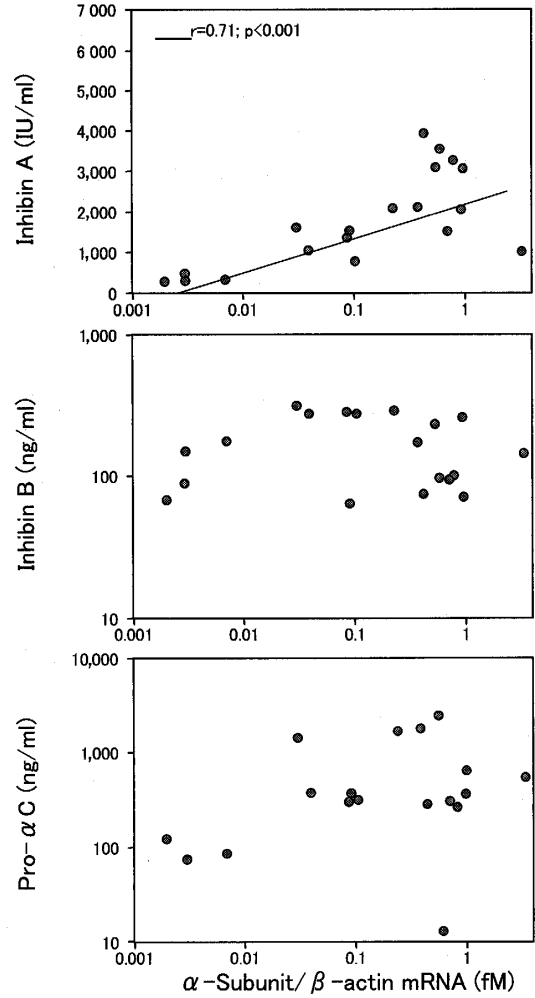


図7 INHIBIN- $\alpha$  mRNA LEVELS (granulosa cells) AND INHIBIN PROTEIN LEVELS (follicular fluid) <sup>12)</sup> IN NORMAL CYCLING WOMEN

AEMH12例において、原疾患に対する治療により寛解が得られたのは11例(91.7%)であった。寛解した11例のうち4例において再発がみられた(36.4%)。非寛解例と合わせて5例中3例において子宮全摘術が行われた。最終的に不妊治療を行うことができたのは10例(83.3%)であり、計8例において妊娠が成立した(対不妊治療対象例80.0%)。そのうち3例が流産となり分娩にいたったのは5例であった(同50.0%)。

一方、EC(stage Ia, G1)17例において、原疾患に対する治療により寛解が得られたのは14例(82.4%)であった。寛解した14例のうち3例において再発がみられた(21.4%)。非寛解例と合わせて6例中5例において子宮全摘術が行われた。最終的に不妊治療可能となったのは13例(76.5%)であるが、うち2名は未婚その他の理由で不妊治療を受けておらず、結果的に不妊

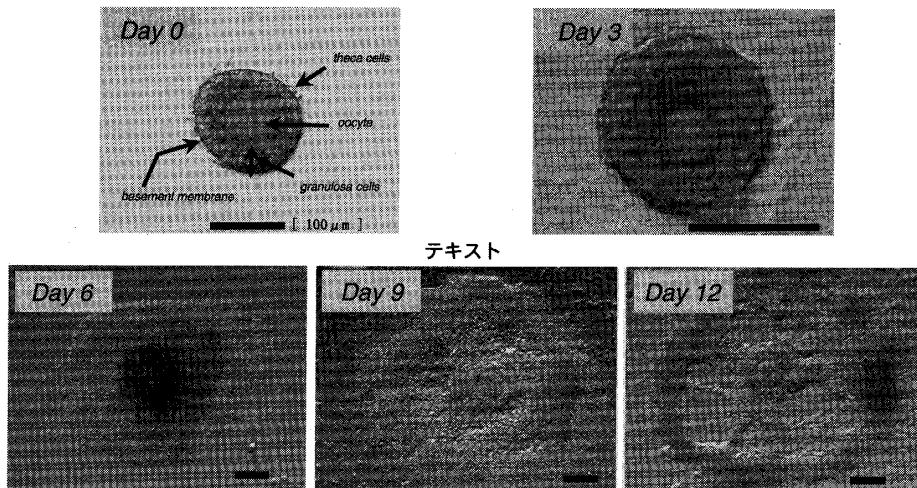


図8 PROCESS OF FOLLICULAR GROWTH IN VITRO

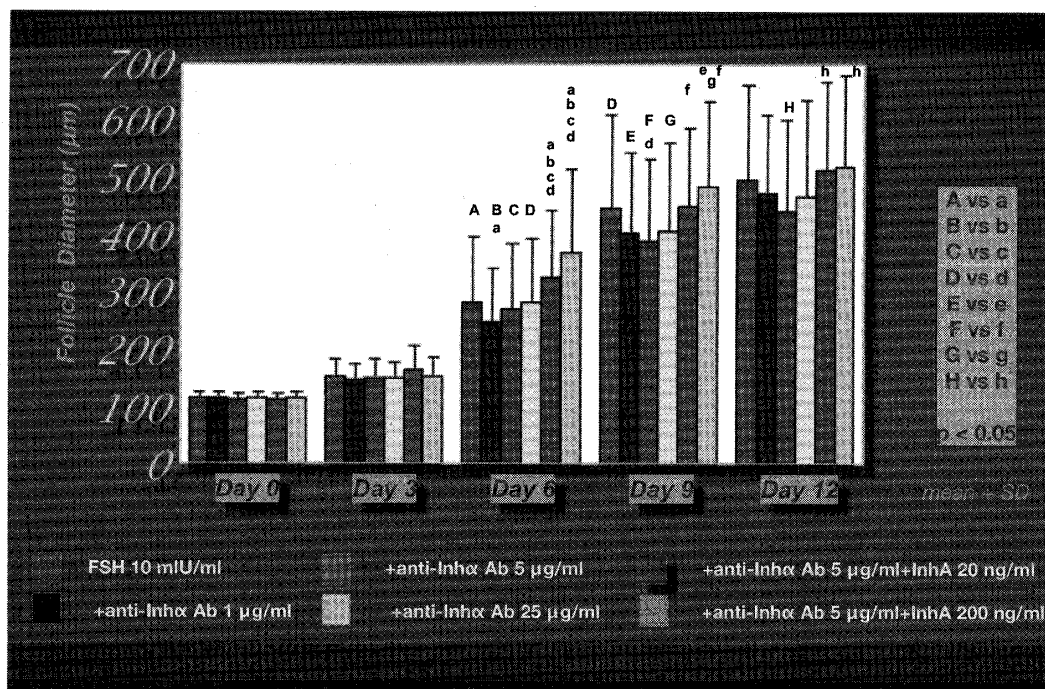


図9 EFFECT OF INHIBIN A ON FOLLICULAR GROWTH

治療を行ったのは11例であった。そのうち計6例において妊娠が成立した(対不妊治療対象例54.5%)。そのうち2例が流産となり分娩にいたったのは4例であった(同36.4%)(表2)。

今回の検討において、妊娠が成立しなかった周期では子宮内膜厚が薄い傾向があるとの印象を持った。そこで、AENHおよびEC症例で、妊娠成立例と非妊娠例との間で排卵期(estrogen patchによるERTを行った症例ではprogesterone併用直前)の子宮内膜厚を比較した。なお、各症例ごとにすべての治療周期

における該当時期での内膜厚の平均値を、各症例における代表値とした。図11aに示すとおり、妊娠成立症例(14例)では非妊娠症例(7例)に比べて、平均子宮内膜厚は有意に高値をとった。さらに、妊娠成立症例(14例)において、妊娠成立周期(流産を含む)と非成立周期について同様の比較を行ったところ、妊娠が成立した周期において子宮内膜が有意に厚いとの結果を得た(図11b)。

### 考案

(1) PCOSにおける卵胞発育障害のメカニズムに

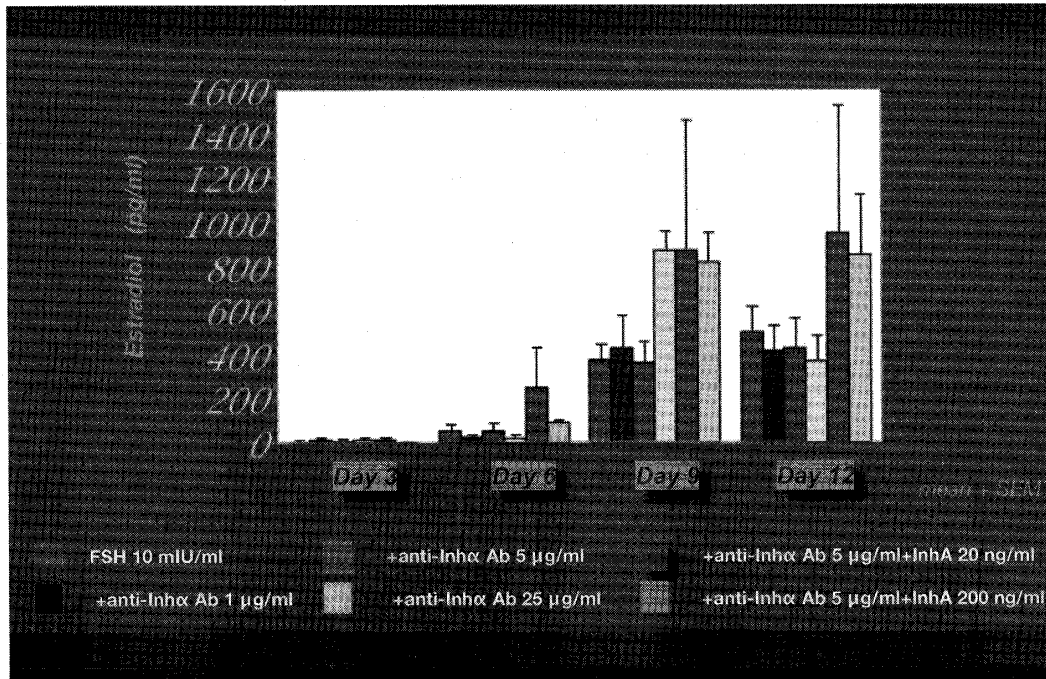


図10 EFFECT OF INHIBIN A ON ESTRADIOL PRODUCTION

表2 SUMMARY OF RELAPSE AND PREGNANCY

	AEMH	EC
治療施行総数	12	17
不妊治療施行可能症例数	10 (83.3%)	13 (76.5%)
妊娠成立症例数	8 (80.0%)	6 (54.5%)*
分娩症例数	5 (50%)	4 (36.4%)*
流産率	37.5%	33.3%
原疾患反応不良+再発症例数	5 (41.7%)	6 (35.3%)

〔\*：実際に不妊治療を行った11症例を母数として計算〕

### 関する検討

以上に示した研究結果から、卵胞顆粒膜細胞においてInh/Act subunitが産生されていることが再確認された。卵および顆粒膜細胞自身におけるAct receptorの発現を示す報告<sup>13)</sup>があることと併せると、卵巣微小環境において、インヒビン・アクチビンシステムが作動していることが示唆された。

そして、形態的にも良好で成熟しており、受精も正常に起こりかつ受精後の胚発生が順調に進行するような良質な卵をもつ卵胞の発育のためには、顆粒膜細胞におけるInh- $\alpha$  mRNAの発現が過少であっても過剰であっても不適切であり、適正な発現量が存在するものと判断された。換言すれば、適正なInhタンパクの発現が正常な卵胞発育、とりわけ良質な卵を伴う卵

胞発育に必要であると考えられた。さらに正常月経周期女性では、卵胞発育に伴いInh subunit mRNA発現量、ひいてはInhタンパク量が増加しており、このことが首席卵胞発育にとって重要であることが示された。

動物実験による卵胞の体外培養システムを用いた検討では、培養液中に抗Inh A抗体を添加することにより卵胞発育の抑制が認められ、さらにInh Aの添加によってこの抑制が解除されたことから、Inhが卵胞発育にとり重要な役割を持つ因子であることが示された。

一方で、PCOS患者の卵胞液では健常人の同サイズの卵胞と比べてInh A, B共に低値を示し<sup>11)</sup>、また顆粒膜細胞中のmRNA量の検討においても、PCOS患者ではInh- $\alpha$ , Inh/Act- $\beta$ A subunitが共に低値を示した。卵胞液中のこれらの物質濃度のPCOS症例における差異はこれまでの報告とも共通しており<sup>14)~16)</sup>、Inhの低下が顆粒膜細胞レベルでの産生低下に起因することが今回示された。Inhが、卵胞発育にとって重要な役割を示していることと併せて考えると、PCOSにおいては卵胞におけるInhの産生量が低下し、このために正常な卵胞発育が障害されている可能性が示された。

(2) 子宮内膜異型増殖症(AEMH)あるいは子宮内膜癌(EC) (stage Ia, G1)に対する妊孕性温存療法の



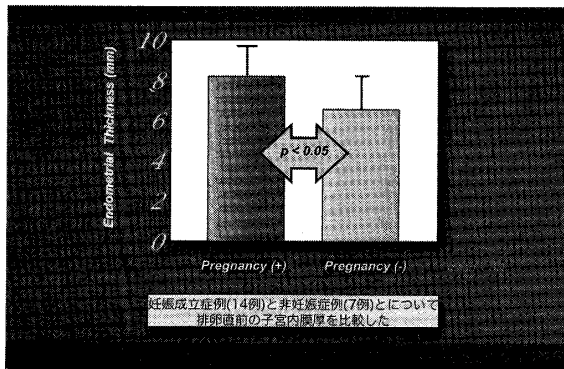


図 11a ENDOMETRIAL THICKNESS AND PREGNANCY I

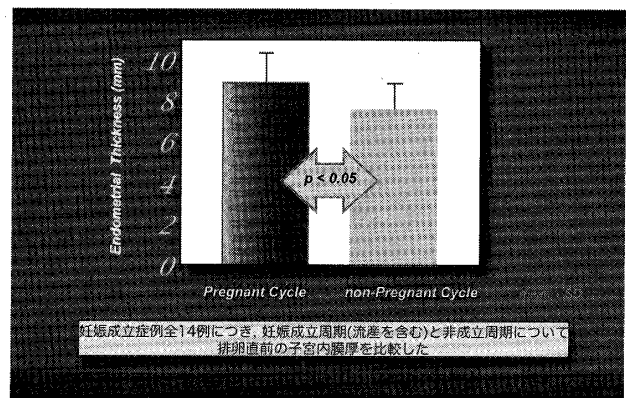


図 11b ENDOMETRIAL THICKNESS AND PREGNANCY II

### 有用性に関する検討

ECの標準治療は、手術療法を行い病変の拡がりに応じて放射線療法や化学療法を行うのが一般的である。また、AEMHはその20~30%が子宮体癌に進行するとされ、挙児希望の無い場合には子宮全摘術が行われる。このような中で、若年発症でかつ挙児希望がある症例に対して妊孕性温存療法を行った場合に、原疾患に対する治療効果と原疾患寛解後の妊孕性という、異なる観点から有用性を論じていく必要がある。今回AEMH12例とEC17例の合計29症例に対して妊孕性温存療法を施行した今回の検討においては、それぞれ10例、13例が不妊治療施行可能な状態となった。そして実際に不妊治療を行った21例(AEMH:10例、EC:11例)中、14例(AEMH:8例、EC:6例)が妊娠成立にいたった。この結果は、従来の治療方針に従って治療した場合には挙児が見込めなかった症例に対して、少なからず妊娠が期待できるという点においては福音となると考えられる。一方で、保存治療に反応を示さない症例や、寛解後に再発をきたす症例もみられ、両者の合計は対象症例の約40%にも及ぶ。さらに妊娠が成立しても、その約35%は流産に終わっている。同様の検討に関する報告はまだ少ないが、これまでの報告と比べてもほぼ同程度の治療成績が得られていると考えられる(表3)<sup>17)~22)</sup>。

今回の検討では、子宮内膜厚が妊娠成立予後を規定する因子の一つである可能性が示された。こうした結果を踏まえて、原疾患に対する根治性のより高い治療の検討と、より高い妊娠率が得られる不妊治療法の適用が必要となると考えられる。

### 結 論

PCOSにおける卵胞発育障害は古典的臨床像とも

いえるものであるが、その原因は十分に解明されているとはいえなかった。今回の一連の検討で、卵巣顆粒膜細胞レベルでのInhの産生が低下していることが示された。Inhは、正常な卵発育および受精後の初期発生にとって適正量の発現が必須であり、正常卵胞の発育に伴って顆粒膜細胞での産生が促進され、かつその存在が卵胞発育に対して必要であることも同時に示すことができた。こうした卵巣局所における重要な局所制御因子であるInhの産生が低下していることが、すなわちPCOSにおける卵胞発育障害の主要な原因の一つであると考えることが可能である。PCOSにおいては、高androgen状態やインスリン抵抗性といった臨床像も存在しているが、これらとInh産生との関連を検討していくことが、今後は必要となると考えられる。

PCOSの“unopposed estrogen”状態に起因する、もう一つの臨床的問題点であるAEMHおよびECについては、従来の治療方針は子宮全摘術が基本となっていたが、若年発症で挙児希望のある症例に対して、妊孕性温存療法を施行した後に不妊治療を行って妊娠成立を図った。その結果臨床的妊娠が前者で66.7%、後者で35.3%に成立した。これまではこうした症例では挙児が期待できなかったことを考慮に入れると、これは大きな進歩であるといえる。しかし一方で、非寛解例や寛解後に再発したりする症例も少なからず認められ、原疾患の治療方法に関して課題が残る形となった。また、原疾患の発生場所が妊娠の成立する場所そのものであることから、治療後に子宮内膜が厚くならず、そのために妊娠成立が困難な症例がみられたり、また妊娠した場合も流産率が高かったりと、不妊

表3 REPORTS ON LITERATURE

報告書 (年度)	観察期間 (m)	N	投与量 (mg)	期間 (m)	NC or PD (%)	分娩 (%)	再発 (%)
Randall (1997)	9~78	14	MA 40~400	3-18	4 (29)	3 (21)	n
Kim (1997)	3~46	7	MA 160	3	3 (43)	0 (0)	n
Wang (2002)	25~113	9	MA 160 + tamoxifen 30	6 (+ EP 3)	1 (11)	2 (22)	4 (50)
Kaku (2001)	13~90	12	MPA 600	6 (+ EP 6)	3 (25)	2 (8)	2 (22)
Gotlieb (2003)	6~358	13	MA 160 MPA 200~600	3-37	3 (23)	3 (23)	5 (50)
Jadoul (2003)	2~72	5	GnRH analog	3-6	1 (20)	3 (60)	n
当科 (2006)		17	MPA 400-600	6 (+ EP 6)	3 (17.6)	4 (23.5)	3 (17.6)

治療の方法に関しても課題が残っているのが現状である。両者に折り合いをつけつつ、原疾患の寛解と継続妊娠を両立させていくことが必要であると考えられた。

#### 共同研究者(敬称略)

《東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学》  
藤本晃久, 福島寛子, 中澤 学, 田中誠治, 中林 稔, 小山 哲, 後藤美希, 久具宏司, 西井 修(現 帝京大学溝口病院), 竹内 亨, 八杉利治, 堀江弘二, 根井朝美, 矢野 哲, 堤 治, 武谷雄二

《Massachusetts General Hospital, Reproductive Endocrine Unit》

Alan Schneyer, Yisrael Sidis, Corrine Welt, William F. Crowley Jr.

《Brigham & Women's Hospital》

Janis Fox

#### 研究協力者(敬称略)

大井なぎさ, 阿部奈穂

#### 文 献

1. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191
2. Lambert-Messerlian GM, et al. Relatively low levels of dimeric inhibin circulate in men and women with polycystic ovarian syndrome using a specific two-site enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 45-50
3. Pigny P, et al. Serum levels of inhibins are differentially altered in patients with polycystic ovary syndrome: effects of being overweight and relevance to hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2000; 73: 972-977

4. Norman RJ, et al. Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 668-672
5. Yamoto M, Minami S, Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin subunits in polycystic ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 859-862
6. Roberts VJ, et al. Expression of inhibin/activin system messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1434-1439
7. Jaatinen TA, et al. Expression of inhibin alpha, beta A and beta B messenger ribonucleic acids in the normal human ovary and in polycystic ovarian syndrome. *J Endocrinol* 1994; 143: 127-137
8. Cortorindt R, Smitz J, Van Steirteghem AC. In-vitro maturation, fertilization and embryo development of immature oocytes from early preantral follicles from prepuberal mice in a simplified culture system. *Hum Reprod* 1996; 11: 2656-2666
9. Fujiwara T, et al. Analysis of follicular fluid hormone concentrations and granulosa cell mRNA levels for the inhibin-activin-follistatin system: relation to oocyte and embryo characteristics. *Fertil Steril* 2000; 74: 348-355
10. Schneyer A, Fujiwara T, et al. Dynamic changes in the intrafollicular inhibin/activin/follistatin axis during human follicular development: relationship to circulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3319-3330
11. Welt CK, et al. Follicular arrest in polycystic ovary syndrome is associated with deficient inhibin A and B biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5582-5587

12. Fujiwara T, et al. Dynamics of inhibin subunit and follistatin mRNA during development of normal and polycystic ovary syndrome follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4206—4215
13. Sidis Y, Fujiwara T, et al. Characterization of inhibin/activin subunit, activin receptor, and follistatin messenger ribonucleic acid in human and mouse oocytes: evidence for activin's paracrine signaling from granulosa cells to oocytes. *Biol Reprod* 1994; 59: 807—812
14. Magoffin DA, Jakimiuk AJ. Inhibin A, inhibin B and activin A concentrations in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 2693—2698
15. Lambert-Messerlian G, et al. Characterization of intrafollicular steroid hormones, inhibin, and follistatin in women with and without polycystic ovarian syndrome following gonadotropin hyperstimulation. *Biol Reprod* 1997; 57: 1211—1216
16. Erickson GF, et al. Follistatin concentrations in follicular fluid of normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1995; 10: 2120—2124
17. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003; 80: 1315—1324
18. Gotlieb WH, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 718—725
19. Kaku T, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Letters* 2001; 167: 39—48
20. Wang CB, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2192—2198
21. Kim YB, et al. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997; 79: 320—327
22. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 434—440

### Abstract

PCOS has several clinical features, of which is the ovulatory disorder. The pathophysiology of the follicular growth arrest has not been well elucidated. We focused on inhibin-activin-follistatin system, which are members of TGF- $\beta$  growth and differentiation superfamily. Those substances were known to be synthesized and secreted in the ovarian follicle, being local regulators of the follicular growth. We found that there was optimal range in the amount of inhibin  $\alpha$  mRNA to accomplish normal oocyte maturation and embryogenesis after fertilization. It was also shown that the amount of both inhibin A in the follicular fluid and inhibin  $\alpha$  mRNA in the granulosa cells increased in accordance with the follicle size. In addition the amount of inhibin A and B as well as inhibin  $\alpha$  and  $\beta$  mRNA significantly decreased in the PCOS follicles compared to those in normal cycling women of the same size. Furthermore it was suggested inhibin A had stimulatory effects on follicular development using mouse single follicle culture system. Taken together it can be concluded that inhibin plays an important role in the pathophysiology of the follicular growth arrest in PCOS.

Another clinical issue is atypical endometrial hyperplasia (AEMH) or endometrial cancer (EC), which were caused by 'unopposed estrogen' condition of PCOS. We conducted conservative therapy to these diseases of the patients under forty years old who were eager to have children. In total 12 cases of AEMH and 17 cases of EC (stage Ia, G1) were recruited in the study. In AEMH cases 11 responded to the treatment and eight had conceived, of which five patients delivered. In EC cases 14 responded to the treatment and six had conceived, of which four patients delivered. Four case in AEMH and three cases in EC had relapsed. The precise analysis revealed that the mean of the endometrial thickness was larger in the pregnant group than in non-pregnant group. In addition it was also larger in pregnant cycle than in non-pregnant cycle within the pregnant group. This treatment seems to have clinical significance, though there is room to be improved in terms of the methods of both primary therapy and infertility treatment.