

## 子宮内膜遺伝子発現検査

### Point

- ① 子宮内膜の遺伝子発現を調べる方法として、不妊治療の病院・クリニックでは子宮内膜受容能検査(ERA)が行われています。
- ② 子宮内膜受容能検査で受精卵が着床できるタイミングを判定し、個別に胚移植(\*1)のタイミングを調整します。
- ③ 子宮内膜受容能検査は、良好な胚を移植しても妊娠に至らなかった反復着床不全(RIF)の人を対象として行われることが多く、胚移植のタイミングを調整することで妊娠率が向上するという報告があります。
- ④ 効果が期待できる検査対象者についてはまだ一定の見解がなく、新たな研究成果の発表が待たれています。
- ⑤ 東京大学の研究により、遺伝子の構造を変えずに遺伝子発現の制御に関わる物質の存在が確認され、子宮内膜の胚受容能(\*2)にかかわる可能性が示唆されています。
- ⑥ 「白血病阻止因子(LIF)」というタンパク質の一種が、着床する時期の子宮頸部において多く現れることがわかりました。

### 「遺伝子発現」とは？

私たちの体のすべての細胞内には遺伝情報を司る「核」があり、核の中には鎖状の「DNA(デオキシリボ核酸)」があります。DNAは細胞を作る設計図のようなもので、それを転写して「RNA(リボ核酸)」ができ、細胞として機能するために必要なタンパク質が作られます。この一連の過程を「遺伝子発現」といいます。

DNAは全身で共通ですが、「遺伝子発現」のパターンは臓器ごとに異なります。各臓器の細胞はそれぞれ異なる機能をもち、子宮内膜の細胞の遺伝子には子宮内膜に固有の機能があります。

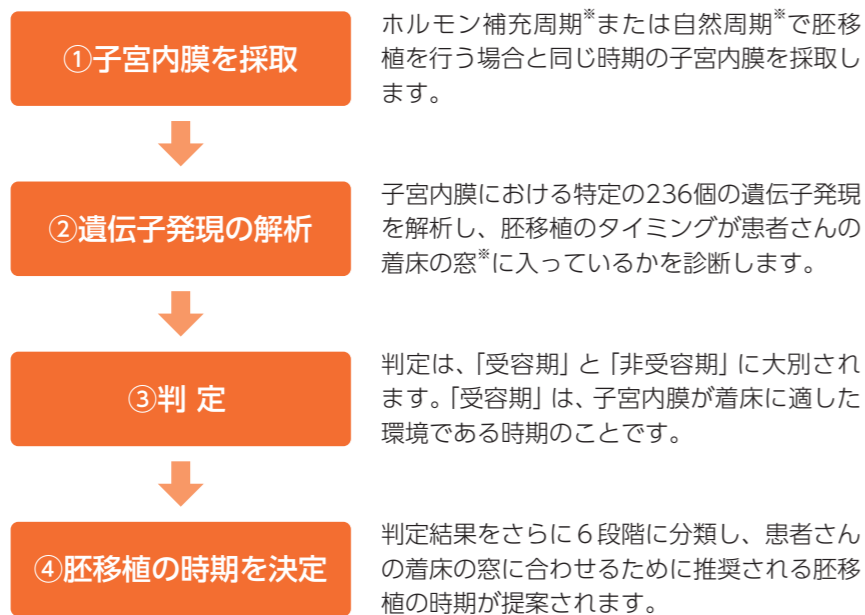
### 子宮内膜受容能検査(ERA)とは

不妊治療においては、子宮内膜の細胞のRNAを解析して遺伝子発現を調べる「子宮内膜受容能検査(ERA = Endometrial Receptivity Analysis)」という検査があります。この検査で、子宮内膜は胚が着床できる環境か、また胚受容能がある期間に適切に胚移植されているか、を診断します。

この検査の対象は、主に、過去に質が高いと判断をうけた良好胚を移植したにもかかわらず、着床が成立せず妊娠に至らなかった反復着床不全(RIF)の不妊症患者さんを対象として行われています。

子宮内膜受容能検査(ERA)は次ページの手順で行い、検査結果に応じて、ホルモン補充を行う手順や自然周期での胚移植時間などを個別に調整し、胚移植を行います。

### 〈子宮内膜受容能検査 (ERA) の流れ〉



#### ※ホルモン補充周期

ホルモン剤（エストロジオールとプロゲステロン）を使用し、着床時期に向けて、人工的に子宮内膜の環境を整える周期のこと。

#### ※自然周期

自然な月経周期。排卵を促す薬を注射する場合があります。

#### ※着床の窓

子宮内膜が着床に適した環境にある期間。

### 反復着床不全 (RIF) の人への対応

前述のように、子宮内膜受容能検査 (ERA) の結果に応じて、個々の患者さんの「着床の窓」に合わせて胚移植のタイミングを調整します。この方法を「個別化胚移植 (pET: Personalized Embryo Transfer)」といい、2013年から、その有効性を評価する研究が報告されるようになってきています<sup>1-4)</sup>。

反復着床不全 (RIF) の患者さんで、子宮内膜受容能検査 (ERA) の判定が「非受容期」だった人に対して pET を行ったところ、約半数が妊娠に至ったという研究<sup>1)</sup>があります。

また、別の研究<sup>2)</sup>でも、反復着床不全の患者さんで「非受容期」だった人に個別化胚移植 (pET) を行ったところ、58.3%の人が妊娠したという結果でした。

これらの結果から、「着床の窓」のズレが反復着床不全 (RIF) の原因になっている場合、個別に着床の窓を調整する個別化胚移植 (pET) を行うことにより妊娠しやすくなる可能性が示唆されています。

### 子宮内膜受容能検査 (ERA) や個別化胚移植 (pET) の有効性

2020年、世界各国の16施設が参加した研究<sup>5)</sup>が報告されました。その研究では、反復着床不全 (RIF) でない人に対して、子宮内膜受容能検査 (ERA) や個別化胚移植 (pET) を行うと、少ない胚移植の回数で妊娠できる可能性や、累積妊娠成績が改善する可能性があるというものでした。

一方、「子宮内膜受容能検査 (ERA) や個別化胚移植 (pET) により妊娠率が向上するという証明はできない」、と疑問を投げかける別の報告<sup>6)</sup>もあります。

現時点においては、子宮内膜受容能検査 (ERA) や個別化胚移植 (pET) により妊娠までの期間短縮や妊娠率の向上が得られるかについて、まだ一定の見解がなく、新たな質の高い研究成果の発表が待たれています。

### 反復着床不全 (RIF) の人への遺伝子発現解析

東京大学医学部附属病院では、反復着床不全 (RIF) の患者さんを対象として、着床外来を開設しています。

また、着床時期の子宮内膜から採取した組織診の検体の一部を使用し、解析可能なすべてのRNAについて発現量を解析する研究を行っています。これまでの解析結果で、その後の妊娠成績に関わる遺伝子の中に、エピジェネティック (\*3) な遺伝子発現制御に関わるものが含まれていることがわかりました。

この解析結果をもとに、新たな胚受容能の診断ツールの開発へ向けた、今後のさらなる検討が待たれています。

### 白血病阻止因子 (LIF) 発現についての研究

以前より、着床する時期の子宮内膜では、「白血病阻止因子 (LIF = Leukemia Inhibitory Factor)」という、免疫などに関わるタンパク質の一種が増加すること、また、不妊症の女性の子宮内膜では、白血病阻止因子 (LIF) が少ないことがわかっていました。

しかし、子宮内膜の胚受容能を診断する子宮内膜組織検査は、体への負担が大きいため胚移植を行う周期には行うことができません。

東京大学医学部附属病院の研究<sup>7)</sup>で、着床時期の子宮頸部において、白血病阻止因子 (LIF) が多く現れることが明らかになりました。この研究により、子宮頸部での白血病阻止因子 (LIF) の発現上昇を調べれば、子宮内膜組織検査の代替の指標となる可能性が示されました。診療現場での導入に向けて、今後のさらなる研究成果が待たれています。

## 用語解説

### \*1:胚移植

体外受精後に培養した受精卵(胚)を、カテーテルを通して子宮内に移植すること。

### \*2:胚受容能

子宮内膜の状態が、受精卵(胚)が着床できる環境にあること。着床能とも。

### \*3:エピジェネティック

遺伝子そのものは変えずに、遺伝子の発現を調節すること。

## 【参考文献】

- 1) Ruiz-Alonso M, et al.: The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 100: 818-824, 2013. PMID: 23756099
- 2) Tan J, et al.: The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet.* 35: 683-692, 2018. PMID: 29327111
- 3) Neves AR, et al.: What is the clinical impact of the endometrial receptivity array in PGT-A and oocyte donation cycles? *J Assist Reprod Genet.* 36: 1901-1908, 2019. PMID: 31352621
- 4) Bassil R, et al.: Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? *J Assist Reprod Genet.* 35: 1301-1305, 2018. PMID: 29737471
- 5) Simón C, et al.: A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF. *Reprod Biomed Online.* 41: 402-415, 2020. PMID: 32723696
- 6) Riestenberg C, et al.: Routine endometrial receptivity array in first embryo transfer cycles does not improve live birth rate. *Fertil Steril.* 115:1001-1006, 2021. PMID: 33461752
- 7) Fukui Y, et al.: Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix. *Reprod Sci.* 2021. doi: 10.1007/s43032-021-00816-8, Epub ahead of print. PMID: 34859388