

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

分担課題： 不育症におけるストレスとメンタルヘルスについての基礎研究と臨床研究

研究分担者 丸山哲夫 慶應義塾大学産婦人科学専任講師

研究要旨

本分担者は、本年度において、【1】不育症例に対する精神的ストレスの評価と精神的サポートの有用性を明らかにするため、その基盤データの収集と解析を行うとともに、【2】免疫学的異常と不育症との関連を調べるために、主として動物モデルの開発研究を行った。【1】については、不育症夫婦への質問調査を行った。その結果、女性は男性より、抑うつ傾向が高く、より強い不安とストレスを感じていることが明らかになった。不育症診療の負担が夫婦のメンタルヘルスに負に影響を及ぼすことと、専門的精神的サポートの援助希求が少なくないことから、メンタルヘルスカケアが可能な効率的かつ経済的な包括的不育症診療システムの必要性が示唆された。【2】については、ヒト子宮組織を有するヒト化マウスの作成を通じて、流産モデルへの応用を目指している。

A. 研究目的

【1】不育症例に対する精神的ストレスの評価と精神的サポートの有用性を明らかにするため、まず不育症患者の精神的ストレスの実態を把握することを本研究の目的とした。

【2】免疫学的異常と不育症との関連を調べるために、流産モデルになり得る、ヒト子宮組織を有するヒト化マウスを作成することを目的とした。

B. 研究方法

【1】対象と方法： 2007年4月から2008年8月までに当院不育症外来を初回受診した同意が得られた150組の夫婦を対象にした。患者の背景、個人・社会・夫婦間のそれぞれに及ぼす不育症のストレスに関する質問と、うつについてはBeck's Depression Index [BDI]、不安についてはState-Trait Anxiety Inventory [STAI-JYZ]の二つの質問紙に回答を求めた。

【2】手術検体より得られたヒト子宮組織を機械的酵素的処理により細胞を分散させ重度免疫不全マウスに移植した。移植したマウスにはホルモン投与あるいは妊娠させてその環境下で移植細胞がどのような組織を構築し機能するかを調べた。

(倫理面への配慮)

本研究の【1】および【2】とも慶應義塾大学倫理委員会の承認を既に得ている。

C. 研究結果

【1】男女合わせて198名から回答を得たが(回答率66%)、夫婦双方より回答が得られた77組を以下に解析した。平均年齢は男性36.5歳、女性35.4歳であった。平均流産回数2.7回、14組は過去に生児を得ており、7組が死産を経験している。不育症が及ぼす夫婦間へのストレスについては男女差がないものの、個人のストレス( $p < 0.001$ )および社会におけるストレス( $p < 0.001$ )に加えて、BDI ( $p < 0.001$ )ならびにSTAI(状態不安、特性不安ともに) ( $p < 0.01$ )はいずれも女性で有意に高かった。さらに、抑うつ傾向のある女性( $BDI > 14$ )は33人(42.9%)にみられる一方、男性では11人(14.3%)であった。

男女とも、既往流産回数、死産歴、学歴、年収および共働きの各因子は、不育症のストレス、BDIおよびSTAIに影響は及ぼさなかった。

一方、影響を及ぼしたのものとしては、男では、1) 35歳以下の場合にはより強い状態不安を有し、2) 3年以上の結婚期間がある場合にはより強い社会におけるストレスを感じ、3) 不妊・不育治療を2年以上受けた場合にはより強い夫婦間と社会におけるストレスを感じ、4) 総額で50万円以上の不妊・不育治療費を要した場合にはより強い個人・夫婦間・社会におけるストレスを感じていた。

女性において影響を及ぼしたのものとしては、1) 見がない場合にはより強い特性不

安を抱き、2) 500 万円以下の年収の場合には社会におけるストレスを感じ、3) 不妊・不育治療を2年以上あるいは2カ所以上の施設で受けた場合には夫婦間へのストレスを抱き、4) 総額で50万円以上の不妊・不育治療費を要した場合にはより強い社会におけるストレスを感じていた。

精神的な問題について専門機関への相談を一度でも考えた男性は30人(39%)である一方、女性では52人(67.5%)に上った。

【2】マウス腎被膜下に移植すると、正常内膜類似のヒト組織が構築し、かつホルモン依存性に構造的機能的変化を起こした。マウス子宮にヒト子宮筋幹細胞を移植するとヒト子宮筋組織が生成した。

#### D. 考察

【1】不育症夫婦において、女性は男性に比べて、抑うつ傾向が高く、より強い不安とストレスを感じていることが明らかになった。また、不妊・不育治療に要する期間や費用が、夫婦双方のメンタルヘルスに負に影響を及ぼすこと、さらに、その解決を専門施設に望む夫婦が少ないことから、メンタルヘルスケアが可能な効率的かつ経済的な包括的不育症診療システムを構築する必要性が本研究により示された。

【2】本研究で開発されたモデルマウスは、流産モデルなどへの応用に際しては検討・改良すべき点が多々ある。

#### E. 結論

基礎ならびに臨床研究の基盤データに裏付けされた、メンタルヘルスケアが可能な効率的・経済的・科学的な包括的不育症診療システムを構築することが必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., Takeshita T., Saito S: Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *Journal of Human Genetics*. 53(7):622-628, 2008.

- 2) Maruyama T., Yoshimura Y.: Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium. *Endocrine Journal*. 55(5):795-810, 2008.
- 3) Nagashima T., Maruyama T., Uchida H., Kajitani T., Arase T., Ono M., Oda H., Kagami M., Masuda H., Nishikawa S., Asada H., Yoshimura Y.: Activation of SRC kinase and phosphorylation of STAT5 are required for decidual trans-formation of human endometrial stromal cells. *Endocrinology*. 149(3):1227-1234, 2008.
- 4) Maruyama T., Yoshimura Y., Masuda H., Okano J. H., Matsuzaki Y.: In vivo Imaging in Humanized Mice. *Current Topics In Microbiology and Immunology. Humanized Mice*. 179-196, 2008.
- 5) Ohta K., Maruyama T., Uchida H., Ono M., Nagashima T., Arase T., Kajitani T., Oda H., Morita M., Yoshimura Y.: Glycodelin blocks progression to S phase and inhibits cell growth: a possible progesterone-induced regulator for endometrial epithelial cell growth. *Molecular Human Reproduction*. 14(1):17-22, 2008.
- 6) Ozawa N., Maruyama T., Nagashima T., Ono M., Arase T., Ishimoto H., Yoshimura Y.: Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss. *Fertil. Steril*. 90(4):1301-1304, 2008.
- 7) 丸山哲夫, 吉村泰典: E. 婦人科疾患の診断・治療・管理 3. 内分泌疾患多嚢胞性卵巣症候群. *日本産科婦人科学会雑誌*. 60(11):477-484, 2008.
- 8) 丸山哲夫, 小野政徳, 吉村泰典: ハイボキシア生物学- 酸素代謝からみる生命現象の方程式 胎盤形成と酸素分圧. *医学のあゆみ*. 225(13):1323-1326, 2008.

- 9) 丸山哲夫, 小田英之, 西川明花, 各務真紀, 内田浩, 吉村泰典: 特集 思春期の諸問題 1. 排卵障害. 産科と婦人科. 75(5):529-536, 2008.
  - 10) 内田浩, 荒瀬透, 小野政徳, 各務真紀, 小田英之, 西川明花, 丸山哲夫, 吉村泰典: 月経異常を伴う内分泌疾患. 産婦人科治療別冊. 96(2):163-168, 2008.
  - 11) 丸山哲夫, 西川明花, 小田英之, 荒瀬透, 小野政徳, 各務真紀, 内田浩, 吉村泰典: I. 生殖内分泌・不妊 2. 無月経. 産科と婦人科増刊号. 75:8-14, 2008.
  - 12) 丸山哲夫, 長島隆, 梶谷宇, 内田浩, 吉村泰典: 子宮内膜脱落膜化の機序の解明-チロシンキナーゼ SRC の役割と意義-産婦人科の実際. 57(2):193-198, 2008.
2. 学会発表
- 1) Kagami M., Maruyama T., Kozumi T., Arase T., Uchida H., Yoshimura Y.: Psychosocial stress and mental health status of Japanese couples with a history of repeated pregnancy loss. 64th ASRM 2008 Annual Meeting. November 8-12, 2008. San Francisco, USA.
  - 2) 荒瀬透, 丸山哲夫, 内田浩, 梶谷宇, 西川明花, 小田英之, 各務真紀, 浅田弘法, 吉村泰典: 子宮内膜における P2RY14 を介した新たな粘膜防御機構. 第 23 回日本生殖免疫学会. 2008 年 12 月 6 日-7 日. 富山. [学会賞受賞]
  - 3) 杉浦真弓, 川口里恵, 丸山哲夫, 小澤伸晃, 杉俊隆, 竹下俊行, 齋藤滋: 染色体転座をもつ反復流産患者の生児獲得率に関する多施設共同研究. 第 53 回日本生殖医学会. 2008 年 10 月 23 日-24 日. 神戸.
  - 4) 西川明花, 丸山哲夫, 小田英之, 各務真紀, 荒瀬透, 小野政徳, 長島隆, 内田浩, 吉村泰典: Chemical abortion の既往を有する反復流産患者の病院および妊娠転帰に関する検討. 第 53 回日本生殖医学会. 2008 年 10 月 23 日-24 日. 神戸.

- 5) 各務真紀, 丸山哲夫, 西川明花, 小田英之, 小野政徳, 荒瀬透, 長島隆, 内田浩, 吉村泰典, 小泉智恵, 小澤伸晃: 不育症夫婦のストレスとメンタルヘルス; その実体と男女間の差について. 第 53 回日本生殖医学会. 2008 年 10 月 23 日-24 日. 神戸.
- 6) 杉浦真弓, 青木耕治, 藤井知行, 藤田富雄, 川口里恵, 丸山哲夫, 小澤伸晃, 杉俊隆, 竹下俊行, 齋藤滋: 染色体転座をもつ反復流産患者の次回生児獲得率-多施設共同研究. 第 53 回日本人類遺伝学会. 2008 年 9 月 27 日-30 日. 横浜.
- 7) 内田浩, 丸山哲夫, 荒瀬透, 小野政徳, 各務真紀, 小田英之, 西川明花, 梶谷宇, 浅田弘法, 青木大輔, 吉村泰典: ヒト着床モデルにおける epithelial-to-mesenchymal transition-N-cadherin の時期特異的機能関与一. 第 60 回日本産婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 8) 荒瀬透, 丸山哲夫, 内田浩, 梶谷宇, 小野政徳, 小田英之, 西川明花, 各務真紀, 浅田弘法, 青木大輔, 吉村泰典: ヒト雌性生殖器官における新しい感染防御システム-G 蛋白共役型受容体 P2Y14 とそのリガンド UDP-glucose-. 第 60 回日本産科婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 9) 小田英之, 丸山哲夫, 西川明花, 各務真紀, 小野政徳, 荒瀬透, 内田浩, 青木大輔, 吉村泰典: クロミフェン抵抗性に関する諸因子の検討. 第 60 回日本産婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Maruyama T., Yoshimura Y., Masuda H., Okano. J. H., Maruyama T., Yoshimura Y., Okano H., Matsuzaki Y.	In vivo Imaging in Humanized Mice. Current Topics in Microbiology and Immunology.	T. Nomura	Humanized Mice. Current Topics in Microbiology and immunology.	Springer-Verlag, Berlin	Hidelberg	2008	179-196

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., Takeshita T., Saito S.	Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement.	Journal of Human Genetics	53 (7)	622-628	2008
Maruyama T., Yoshimura Y.	Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium.	Endocrine Journal	55 (5)	795-810	2008
Nagashima T., Maruyama T., Uchida H., Kajitani T., Arase T., Ono M., Oda H., Kagami M., Masuda H., Nishikawa S., Asada H., Yoshimura Y.	Activation of SRC kinase and phosphorylation of STAT5 are required for decidual transformation of human endometrial stromal cells.	Endocrinology	149 (3)	1227-1234	2008
Ohta K., Maruyama T., Uchida H., Ono M., Nagashima T., Arase T., Kajitani T., Oda H., Morita M., Yoshimura Y.	Glycodelin blocks progression to S phase and inhibits cell growth a possible progesterone-induced regulator for endometrial epithelial cell growth.	Molecular Human Reproduction	14 (1)	17-22	2008

Ozawa N., Maruyama T., Nagashima T., Ono M., Arase T., Ishimoto H., Yoshimura Y.	Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss.	Fertil. Steril.	90(4)	1301-1304	2008
丸山哲夫, 吉村泰典	E. 婦人科疾患の診断・治療・管理 3. 内分泌疾患 多嚢胞性卵巣症候群	日本産科婦人科学会雑誌	60(11)	477-484	2008
丸山哲夫, 小野政徳, 吉村泰典	ハイポキシア生物学-酸素代謝からみる生命現象の方程式. 胎盤形成と酸素分圧	医学のあゆみ	225(13)	1323-1326	2008
丸山哲夫, 小田英之, 西川明花, 各務真紀, 内田 浩, 吉村泰典	特集 思春期の諸問題 1. 排卵障害	産科と婦人科	75(5)	529-536	2008
内田 浩, 荒瀬 透, 小野政徳, 各務真紀, 小田英之, 西川明花, 丸山哲夫, 吉村泰典	月経異常を伴う 内分泌疾患	産婦人科治療 別冊	96(2)	163-168	2008
丸山哲夫, 西川明花, 小田英之, 荒瀬 透, 小野政徳, 各務真紀, 内田 浩, 吉村泰典	I. 生殖内分泌・不妊 2. 無月経	産科と婦人科 増刊号	75	8-14	2008
丸山哲夫, 長島 隆, 梶谷 宇, 内田 浩, 吉村泰典	子宮内膜脱落膜化の機序の解明-チロシンキナーゼSRCの役割と意義-	産婦人科の実際	57(2)	193-198	2008