PCOS 治療における卵巣メカノバイオロジーの展開

順天堂大学大学院 医学研究科 産婦人科学講座
助教　佐藤　可野

Keywords:PolycysticOvarySyndrome,Mechanotransduction,Laparoscopic Ovarian Drilling,Hippo signaling pathway

1. 研究背景と既存知見

1.1 多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の病態生理

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）は、生殖年齢女性の約 5～10%に見られる複雑な内分泌・代謝疾患であり、排卵障害、多嚢胞状卵巣、過剰な男性ホルモン（アンドロゲン）症状を特徴とする。病態は視床下部-下垂体-卵巣（HPO）軸の異常に始まり、視床下部での GnRH 分泌リズム亢進により、下垂体からの LH 分泌が FSH より優位となり、LH/FSH 比が上昇する。これにより卵巣の顆粒膜細胞や莢膜細胞がアンドロゲンを過剰産生し、卵胞成熟が阻害される。一方、インスリン抵抗性による高インスリン血症も卵巣でのアンドロゲン過剰産生を促進し、さらに肝臓での SHBG（性ホルモン結合グロブリン）減少を介して遊離アンドロゲン濃度を増加させる。これらが排卵障害や多嚢胞化の主要因と考えられている。加えて、卵巣内では慢性炎症や酸化ストレス、線維化関連因子（TGF-β、CTGF）の上昇により局所環境が悪化することで、正常な卵胞発育を妨げることも報告されている。さらに遺伝的素因も関与し、多くの関連遺伝子変異がインスリンシグナルやホルモン合成に影響を及ぼすとされる。これらの複合的な機序が相互作用して、無排卵、月経不順、多毛、肥満、代謝異常といった多様な臨床症状を生じ、不妊の主要な原因となっている。

1.2 PCOS の治療法

PCOS の治療は、主に症状の改善と妊娠希望の有無に応じて、ホルモン療法、排卵誘発、生活習慣改善、さらには外科的介入を組み合わせて行われる。薬物療法では、近年は排卵誘発剤としてレトロゾールが第一選択とされ、クロミフェンよりも妊娠率や排卵誘発効果で優れることが示されている。クロミフェン抵抗性症例や難治症例には、

慎重な管理下で低用量のゴナドトロピン療法が行われ、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の予防に配慮する。メトホルミンはインスリン抵抗性を有する患者に対して代謝改善および排卵誘発の補助として用いられるが、単独では排卵誘発効果は限定的である。

一方、外科的治療としては、クロミフェン抵抗性の重症例に対し腹腔鏡下卵巣多孔術（LOD）が選択肢となっており、この手技により自然排卵が再開し、薬物療法への感受性も向上することが報告されている。さらに、体外受精（IVF）は薬物療法で排卵が改善しない場合や不妊治療の最終段階として用いられるが、PCOS 患者は OHSS 発症の高リスク群であるため、GnRH アゴニストトリガーや胚凍結移植などの予防策が推奨されている。このように OHSS 予防の重要性は治療指針においても強調されている。

1.3 腹腔鏡下卵巣多孔術（LOD）の臨床効果と従来の作用機序仮説

PCOS 患者に対する外科的治療の歴史は、1935 年の Stein と Leventhal が卵巣楔状切除術（ovarian wedge resection）を報告したことに始まる(1)。この主義は開腹手術により卵巣組織を切除するもので、術後には月経周期の正常化と妊娠成功という顕著な効果が報告された。1960 年代まで、クロミフェン導入以前の PCOS 不妊患者に対する唯一の有効な治療法であり、妊娠率は約 60%と良好な成績を示していた。しかしながら、開腹手術による侵襲が大きく、術後ほぼ全例で骨盤内癒着が形成され、内分泌学的な不妊が機械的な不妊（卵管や卵巣周囲の癒着）へと転換してしまう深刻な問題があった(2)。癒着による卵管閉塞や卵巣へのアクセス障害は、かえって妊孕性を低下させる結果となった。このため、1960 年代にクロミフェンなどの経口排卵誘発剤が導入されると、楔状切除術は徐々に用いられなくなった。

1984 年、Gjonnæss は腹腔鏡下で電気凝固を用いて卵巣表面に複数の穿孔を作成する新しい外科的アプローチを報告した(3)。この腹腔鏡下卵巣多孔術（Laparoscopic Ovarian Drilling: LOD）は、楔状切除術の有効性を維持しつつ、開腹手術による侵襲と癒着形成のリスクを最小限に抑えることを目的として開発された。腹腔鏡という低侵襲アプローチにより、術後癒着は楔状切除術と比較して著しく減少した。また、電気凝固やレーザーといった熱エネルギーを用いる技術が採用されたのは、腹腔鏡下で卵巣組織に穿孔を作成する際に、出血を制御しながら確実に組織に介入できる実用的な手段であった

ためと考えられる。LOD 施行後の自然排卵回復率は約 80%、妊娠率は 50～70%と報告されており(4)、治療効果の有効性が示されている。特にクロミフェン抵抗性患者では、LOD 施行後に排卵誘発剤への感受性が改善し、ゴナドトロピン治療の必要性が減少することが複数の研究で示されている(5,6)。

一方で、LOD の作用機序については完全には解明されておらず、これまでいくつかの仮説が提唱されてきた。最も広く受け入れられている仮説は、卵巣間質、特にアンドロゲンを産生する莢膜細胞の破壊により局所および全身のアンドロゲン濃度が低下するというものである(7)。実際、LOD 施行後には血清テストステロン値の有意な低下に加えて、LH 値の低下および LH/FSH 比の正常化が観察されている(8,9)。このホルモン環境の改善により、正常な卵胞発育が再開されると考えられている。

その他には、LOD による卵巣内の局所環境の変化も作用機序の一つとして提唱されている。卵巣間質の血流改善(10)や、インヒビン B やアンチミュラー管ホルモン(AMH)などの局所調節因子の減少が報告されている(5)。特に AMH 濃度の低下は、それまで発育を抑制されていた卵胞の成熟過程再開を可能にすると考えられている。これらの複合的な変化が卵胞発育に適した微小環境を形成し、治療効果に寄与していると示唆される。

2. メカノバイオロジーに基づく新たな理解

2.1 メカノバイオロジーに基づく卵胞発育制御機構

卵胞発育は女性生殖機能の重要な過程であり、原始卵胞から成熟卵胞へ段階的に発育する過程はホルモン調節だけでなく、物理的・機械的環境の影響も受けることが、近年のメカノバイオロジー研究により明らかとなっている(11,12)。卵巣間質の細胞構成や組織の剛性、細胞間接着力、細胞外マトリックスの力学的性質などが卵胞の成熟を促進または抑制することが報告されている(13)。我々の研究グループは、卵巣皮質の断片化による物理的刺激が、卵胞内顆粒膜細胞の細胞骨格アクチンの重合化を誘導し、その結果 Hippo シグナル経路が抑制されることを明らかにした(2)。具体的には、物理的刺激により細胞内のアクチン重合が促進され、Hippo シグナル経路の中核転写共役因子である YAP（Yes-associated protein）が細胞質から核内に移行する。核内に移行した YAP は、TEAD ファミリー転写因子と複合体を形成し、CCN 成長因子ファミリー（CCN1, CCN2 等）の転

写を活性化する（図１）。この結果、細胞増殖シグナルを活性化し、停滞していた 2 次卵胞の発育を再開させる。

これまで臨床においても、体外受精治療時の採卵操作で卵巣に多数回の針刺入を行った後、従来の薬物療法に抵抗性であった患者において自然排卵が回復する現象が報告されている(15)。この知見は、単純な針刺入という物理的刺激だけでも治療効果が得られることを示しており、我々が解明した物理的刺激によるメカノトランスダクション機序が、LOD の作用機序の一つとして関与している可能性が示唆される。

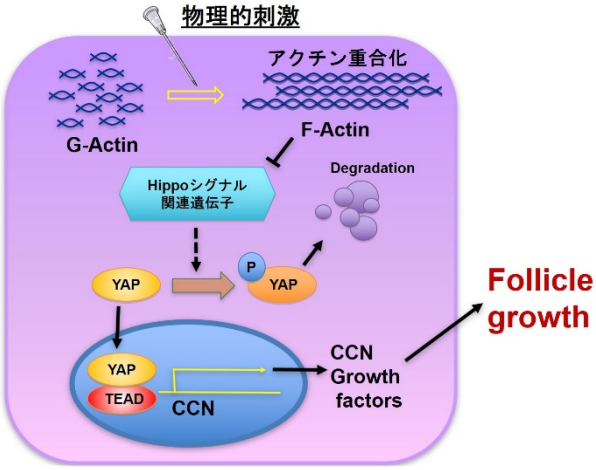

図 1　物理的刺激による卵胞発育

2.2 LOD の作用機序の再解釈

我々の研究により明らかになった卵巣皮質の物理的刺激によるメカノトランスダクション機序は、LOD の作用機序を考察する上で新たな視点を提供する。従来、LOD の治療効果は主に卵胞構造の破壊とそれに伴うホルモン環境の変化によって説明されてきた。しかし、治療効果をもたらしているのが卵胞構造の破壊によるものか、それとも物理的刺激によるものかという問いは、明確には解決されていない。この問いを考える上で重要な観察事実として、体外受精における採卵操作時の針刺入に関する報告が挙げられる。採卵針の刺入は卵胞構造を大規模に破壊する操作ではないにもかかわらず、その後に排卵障害の改善が認められたという臨床報告が存在する。この事実は、治療効果において卵胞構造破壊以外の要因が関与している可能性を示唆している。

我々が解明したメカノトランスダクション機序は、「物理的刺激→アクチン重合→Hippo 経路抑制→YAP 核移行→CCN 成長因子活性化→卵胞発育」という分子カスケードである。LOD においても、電気凝固やレーザー照射による穿孔の過程で卵巣皮質に機械的な力が加わることは確実であり、この物理的刺激が同様のメカノトランスダクション経路を活性化している可能性が考えられる。我々の研究で示された作用機序が実際に LOD の治療効果に寄与しているかどうかは今後の検証が必要である。しかし、少なくとも物理的刺激が卵胞

発育を促進しうるという我々の実験的知見は、LOD の作用機序において従来重視されてきた卵胞破壊やホルモン環境の変化に加え、物理的刺激そのものの役割を検討する新たな価値を有することを示唆している。

3. 既存治療法の限界と新規アプローチの必要性

3.1 薬物療法の限界

PCOS 患者に対する薬物療法は、排卵誘発剤を中心に発展してきた。近年では、排卵誘発剤としてレトロゾールが第一選択とされ、クロミフェンよりも妊娠率や排卵誘発効果で優れることが報告されている(16)。一方、排卵誘発剤で効果が得られない場合には、慎重な管理下で低用量ゴナドトロピン療法が適用され、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の予防に配慮する。

しかし、これらの薬物療法にはいくつかの限界が存在する。レトロゾールやクロミフェンなどの経口排卵誘発剤に反応しない症例ではゴナドトロピン療法への移行が検討されるが、PCOS 患者は OHSS の高リスク群であり、重篤な合併症を伴う危険性がある(17)。OHSS は血管透過性亢進により腹水、胸水、血栓症などの合併症を引き起こし、重篤化すると致命的となりうる。また、ゴナドトロピン療法では多胎妊娠のリスクも増大し、母体および胎児の合併症リスクを高める(17)。さらに、経口排卵誘発剤に反応しない抵抗性患者も少なくない(18, 19)。このような薬物療法の限界や安全性の懸念があるため、外科的治療である LOD が治療選択肢として位置づけられている。

3.2 LOD の限界

LOD は薬物療法抵抗性患者に対する有効な治療選択肢であるものの、いくつかの重要な限界を有している。まず電気凝固やレーザーを用いるため、出血制御という利点はあるが、その反面、周辺組織への熱損傷は避けられず、卵巣予備能の低下や瘢痕形成、術後の癒着といった副作用を引き起こす可能性がある(20-22)。特に過度の熱損傷は卵巣機能を長期的に低下させ、将来の妊孕性に影響を及ぼす可能性が懸念される。また、穿孔の数や深さ、エネルギー量といった刺激の程度を精密に制御することが困難であり、個々の患者の卵巣特性（卵巣容積、間質の厚さ、AMH 値など）に応じた治療の最適化には依然として課題が残されている。

4. 我々の研究開発：マイクロニードルを用いた新規卵巣刺激デバイス

これらの薬物療法と LOD の限界を克服するため、我々はメカノバイオロジー研究により明らかになった知見に基づき、新規治療アプローチの開発に着手した。従来、LOD の治療効果は主にアンドロゲン産生細胞や卵胞構造の破壊に伴うホルモン環境の改善によって説明されてきたが、我々の研究により、物理的刺激そのものがメカノトランスダクションを介して卵胞発育を誘導しうることが示された。この知見は、LOD の作用機序において、従来重視されてきた組織破壊とホルモン環境の変化に加え、物理的刺激によるメカノトランスダクションの関与を示唆している。この新たな視点から、熱による組織破壊効果を維持しつつも、熱損傷という不要な副作用を最小限に抑え、物理的刺激を精密に制御できるデバイスの開発が有用であると考えた。

そこで我々は、マイクロニードルを用いた腹腔鏡下卵巣刺激デバイスを開発した（特願 2021-202217）。本デバイスは熱エネルギーを一切使用せず、マイクロニードルによる微細穿刺のみで卵巣皮質に物理的刺激を与えることが可能である。出血を最小限に抑えつつ適切な物理的刺激を与えるために、マイクロニードルを採用した。細径マイクロニードルによる穿刺は、血管損傷を最小化し、止血操作を必要としない低侵襲な処置を可能にする。これにより、現行 LOD を以下のように改善することが可能になると期待される。

第一に、熱エネルギーを使用しないことで周辺組織への熱損傷を回避し、卵巣予備能の温存が可能となる。現行 LOD では電気凝固やレーザーによる熱エネルギーにより周辺組織への損傷が生じることが懸念されている(23)。マイクロニードルによる穿刺では熱損傷を伴わないため、より低侵襲な治療が可能となる。第二に、出血が最小限に抑えられ、術後の癒着形成リスクも大幅に低減される可能性がある。マイクロニードルの微細な穿刺は、電気凝固による広範な組織損傷と比較して、局所的かつ最小限の侵襲で済むため、より低侵襲で安全な治療が可能となる。

我々はこれまでに、動物を用いた前臨床試験において、マイクロニードルによる有効性について評価した。その結果、マイクロニードル刺入により排卵数の有意な増加と、CCN2 遺伝子の発現上昇が確認された（図 2）。これらの結果は、我々が基礎研究で明らかにしたメカノトランスダクション経路が効率的に誘導されることを示している。さらに重要な点として、組織学的検査において、マイクロニードル群では卵巣組織に熱変性や壊死といった組織損傷が認められず、損傷の程度が著しく軽減されることが確認された（図 3）。細径のマイクロニードルによる穿刺は、通常の医療用針と比較して血管損傷を最小化し、止血操作を必要としない低侵襲な処置を可能にする。これは、例えば繰り返し治療が必要な場合にも、卵巣予備能への影響が少ないことが示されている。これらの結果は、メカノトランスダクションが治療効果に寄与している可能性を支持するとともに、熱損傷を回避した新規アプローチの有効性を示唆するものである。

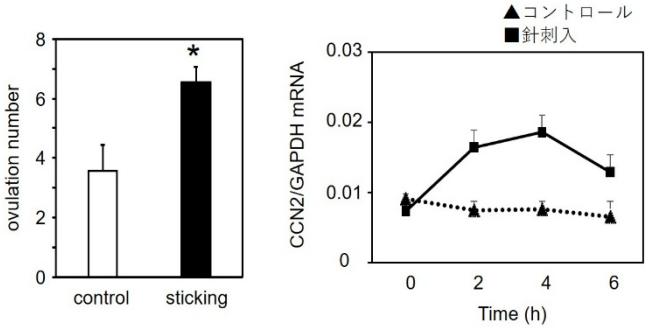

図 2　物理的刺激による有効性

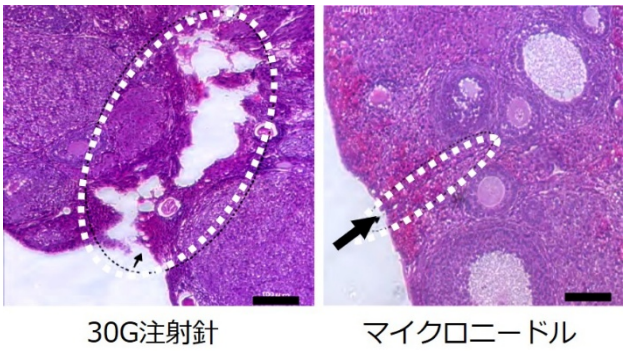

図 3　針の大きさの違いによる卵巣組織

5. 今後の展望

本研究により明らかになったメカノバイオロジーに基づく卵胞発育制御機構の理解と、それに基づくマイクロニードルデバイスの開発は、PCOS 治療における新たなパラダイムを提示する。我々の取り組みは、従来の薬物療法および LOD の限界を克服し、より安全かつ効果的な治療法を実現する可能性を有している。

さらに、メカノバイオロジー的アプローチは、PCOS 治療にとどまらず、卵巣機能不全や早発卵巣不全など他の排卵障害疾患への応用可能性も期待される。卵巣組織の物理的環境が卵胞発育に及ぼす影響の理解が深まれば、生殖医療の新たな地平が開かれるであろう。

我々が提示した「物理的刺激によるメカノトランスダクション」という新しい治療概念とマイクロニードルデバイスは、基礎研究から

臨床応用へと橋渡しする translational research の好例である。本研究の取り組みが、PCOS 患者の QOL 向上と妊孕性の改善に貢献することを期待している。

引用文献

1. Farquhar CM. The role of ovarian surgery in polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004;18(5):789-802.
2. Lunde O, Djøseland O, Grøttum P. Polycystic ovarian syndrome: a follow-up study on fertility and menstrual pattern in 149 patients 15-25 years after ovarian wedge resection. Hum Reprod. 2001;16(7):1479-85.
3. Gjönnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. Fertil Steril. 1984;41(1):20-5.
4. Mohammad SM. The effect of laparoscopic ovarian drilling in patients with anovulatory polycystic ovary syndrome and high serum levels of anti-Müllerian hormone. J Med Life. 2023;16(7):1047-9.
5. Seow KM, Chang YW, Chen KH, Juan CC, Huang CY, Lin LT, et al. Molecular Mechanisms of Laparoscopic Ovarian Drilling and Its Therapeutic Effects in Polycystic Ovary Syndrome. Int J Mol Sci. 2020;21(21).
6. Amer SA, Gopalan V, Li TC, Ledger WL, Cooke ID. Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome. Hum Reprod. 2002;17(8):2035-42.
7. Saleh AM, Khalil HS. Review of nonsurgical and surgical treatment and the role of insulin-sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(7):614-21.
8. Al-Ojaimi EH. Endocrine changes after laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovarian syndrome. Saudi Med J. 2004;25(8):1032-9.
9. Elnaggar EA, Elwan YA, Ibrahim SA, Abdalla MM. Hormonal Changes After Laparoscopic Ovarian Diathermy in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. J Obstet Gynaecol India. 2016;66(Suppl 1):528-33.
10. Elmashad AI. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Müllerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2011;95(7):2342-6, 6.e1.
11. Biswas A, Ng BH, Prabhakaran VS, Chan CJ. Squeezing the eggs to grow: The mechanobiology of mammalian folliculogenesis. Front Cell

Dev Biol. 2022;10:1038107.
12. Shah JS, Sabouni R, Cayton Vaught KC, Owen CM, Albertini DF, Segars JH. Biomechanics and mechanical signaling in the ovary: a systematic review. J Assist Reprod Genet. 2018;35(7):1135-48.
13. Chan CJ, Bevilacqua C, Prevedel R. Mechanical mapping of mammalian follicle development using Brillouin microscopy. Commun Biol. 2021;4(1):1133.
14. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(43):17474-9.
15. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, Iammarrone E, Feliciani E, Fortini D. Transvaginal ovarian drilling: a new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2001;76(4):812-6.
16. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2014;371(2):119-29.
17. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update. 2002;8(6):559-77.
18. Palomba S, Falbo A, Orio F, Jr., Russo T, Sbano F, D'Alessandro P, et al. Efficacy of laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: relationships with chronological and ovarian age. Gynecol Endocrinol. 2006;22(6):329-35.
19. Saha L, Kaur S, Saha PK. N-acetyl cysteine in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome: A review of reported outcomes. J Pharmacol Pharmacother. 2013;4(3):187-91.
20. Zakerinasab F, Behfar Q, Al Saraireh TH, Naziri M, Yaghoobpoor S, Deravi N, et al. Unilateral or Bilateral Laparoscopic Ovarian Drilling in Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-analysis of Randomized Trials. Gynecol Minim Invasive Ther. 2025;14(1):14-23.
21. Amer SA, Li TC, Ledger WL. The value of measuring anti-Mullerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy. Hum Reprod. 2009;24(11):2760-6.
22. Naether OG, Fischer R, Weise HC, Geiger-Kötzler L, Delfs T,

Rudolf K. Laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in infertile patients with polycystic ovarian disease. Fertil Steril. 1993;60(1):88-94.
23. Kandil M, Selim M. Hormonal and sonographic assessment of ovarian reserve before and after laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome. Bjog. 2005;112(10):1427-30.

PCOS 治療における卵巣メカノバイオロジーの展開

2025 年 11 月 11 日発行

公益財団法人山口内分泌疾患研究振興財団
〒105-0014　東京都港区芝 2 丁目 28 - 11
E－Mail　：office@yamaguchi-endocrine.org