

<特集「今、大きく変わりつつある不妊症治療」>

不妊症診療 ～保険適用拡大と課題～

廣 田 泰*

東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座

Infertility Treatment: Expanding Insurance Coverage and Future Challenges

Yasushi Hirota

Department of Obstetrics & Gynecology,

Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

抄 録

人工授精や生殖補助医療はこれまで自費診療で行われてきたが、厚生労働省は経済的負担の軽減を目的に2004年から特定治療支援事業を開始した。さらに2020年9月に日本政府は人工授精や生殖補助医療への保険適用拡大の方針を打ち出した。これまでなされていなかった生殖医療の標準化のために、日本生殖医学会によって生殖医療ガイドラインが作成され、2021年11月に刊行された。生殖医療ガイドラインをもとに新しい保険制度が厚生労働省によって作成され、2022年度から保険制度が開始された。一般不妊治療と生殖補助医療に対する管理料が設定され、一連の生殖補助医療の治療過程が保険診療として認められた。生殖補助医療については年齢制限や胚移植の回数制限が設けられた。オプションとして行われる治療は保険診療と併用ができる先進医療として実施されている。今後の課題として、医学的適応による配偶子凍結保存管理料の設定や、将来の保険収載へ向けた先進医療の技術のエビデンス集積などが挙げられる。

キーワード：保険適用，厚生労働省，生殖医療ガイドライン，先進医療，生殖補助医療。

Abstract

Intrauterine insemination and assisted reproductive medicine had been performed at the patient's own expense for a long time. The Ministry of Health, Labor and Welfare launched a special treatment support project in 2004 with the aim of reducing the economic burden. Furthermore, in September 2020, the Japanese government announced a policy to expand insurance coverage for artificial insemination and assisted reproductive technology. Since standardization of reproductive medicine had not been done in Japan, the guideline for reproductive medicine in Japan was created by the Japan Society for Reproductive Medicine and pub-

令和5年6月26日受付 令和5年6月27日受理

*連絡先 廣田 泰 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

hirotay-gyn@h.u-tokyo.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.10.635

lished in November 2021. A new insurance system was created by the Ministry of Health, Labor and Welfare based on the guideline, and started in April 2022. Management fees were set for general infertility treatment and assisted reproductive technology, and a series of treatments for assisted reproductive technology were covered by insurance. Regarding assisted reproductive technology, age restrictions and limits on the number of embryo transfers were established. Optional treatment is carried out as advanced medical treatment that can be used in combination with insurance treatment. Future issues include setting a gamete cryopreservation management fee based on medical indications and accumulating evidence of advanced medical technology for future insurance coverage.

Key Words: Insurance coverage; the Ministry of Health, Labor and Welfare; Guideline for Reproductive Medicine in Japan; Advanced Medical Technology; Assisted Reproductive Technology.

1. 保険適用拡大前： 自由診療による生殖医療と公費助成

人工授精は19世紀末頃から日本で行われ、体外受精・胚移植は1983年に東北大学で日本初の体外受精児が誕生して以降広く行われるようになり、1998年には体外受精児が1万人超となり、2019年には6万人超となった。体外受精・胚移植、顕微授精、胚凍結、凍結融解胚移植などの生殖補助医療は、配偶者間人工授精と共にこれまで自費診療で行われてきた。21世紀に入ると、不妊治療の高額な医療費による患者負担が社会問題となった。そのため厚生労働省は不妊治療の経済的負担の軽減を図ることを目的として、生殖補助医療に要する費用一部を助成する「不妊に悩む方への特定治療支援事業」を2004年から開始した。助成額や期間、上限回数、女性の年齢制限、夫婦の所得制限、男性不妊治療への助成拡充、事実婚への助成拡充、などの改正が行われた。2013年に厚生労働省では「不妊に悩む方への特定治療支援事業等のあり方に関する検討会」が設置され、特定治療支援事業のあり方が見直され、①医療機関の指定要件、②対象範囲、③医療機関に関する情報公開、が提示され、②については、40歳未満が通算6回まで、40歳以上43歳未満が通算3回まで、43歳以上は助成対象外、という条件が設定され、2016年度から完全運用となった。2015年度には16万件を超える最大数の助成支給実績を記録したが、見

直し後は助成件数が減少傾向し、2020年度には13.5万件となった。

2. 政府主導の生殖医療の 保険適用拡大の方針

このような状況下、2020年5月29日の「少子化社会対策大綱」の閣議決定では、さらなる不妊治療の経済的負担の軽減を図るため、適応と効果が明らかな不妊治療には広く医療保険の適用を検討することとなった。厚生労働省では、不妊診療の診療実態と患者の経済的負担に関する調査研究が行われた。そして、2020年9月16日の閣議決定で、不妊治療への保険適用という菅内閣の基本方針が打ち出され、2020年12月15日の「全世代型社会保障改革の方針」の閣議決定で、2022年度からの保険適用の実施と保険適用までの公費助成の拡充の方針となった。

3. 生殖医療の標準化： 生殖医療ガイドライン作成

生殖医療は自由診療を背景に発展した医療分野であり、これまで十分なエビデンスが構築される前に新たな医療技術が実地診療に導入されてきた。その結果、診療ガイドラインの基盤となるエビデンス構築が他の医療分野と比べて遅れ、医療の標準化がなされてこなかった。政府の不妊治療への保険適用の方針決定により、標準的な生殖医療を明示する必要性が急遽発生したため、厚生労働省から日本産科婦人科学会お

よび日本生殖医学会へ、生殖医療ガイドライン作成の要請があった。この急遽の要請を受けた日本生殖医学会は、「国民・患者さんに最善の医療を提供することを第一として、生殖医療に携わるすべての方々にとって適切な指標となるような水準を目標として生殖医療ガイドラインを作成し学会としての責務を果たす」ため、日本生殖医学会理事長である東京大学の大須賀穰教授を中心として生殖医療ガイドラインを作成することとなった。生殖医療ガイドライン作成方針は、生殖補助医療（顕微授精を含む体外受精・胚移植、胚凍結・融解胚移植等）に関するエビデンスと国内の診療実態に基づいたものにする、外部評価を行ってコンセンサスを得ること、として、2020年12月に生殖医療ガイドライン作成に着手した。生殖医療ガイドラインの内容検討には厚生労働科学研究費補助金が活用された。2021年1月からガイドライン作成委員会がガイドライン原案執筆を1か月で行い、ガイドライン作成委員会・運営委員会による査読・修正ののち、2021年3～4月にガイドライン作成委員会のコンセンサス会議、日本生殖医学会員からの意見公募、日本受精着床学会・日本卵子学会・日本アンドロロジー学会・日本生殖補助医療標準化機関（JISART）からの意見公募、日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会・日本泌尿器科学会からの意見収集、生殖医療ガイドライン評価委員会の査読・評価の過程を経て適宜ガイドライン案の修正を行った。2021年5月に初稿を入稿し、日本生殖医学会編、日本産科婦人科学会後援、日本泌尿器科学会後援にて「生殖医療ガイドライン」が完成し、2021年11月に刊行した¹⁾。驚くべきことに、実質的なガイドライン内容作成はたった7か月で完遂したことになる。

生殖医療ガイドラインの特徴は下記の8点である¹⁾。

- ① 40項目のClinical Question (CQ) を設定、各CQに対しAnswer (A) を明示。
- ② 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020には一般不妊治療を主とした不妊治療に関する記載があるため、重複しないよう

に一般不妊治療に関する記載は対象外とした。

- ③ 2020年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」で調査された検査・治療等について検討した。
- ④ コクラン共同計画システマティックレビューおよび海外関連学会ガイドライン (ESHRE, ASRM, NICE など) を参考に先行文献をくまなく調査した。
- ⑤ 文献にはエビデンスレベル、Answerには推奨レベルを記載した。
- ⑥ 文献のエビデンスレベルは、I：よく検討されたRCT成績、II：症例対象研究成績あるいは繰り返して観察されている事象、III：I、II以外、多くは観察記録や臨床的印象、または権威者の意見、に分類した。
- ⑦ Answerの推奨レベルは、検査・治療の臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済的観点等を総合的に勘案して作成し、A（実施すること等を）強く勧める、B（実施すること等が）勧められる、C（実施すること等が）考慮される、に分類した。
- ⑧ 推奨の強さを決定する要因は、エビデンスの質、益と害のバランス、価値観や好み、浸透度、コストや資源の利用、などであった。

CQを大きく分類すると、下記9項目になる。各CQとAの後に、Aの解説、実態、薬剤の使用方法などについて記載がされた。これまで保険適用でなかった、あるいは、適応外薬であった薬剤についても、エビデンスと実態に即して記載が行われた。

- ① 生殖医療施設要件 (CQ1, 2, 28)
- ② 生殖医療の適応 (CQ3, 4, 5)
- ③ 調節卵巣刺激
刺激前検査・前処置 (CQ6, 7), 卵巣刺激法・LHサーージ抑制法・検査 (CQ8, 9, 10, 11, 12, 13)
- ④ 合併症 (卵巣過剰刺激症候群) (CQ14, 15)
- ⑤ 胚培養・胚・配偶子操作 (CQ16, 17, 18, 19, 21, 22, 23)

- ⑥胚移植 (CQ20, 24, 25, 26, 27)
- ⑦Add-ons医療 (CQ29, 30, 31, 32, 33, 34, 35)
- ⑧心理的サポート・カウンセリング (CQ36)
- ⑨男性不妊 (CQ37, 38, 39, 40)

4. 医薬品の保険適用のための 実態調査と要望書

2021年7月30日の厚労省医政局研究開発振興課長・厚労省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長連名通知において、不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用にかかる取り扱いの方針が示された。生殖医療ガイドラインの作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果は、「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績」と同様に取り扱うことができるとし、承認申請された医薬品については迅速承認審査されることになった。これにより、生殖医療ガイドラインに記載の医薬品について、迅速な保険適用と薬事承認への道筋が作られた。

さらに、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で、未承認薬・適応外薬の有効性と安全性が医学・薬学上公知かどうかを検討し、公知申請が可能との判断なら薬事・食品衛生審議会医薬品部会が事前評価することにより、事前評価が終了した段階で薬事承認を待たずに保険適用できるという、未承認薬・適応外薬の保険適用を迅速に行うためのスキームが利用された。このスキームを利用するためには、関連学会から未承認薬・適応外薬に係る要望書を医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に提出する必要がある。日本生殖医学会では『生殖医療ガイドラインに記載の医薬品については診療上必要なものとする』との基本方針のもとに、多くの生殖医療に関わる未承認薬・適応外薬についての要望書を作成し提出することとなった。

しかし要望書を作成するにあたり、①質の高いエビデンスが少ないため用法・用量が定まっていない不妊治療の医薬品が多い、②特に不妊

治療の医薬品の有効性、安全性等を示す国内のエビデンスが少ない、③国内での使用実態、使用方法がわかっていない医薬品が多い、④行政が進める医薬品の保険適用の審査の際に保険適用から漏れてしまう懸念がある、などの課題が山積していた。生殖医療の保険適用に関わる実態調査が臨床試験の試験成績と同等と評価されることから、日本生殖医学会では、生殖医療に係る医薬品の使用実態調査を取り急ぎ実施した。具体的には、7つの効能・効果に関する医薬品について、日本生殖医学会医師会員を対象にアンケート形式の記名式質問調査を実施した。また、特定の生殖補助医療実施施設を対象に、2020年の医薬品使用症例の調査を行った。これらの実地調査結果を迅速に実施し、これをもとに要望書を作成し、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に提出した。未承認薬・適応外薬検討会議での検討ののち、2022年1月28日および開催の2月25日薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、不妊治療に関わる14医薬品について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議報告書に基づき、公知申請についての事前評価が行われ、公知申請を行っても差し支えないとされた。その他に、日本生殖医学会が要望書を提出し製薬企業から申請のあった25品目についても公知申請への該当性が妥当とされた。公知申請により2022年4月から薬事承認を待たずこれらの医薬品が保険適用された。

5. 不妊症診療の保険適用拡大： 保険制度の概要

2021年11月に刊行された日本生殖医学会編「生殖医療ガイドライン」が参考にされ、厚生労働省によって新たな保険制度が作成され、2022年度の診療報酬改定で運用開始となり、人工授精や生殖補助医療が保険適用となって実施された(図1)。採卵から胚移植に至るまでの一連の基本的な診療は全て保険で実施可能となり、患者の状態等に応じ追加的に実施される可能性のある、いわゆるadd-ons医療が先進医療に位置付けられて保険診療と併用可能となった(表1)。

保険診療では、一般不妊治療には年齢制限や回数制限が設定されなかったが、適宜治療法の見直しを行い適切に生殖補助医療へステップアップすることが推奨された。また生殖補助医療（体外受精、顕微授精、胚移植）では年齢制限と回数制限が設定され、40歳未満の場合患者1人につき胚移植6回まで、40歳以上43歳未満の場合患者1人につき胚移植3回までが設定された。また精巣内精子採取術を含む男性不妊治療も保険適用となった。

6. 一般不妊治療の保険制度

これまでは、子宮卵管造影や精液検査などの不妊検査、排卵障害に対する排卵誘発、子宮内膜症や子宮筋腫など原因疾患に対する手術に対して保険適用であった。今回の保険適用拡大において、タイミング法と人工授精に対して一般不妊治療管理料が設定され、3月に1回算定できるようになった（図1）。施設基準として、①産科、婦人科、産婦人科または泌尿器科を標榜す

る保険医療機関、②産科、婦人科もしくは産婦人科を5年以上または泌尿器科を5年以上経験した常勤医師が1名以上在籍、③年20例以上、④生殖補助医療管理料の届出施設、または、届出施設と連携体制を構築している医療機関、を満たすことが必要とされた。算定には、患者・パートナーへの治療計画の説明文書交付、6月に1回以上の患者・パートナーへの同意確認、患者・パートナーの婚姻関係または治療で出生した子の認知意向の確認、が必要とされた。人工授精に関しては、上記管理料の届出施設において、パートナーから採取した精子を用いた治療で、密度勾配遠心法などの精子の前処置を適切に実施されることで算定できるようになった。

7. 生殖補助医療の保険制度

生殖補助医療に関しては、採卵、採精、体外受精、顕微授精、胚培養、胚凍結保存、胚移植、の一連の過程が保険診療として認められた（図1）。保険点数として、月に1回の生殖補助医療

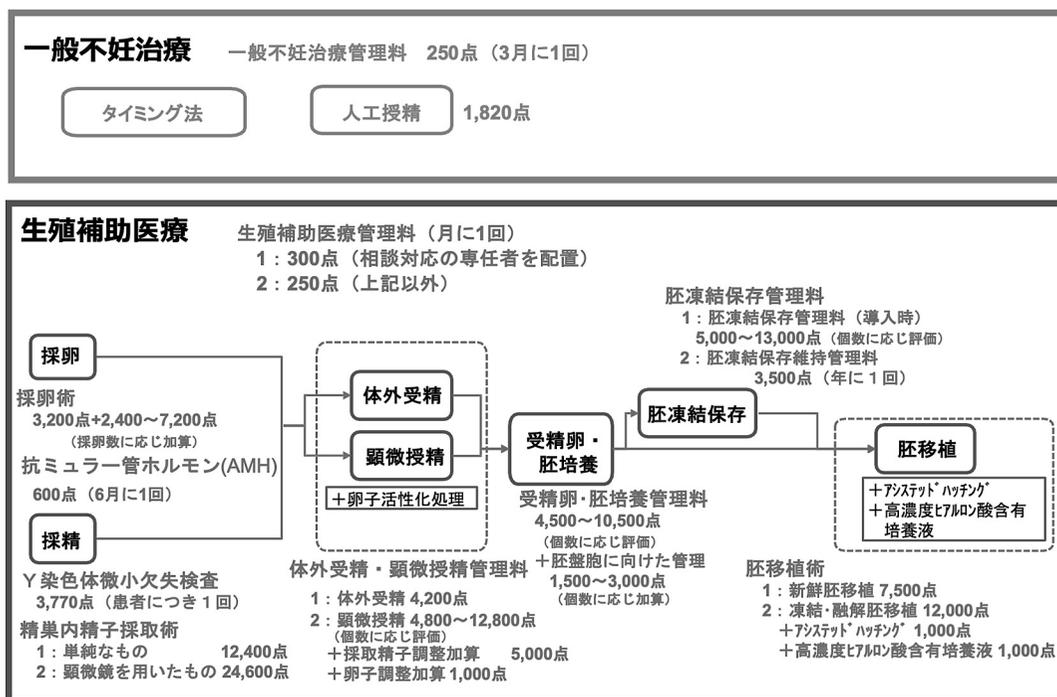


図1 一般不妊治療と生殖補助医療の新しい保険制度

管理料, 採卵個数に応じた採卵術, 体外受精・顕微授精管理料, 受精卵数に応じた受精卵・胚培養管理料, 凍結胚数に応じた胚凍結保存管理料, 胚移植術, 男性不妊に対して精巣内精子採取術が算定できることとなった(図1)。年齢および回数制限の設定状況を見ればわかるように, 胚移植を中心とした制度となった。

生殖補助医療管理料の施設基準として, ①産科, 婦人科, 産婦人科または泌尿器科を標榜する医療機関, ②産科, 婦人科もしくは産婦人科を5年以上または泌尿器科を5年以上経験し, か

つ生殖補助医療を2年以上経験した常勤医師が1名以上在籍, ③日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する登録施設で生殖補助医療を1年以上経験した常勤医師が1名以上在籍, ④配偶子, 胚の管理責任者が1名以上在籍, ⑤日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する登録施設(ARTオンライン登録を適切に実施), ⑥採卵・胚培養・胚凍結保存の専用室設置(同一でもよい), ⑦安全管理・救急対応などの体制整備, ⑧胚移植患者の妊娠経過把握体制, などを満たすことが必要となった。生殖補助医療管理

表1 生殖医療の先進医療(令和5年4月1日時点)

先進医療	医療技術	技術の内容
A	タイムラプス	培養器内に内蔵されたカメラによって、胚培養中の胚を一定間隔で自動撮影し、培養器から取り出すことなく、正確な胚の評価が可能となる技術
A	子宮内膜受容能検査(ERA)	子宮内膜を採取し、次世代シーケンサーを用いて遺伝子の発現を解析し、子宮内膜組織が着床に適した状態であるのかを評価する検査。
A	子宮内膜受容期検査(ERPeak)	子宮内膜を採取し、RT-qPCRを用いて遺伝子の発現を解析し、子宮内膜組織が着床に適した状態であるのかを評価する検査。
A	子宮内細菌叢検査(EMMA/ALICE)	子宮内の細菌叢が、正常であるのか、異常であるのか、またその菌の種類の組成を判断する検査
A	子宮内フローラ検査	子宮内の細菌叢が、正常であるのか、異常であるのか、またその菌の種類の組成を判断する検査
A	SEET法	胚培養液を胚移植数日前に子宮に注入し、受精卵の着床に適した環境を作り出す技術
A	子宮内膜スクラッチ	胚周期を行う予定の前周期に子宮内膜のスクラッチ(局所子宮内膜損傷を与える)を行い、翌周期に胚移植を行う技術
A	二段階胚移植法	先行して初期胚を移植し、後日、継続培養を行った別の胚盤胞を移植する技術
A	PICSI	ヒアルロン酸含有培地を用いて、成熟精子の選択を行う技術
A	IMSI	強拡大の顕微鏡を用いて、成熟精子の選択を行う技術
A	マイクロ流体技術を用いた精子選別	特殊な膜構造を用いて、成熟精子の選択を行う技術
B	反復着床不全に対するタクロリムス	反復着床不全に対して免疫抑制剤タクロリムスの投与を行う技術
B	着床前胚異数性検査(PGT-A)	胚から一部の細胞を採取して染色体量の解析を行い、染色体数が正常な胚を選択する技術

料の算定には、①生殖補助医療を実施する患者の年齢が43歳未満、②患者・パートナーへの文書による治療計画の説明同意、③採卵から胚移植までの一連の治療過程の計画（凍結融解胚移植の場合は胚移植の実施計画）作成、④胚移植の実施回数確認、⑤6月に1回以上、患者・パートナーへの治療計画確認と必要に応じた見直し、⑥初回算定時に、不妊症と診断した理由の診療録記載と患者・パートナーの婚姻関係または治療で出生した子の認知意向の確認、などが必要とされた。また不妊カウンセリング体制が算定に盛り込まれ、看護師、公認心理師等の患者からの相談に対応する専任の担当者を配置し、保健医療サービスや福祉サービスとの連携や情報提供が可能な施設では高い方の管理料が算定できることとなった。

生殖補助医療の各過程の技術の算定には（採卵術、体外受精・顕微授精管理料、受精卵・胚培養管理料、胚凍結保存管理料、胚移植術）、①産科、婦人科または産婦人科を標榜する保険医療機関、②生殖補助医療管理料の届出施設、の施設基準が設定された。体外受精・顕微授精管理料は、体外受精と顕微授精で点数が異なり、顕微授精では卵子数に応じて点数が設定されており、精巣内精子採取術の精子を用いる場合や卵子活性化の場合には加算が認められた。胚凍結保存管理料では、凍結保存開始から1年以上の凍結保存の維持管理を行う場合に、凍結開始から3年を限度として1年1回算定できることとなった。胚移植術については、新鮮胚移植と凍結融解胚移植の場合で点数が異なる制度となった。胚移植回数は治療計画作成した日の年齢が40歳未満の場合患者1人につき6回まで、40歳以上43歳未満の場合患者1人につき3回まで算定できることになった。アシステッドハッチングや高濃度ヒアルロン酸含有培養液を用いた前処置を実施した場合はそれぞれ加算が認められた。また精巣内精子採取術では、「泌尿器科を標榜する保険医療機関で、泌尿器科5年以上経験した常勤医師が在籍し、生殖補助医療管理料の届出施設または届出施設との連携施設」、または、「産科、婦人科または産婦人科を標榜する保

険医療機関が泌尿器科を標榜する他の保険医療機関と連携し、過去2年で当該技術10例以上経験した常勤医師、あるいは、泌尿器科5年以上経験した常勤医師が在籍する、生殖補助医療管理料の届出施設」、という施設基準が設けられた。

8. 保険診療と併用できる先進医療制度：先進医療となったadd-ons医療

主に生殖医療ガイドラインで推奨レベルCとされた着床不全の検査・治療および精子の選別で用いられる、いわゆるadd-ons医療に該当する医療技術が、生殖医療に関連する先進医療として認められた（表1）。2023年4月時点で、生殖医療関連の先進医療AおよびBの医療技術が、それぞれ11件および2件実施されている。先進医療に係る費用は患者が全額自己負担となるが、保険診療と併用ができる。先進医療は評価療養の1つで、先進医療会議を通じて今後の保険収載に向けた評価が行われる。未承認・適応外の医薬品・医療機器の使用がないものや未承認・適応外であっても人体への影響が極めて少ないものが先進医療Aとされ、未承認・適応外のものや安全性・有効性に鑑み実施環境・技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものが先進医療Bとされる。保険医療機関から申請され、保険外診療と並行して臨床研究が行われ、技術的・社会的妥当性が評価され保険収載の可否が検討される先進医療Aは実施可能な医療機関の基準が設定され、その基準に応じて別の保険医療機関から実施申請を行い先進医療が実施できる。現在行われている生殖医療関連の先進医療Aの施設基準では、日本生殖医学会認定の生殖医療専門医の在籍が必要とされている。一方先進医療Bでは通常、先進医療申請時に計画された臨床研究の実施施設のみで先進医療が許可される。また先進医療Bは、先進医療技術審査部会で厳密な技術評価がなされたうえでさらに先進医療会議で評価され、薬事承認のうえで保険診療として実施されるようになるため、一般には先進医療Aよりも手続きに時間を要する場合が多い。ただし、先進医療Bの着床

前胚異数性検査 (PGT-A) は、生殖医療ガイドラインで推奨レベルBとされていることもあり、先進医療Bの臨床研究が完了し検査の薬事承認が得られれば保険取載される見通しとのことである。

9. 不妊症の保険制度の今後の課題

今後の課題として、男性不妊症に対する精子凍結や、採卵時に十分な精子が得られないなどの場合の卵子凍結など、医学的適応による配偶子凍結保存管理料の設定がないこと、が挙げられる。これについては、学会等からの要望により、次回の診療報酬改定で制度改正がなされ手当てがなされることを期待したい。また、様々な生殖医療関連の医薬品が今回の制度改定に伴って保険適用されたことにより、医薬品の用

法や用量に制約が生じた面もあるが、生殖医療の標準化という面では生殖医療が一步進んだものとする。また先進医療となっている add-ons 治療について、今後の臨床研究により有効性・安全性のエビデンスが得られることで、先進医療としての技術的・社会的妥当性の評価が得られるかどうか不透明である点も課題である。生殖医療に関する先進医療技術の多くは先進医療Aとして承認され多施設で実施されており、今後、医療技術の全国的な普及とともに多施設共同研究によるエビデンス蓄積を通して技術的妥当性の評価につなげていく必要があると思われる。エビデンスの蓄積により、生殖医療の質の向上が得られることを期待したい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 一般社団法人日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドライン. 東京: 一般社団法人日本生殖医学会. 2021.

著者プロフィール



廣田 泰 Yasushi Hirota

所属・職：東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座・教授

略 歴：1998年3月 東京大学医学部医学科卒

2005年3月 東京大学大学院医学系研究科卒，医学博士

2007年4月～2010年3月

米国ヴァンダービルト大学およびシンシナティ小児病院に留学

2014年4月 東京大学医学部附属病院女性診療科産科・助教

2014年8月 東京大学医学部附属病院女性診療科産科・講師

2020年4月 東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座・准教授

2023年7月 現職

専門分野：産婦人科学，生殖内分泌学，内視鏡下手術，子宮内膜症，子宮腺筋症

- 主な業績：1. Matsumoto L, Hirota Y, et al. HIF2 α in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment. *J Clin Invest.* **128**: 3186-97, 2018.
2. Inoue S, Hirota Y, et al. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. *Nat Commun.* **10**: 5785, 2019.
3. Akaeda S, Hirota Y, et al. Retinoblastoma protein promotes uterine epithelial cell cycle arrest and necroptosis for embryo invasion. *EMBO Rep.* **22**: e50927, 2021.
4. Fukui Y, Hirota Y, et al. The EZH2-PRC2-H3K27me3 axis governs the endometrial cell cycle and differentiation for blastocyst invasion. *Cell Death Dis.* **14**: 320, 2023.

