

# 研究室紹介

秋田大学医学部

## 医学科生殖発達医学講座 婦人科学分野



教授 田中 俊誠



河村先生と学生たちと（2005年3月）

当教室の生殖内分泌グループは現在、福田淳（講師）、熊谷仁（助手）、河村和弘（助手）、伊藤恭子（医員）に見玉英也（教授）がスーパーバイザーとして加わり、日常診療業務と臨床研究を行っています。

また、基礎研究部門は河村和弘を中心に佐々木満枝（大学院4年生）、葉英輝（留学生）、河村七美（研究生）の4人で研究を行っています。昨今の産婦人科医不足のため、決して十分な陣容とはいえませんが、少数精鋭で日々頑張っています。

### 臨床研究

#### 1. 生殖補助技術における副作用対策

従来、生殖補助技術（ART）では卵巣過剰刺激症候群、多胎妊娠、治療後の悪性腫瘍の発生、などの諸問題が挙げられておりました。当教室ではこれらの項目に関して、それらを予防するためにデータ解析、アンケート調査など各方面から行い、安全な生殖医療の展開を目指しています。

#### 2. 特殊環境における生殖補助技術の解析とその対策

生殖補助技術を受ける患者の体内環境は個々によって異なります。われわれはそれぞれの特性を明らかにし、対策を講じております。クラミジア性卵管水腫による着床障害、多嚢胞性卵巣症候群症例の卵の質の低下、子宮内膜増殖症における着床の特性、子宮腺筋症が与える影響などについて検討し、成績を発表してきております。

#### 3. 高齢婦人における卵の質の低下

高齢婦人では卵の質が低下することが知られています。当教室の臨床成績でも43歳を過ぎるときわめて妊娠率が低下することが示されております。その原因としてアポトーシスの関与が想定されており、当教室では基礎実験としてアポトーシス抑制因子であるサバイビンというタンパク質について研究を行っています。最近高齢マウス卵で、そのサバイビン量が低下している知見を得ており、これにより卵年齢の推定ができないか、またサバイビンの発現量を増加させる、あるいはサバイビンを卵に注入することで卵をレスキューできないか、などについて検討を行っています。

#### 4. 男性不妊に対する抗酸化剤の効果

造精障害の原因については、いまだに不明な点が多く、治療法も確立されていません。当教室では基礎実験で酸化ストレスが造精障害に深く関わっていることを明らかにしました。そこでビタミンC、E、アロプリノールなどの抗酸化剤が造精障害の治療薬として使用できないかを検討しています。

## 基礎研究

### 1. 卵の成熟機構に関する研究

哺乳動物の卵巣では、卵は第一減数分裂の前期で発育が停止していますが、LHサージによって減数分裂が再開し成熟卵となります。しかし、このLHサージ後の卵成熟機構は依然不明な点が多く、その解明は生物学的意義だけではなく、卵の体外成熟などの生殖医療技術に大きく貢献すると期待されています。われわれは米国スタンフォード大学と共同でDNA microarrayを用いて卵巣由来卵成熟因子の同定を行い、マウス新規卵成熟因子としてINSL 3やBDNFといった分子が深く関与していることを見い出しました。INSL 3は卵内cAMP濃度をLGR 8-Gi pathwayを介して減少させ卵核胞崩壊を誘導し、BDNFは第一極体の放出、細胞質成熟に重要な働きをもつことが明らかになりました。現在、他の候補遺伝子について検討中であり、またそれらのヒトでの発現および作用についても検討中です。

### 2. 着床前期胚の発育に関する研究

体外受精胚移植治療の普及により、受精卵の体外培養がルーンワークとして行われていますが、質の良い受精卵を得るためには適切な体外培養環境の確立が重要となっています。われわれは、体外培養にて欠落する母胎由来のパラクライン因子に着目し、leptin, TGF $\alpha$ , GnRHが胚発育促進に、ghrelin, TNF $\alpha$ が胚発育抑制に働くことを見い出しました。これらの分子を適切に組み合わせることで理想的な培養液の開発につながる可能性があります。

### 3. 卵・着床前期胚のアポトーシスに関する研究

受精卵の体外培養において、良好胚を得られない原因の1つに培養中のアポトーシスの発生が挙げられます。アポトーシスをおこした胚はフラグメンテーションをおこし、移植後の妊娠率は非常に低値です。このアポトーシスの発生のメカニズムを解明するため、受精卵におけるアポトーシス促進および抑制因子の研究を進めています。これまで、Fas/ Fas ligand, サバイビン, Smac/ DIABLOが重要な働きをしていることを報告してきました。また、前述のTGF $\alpha$ はサバイビンの発現を増加させることで、受精卵のアポトーシスを抑制することを見い出しました。また、GnRHが受精卵のアポトーシスに重要な作用をもつIGF-IIやEGFの発現増加を介して、パラクライン・オートクラインの双方の作用により受精卵のアポトーシスを抑制することを明らかにしました。さらに、TNF $\alpha$ が受精卵の発育段階に応じてアポトーシスを促進させることをin vitro, in vivoにおいて証明し、

その作用にサバイビンが関与していることを示しました。

### 4. 造精障害に関する研究

精巣における精子の発育にはさまざまな因子が影響を与えますが、われわれはその中で活性酸素が造精障害と深く関わっていることを見い出しました。この知見は活性酸素抑制剤を用いた造精機能回復の臨床応用につながる可能性をもち、現在研究を進めています。さらに精巣が体温に比べ低温におかれている環境に着目し、heat shock proteinの1つであるHSP105とP53との結合が精細胞のアポトーシスに関与していることを報告しました。

### 5. 受精障害に関する研究

秋田大学産婦人科ではこれまで、抗精子抗体、先体反応、プロアクロシン異常、精子透明体結合タンパク、抗透明体抗体などに関して系統的に受精障害のメカニズムについて研究を行ってきました。

以上、当教室で行われている研究について紹介させていただきました。マンパワー、研究予算等、大変厳しい状況にある地方国立大学ではありますが、独創性のある高レベルの研究業績を世界に発信していくことを目標としております。しかし残念ながら、新臨床研修制度が導入されて以降、ますます研究を志向する医師が減少してきているように感じます。私どもの教室では、医学の進歩における研究の重要性を説き、魅力ある研究室づくりに努めていきたいと考えております。