

研究室紹介

山口大学大学院医学系研究科

産科婦人科学教室



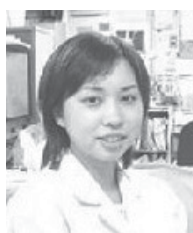
教授 杉野 法広



田村博史



山縣芳明



松岡亜希



竹谷俊明



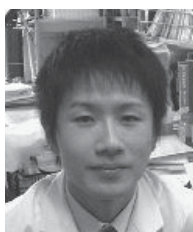
浅田裕美



前川 亮



谷口 憲



田村 功

1. 教室の歴史

山口大学医学部産科婦人科学教室は、1946年（昭和21年）に京都大学から吉良貞敏教授が着任された時から始まる。ついで、1955年（昭和30年）から藤生太郎教授、1971年（昭和46年）から鳥越 正教授、1988年（昭和63年）から山口大学出身である加藤 紘教授、そして2003年（平成15年）から杉野法広が第5代の教授として教室を主宰している。

山口大学医学部産科婦人科学教室の開講50周年記念で作製した記念誌をもとに、学位論文をみて生殖内分泌学分野の研究の歴史をみると、1960年代では、胎児卵巣の組織学的研究、尿中の各種sex steroid hormoneやgonadotropinの動態、HCG 産生細胞の研究、1970年代になると、ラジオイムノアッセイの登場によりHCGや各種sex steroid hormoneの測定を利用した研究が行われている。1980年代からは、ラット下垂体のLH 分泌調節の研究と、加藤 紘前教授のライフワークであり、当教室のメインテーマのひとつである黄体機能の研究が始まった。この時期に、教室の生殖内分泌研究の基礎が築かれた。黄体研究は、加藤先生が1975年から1977年まで米国のケースウエスタンリザーブ大学に留学され、黄体研究の世界的権威である Irving Rothchild 博士の指導を受けられたことから始まっている。ところで、私が1996年に米国のイリノイ大学生理学教室で黄体研究の権威であるGeula Gibori教授のもとに留学しているときにRothchild博士にお会いした時の話であるが、実はGeula Gibori教授もRothchild博士の弟子であり、私は、ダブルで孫弟子にあたりと喜んでおられた。現在では私が加藤先生を引き継ぎ教授になり、さらに曾孫弟子も脈々と息づいておりとお知りになれば、さぞかし喜ばれたことであろう。

2. 教室における生殖内分泌研究

われわれの教室では、基礎的研究を中心にを行い、そこから導き出された結果を臨床にフィードバックするという視点で行っている。特に、基礎的研究を通して論理的なものの考え方を身につけるように指導している。われわれの最近の生殖内分泌研究を紹介する。

1) 黄体機能に関する研究

① 黄体における血管網の構築と黄体血流

黄体形成から黄体退縮に至る変化や妊娠による寿命延長といった変化のなかで起こっている黄体内の血管新生、血管成熟、血管退行という血管系の変化とその制御機構をヒト検体とラットを用いた動物実験で研究している。

特に、血管内皮細胞の増殖に関わるVascular Endothelial Growth Factor (VEGF)と血管安定性に関与するAngiopoietinによる調節機構に注目している。最近、血管漏出性を定量化することによって、黄体における血管の成熟度・安定性を評価することに成功した。さらに、適切な血管新生による黄体血流の維持が黄体機能に重要であること、黄体機能不全の病態のひとつとして黄体血流の低下があることを見出し、さらに、黄体血流の改善による治療効果も検討している。

② 黄体退縮機構の解明

妊娠が成立しなかった時に、周期的に排卵を起こさせる機構は、種を維持していくために哺乳動物が長い進化の過程で獲得した生殖戦略のひとつである。ヒトを含む多くの哺乳動物において、次の排卵周期を迎える原点は黄体退縮にある。黄体退縮は、プロゲステロン分泌のみが低下する機能的黄体退縮と、それに引き続く黄体組織の形態的な消失がおこる構造的黄体退縮という2つの連続した過程からなる。活性酸素は細胞障害性に作用することが知られているが、活性酸素や活性酸素を消去する酵素である superoxide dismutase (SOD)が細胞機能の調節因子として機能的黄体退縮機構に関与していることを明らかにしてきた。一方、構造的黄体退縮には、アポトーシスが関与し、その調節機構は動物種によって異なっている。興味深いのは、機能的黄体退縮において増加する活性酸素は、黄体の機能を抑制するが、アポトーシスなどの細胞死を引き起こさないということである。速やかにプロゲステロン分泌を低下させるには、細胞死を引き起こすより、細胞機能を先に抑制しようという合理的な現象と考えられる。そして、その後ゆっくりとアポトーシスで黄体細胞を消失させれば良いということであろう。

2) 子宮内膜に関する研究

① 脱落膜化間質細胞の機能調節における活性酸素の関与

活性酸素が細胞障害性に作用するのではなく、生理活性物質として働き、子宮内膜間質細胞の機能調節をしている可能性を見出した。すなわち、Cu, Zn-SOD 低下により増加する細胞質内の活性酸素が転写因子であるNF- κ Bの活性化を介し、cyclooxygenase-2 (COX-2)の発現を促進し、prostaglandin F 2α (PGF 2α)産生を増加させるという機構である。PGF 2α は血管攣縮や子宮収縮を引き起こし、月経時の子宮内膜の剥脱や流産時の子宮内容の排出に関与すると考えている。興味深いことに、稽留流産ではこの機構が動いていない。

② 子宮内膜発育不全の病態解明と治療

薄い子宮内膜は種々の治療によってもなかなか改善しない難治性の不妊原因であるが、その病態は不明であり有効な治療もなかった。最近、われわれは、薄い子宮内膜の病態を明らかにした。子宮放射状動脈の血流が月経周期の初めから低下していることが大きい原因と思われる。これにより上皮の発育が未熟となり、上皮細胞から産生されるVEGF産生が少なくなることにより血管新生が障害される。血管新生が障害されるため血流低下がさらに悪化するという悪循環に陥るので、上皮の発育が障害され子宮内膜の発育不全が引き起こされるのである。これに対し、抗酸化剤であるビタミンEを投与すると、子宮放射状動脈の血流が改善され、VEGFの産生、血管新生や上皮の発育も正常となり、子宮内膜の発育が改善されることを明らかにした。

③ 着床における腺上皮細胞と間質細胞の相互作用

間質細胞はestrogenの作用を受けInsulin-like growth factor-1 (IGF-1)を分泌し、着床に必要な上皮細胞のLeukemia Inhibitory Factor (LIF)発現を増加させる。また、上皮細胞は間質細胞からのIGF-binding protein-1 (IGFBP-1)産生(脱落膜化)を抑制するため、IGF-1の中和を防ぎLIF発現を維持する。すなわちimplantation windowが維持される方向に働く。この結果は、子宮内膜日付診で間質の亢進すなわち脱落膜化が早く進む場合は妊娠率が悪いことと合致していた。着床に好都合な子宮内膜環境の設定には、腺上皮細胞と間質細胞の相互作用が重要であり、この破綻が着床障害のひとつの病態であると考えている。

3) メラトニンに関する研究

① 酸化ストレスとメラトニン

不妊症治療において、解決すべき重要な問題のひとつとして卵の質の問題がある。卵の質の低下にはどのような因子が関与するのかが十分解明されていないため、それに対する治療法も確立されていないという現状がある。排卵過程においては卵胞内で活性酸素が発生するが、その防御機構としてSODなどの消去系が存在し、酸化ストレスから卵を防御している。しかしながら、このバランスが崩れれば、卵は容易に酸化ストレスを受ける環境にあり、これが卵の質の低下に関与している可能性が指摘されている。われわれは、IVF-ET症例を対象として、卵の質の低下における酸化ストレスの関与とその治療法を検討している。卵胞液中の酸化ストレスマーカーの測定とマウスの卵培養による基礎的研究から、卵の質の低下の一因として酸化ストレスによる卵の成熟障害

が関与していること、さらに、松果体ホルモンであるメラトニンが卵胞内で抗酸化剤として働き、酸化ストレスから卵を保護する働きがあることを明らかにした。さらに、われわれはそのデータに基づき、メラトニン投与の臨床応用に発展させ、メラトニン投与は卵の質を改善させ、受精率や妊娠率を向上させる有効な治療法であることを示している。

② 母体メラトニンの分泌調節機構の解明

われわれは、母体の松果体から分泌されるメラトニンが、明暗リズムと共に分娩時期を決定するひとつの重要なファクターであることを動物実験により見い出している。母体の血中メラトニン濃度は分娩前にピークに達するが、これは、胎児や胎盤に由来するものではなく、胎盤から産生される低分子量物質により母体の松果体からのメラトニン分泌が促進されることによる事実を明らかにしている。

以上、簡単に報告させていただきました。近年、産婦人科医師が減少し、勤務も過重であるためか、研究に専念することが難しい世の中になってきているようです。しかし、今後も基礎研究および臨床研究を継続し、医学の進歩、医療の発展に寄与したいと思っております。