研究室紹介

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

生殖内分泌研究室

教授　吉村　泰典

丸山哲夫講師

生殖内分泌研究室メンバー

はじめに

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室は，2009年に教室開講90年を迎える．現在，青木大輔教授（婦人科）と私（産科）の２人教授体制で運営している．慶應の特徴として，産科は不妊症・不育症および周産期を，婦人科は婦人科腫瘍と更年期医学を扱う．ただし，臨床・研究において両科でオーバーラップすることが多く，とくに腹腔鏡下手術や遺伝相談などは，科をまたいで横断的に行われることも少なくない．通常，不妊症や生殖内分泌は婦人科として分類されるが，生殖・妊娠に関する臨床・研究は産科学の守備範囲とするのが，慶應の伝統的な考え方である．大きく８つの研究グループに分かれ，さらにサブグループがあり，個別にあるいはグループをまたいで横断的に研究活動を行っている．研究プロジェクトは，生殖内分泌，生殖遺伝学，周産期，腫瘍，更年期医学など多岐の分野にわたり，それぞれの研究室がテーマをもって幅広く研究を展開している．各研究室の詳細は，当教室ホームページ（http://web.sc.itc.keio.ac.jp/obgyn/）にあるので，ご覧になっていただければ幸いである．そのなかで，本稿では，生殖内分泌研究を主に行っている生殖内分泌研究室を紹介する．

生殖内分泌研究室の歴史

本研究室は，2000年に丸山哲夫（現・講師）が，米国留学より帰室し本学に着任したときより始まる．当初は，信濃町キャンパス（図１）の一角を占める通称「別館」（写真１）の南館３階に，研究の居を構えた．その場所は，丸山講師が着任するまでは，「別館婦人科研究室」として，卵巣を中心とした生殖内分泌，および精子学を中心とした生殖生理に関する研究が行われていた．教室のなかでも歴史の長い研究室の１つであり，私も，オーベン時代に，実験のイロハから学び学位取得まで研究し

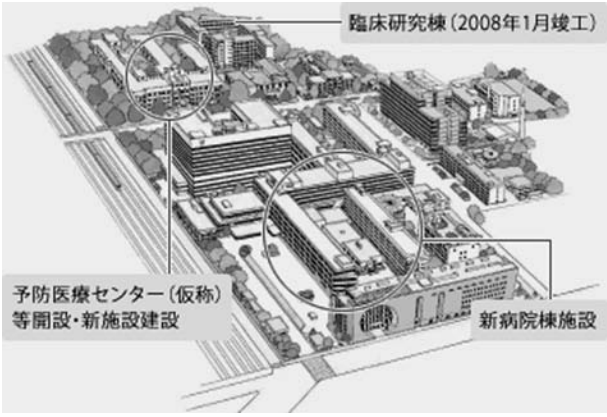

図１　慶應義塾大学医学部：信濃町キャンパスの全景と今後のキャンパス構想

写真１　総合医科学研究棟

写真２　慶應義塾大学医学部「別館」

て過ごした，思い出深い場所である．

丸山講師は，着任して早々に研究室のコアの部分を改装して，新しいテーマで研究室を立ち上げた．キーワードは「子宮内膜の分化と機能，着床」であり，そのコンセプトに基づいて種々のプロジェクトに着手した．８年が経過した現在は，雌性生殖器官の再生と幹細胞システム，子宮内膜の機能と分化，子宮内膜症の発生・進展機構，雌性生殖器官における免疫システム，着床メカニズム，胚発生におけるエピジェネティックス，不育症の臨床研究，排卵障害を含む生殖機能障害のジェネティックスなど，基礎から臨床まで幅広い研究を目指している．

この別館の研究室に加えて，2006年１月からは総合医科学研究棟（通称リサーチパーク，写真２）の８階にも研究室を構えた．Type J という若手枠でこのリサーチパークには入室しているが，年間のテナント料と光熱費で，併せて約500万円の経費がかかり，その捻出に苦労している．一介の講師が独力で集めるには，たいへん重い金額である．ただ，もしこれが若手枠でなければ，優遇措置は受けられず，年間約1000万円の支出が必要となる．もちろん，科研費など公的競争資金を使用することはできない．研究資金の分担が可能な共同研究のパートナーあるいはスポンサーを募集中である．

なお，別館は本年2008年中に取り壊され，跡地には予防医療センター（仮称）が竣工される予定である．別館の取り壊しに先立ち，５階建ての臨床研究棟（写真３）が本年１月に建造され，４階の腫瘍クラスター部門の中に婦人科が，５階の周産期・成育クラスター部門の中に産科の研究室が新設された．本年３月には，教授室ならびに教室の医局機能・研究機能とも臨床研究棟に移転した．それにより，これまで別館内で分散していた産科および婦人科の各研究室が，臨床研究棟内でそれぞれ一堂に会することになった．なお臨床研究棟への移転後も，リサーチパークの研究室を，研究活動の重要な拠点として大いに活用している．

写真３　臨床研究棟

研究プロジェクト

当研究室のこれまでの成果と現在の進捗状況を簡単に紹介する．

１）雌性生殖器官の再生と幹細胞システム

ヒト子宮内膜は，生殖期間に再生・分化・破壊からなる月経周期を延々と反復することから明らかなように，きわめて高い再生能力を有する．その再生メカニズムを *in vivo* で研究するため，重度免疫不全マウスであるNOG マウスの腎被膜下に，分散ヒト子宮内膜細胞を移植したところ，ほぼ100%にヒト内膜様組織を再構築することに成功した（Masuda H et al. PNAS, 2007）．再構築組織はヒト/マウスキメラ血管を有し，ホルモン依存性に月経を含む機能的構造的な変化を *in vivo* で示した．また，その構築内膜組織の振る舞いを，*in vivo* 発光イメージングにより，非侵襲的かつリアルタイムにモニターすることが可能であり，内膜再生・内膜症モデルマウスとしての有用性を示した（Masuda H et al. PNAS, 2007）．この高い再生能力から，内膜幹細胞の存在が示唆される．われわれは side population 法（SP 法）を用いて，内膜幹細胞集団を分離し，その機能解析をほぼ終えたところである．それと並行してヒト子宮筋の幹細胞の分離と同定を行ったところ，子宮筋 SP にその幹細胞集団が濃縮していることを見いだした（Ono M et al.

PNAS, 2007)．現在SP法に拠らない表面抗原を用いた新しい雌性生殖器官幹細胞の分離法の開発を試みている．以上は，本学生理学教室との共同研究でなされた．

２）子宮内膜症の発生・進展機構

in vitro 月経モデルを用いて網羅的に月経・子宮内膜症関連遺伝子の探索と同定を試みた．その過程で，未知で新規の内膜症関連遺伝子EST-X（仮称）が見いだされて，それは月経期内膜および子宮内膜症病変で強い発現を認めた．現在，EST-Xの全長のクローニングと機能解析を行っている（Maruyama et al. WCE2008, Melbourne）．また，Nerve growth factorをはじめとして，これまで内膜症関連分子としては報告のなかったいくつかの生理活性物質が内膜症病変に強く発現していることも発表した（Kajitani et al. WCE2008, Melbourne）．

３）子宮内膜の機能と分化

内膜分化である脱落膜化において，チロシンキナーゼSRCが活性化することを見いだして以降（Maruyama et al. Endocrinology, 1999;Yamamoto et al. Mol Hum Reprod, 2002），SRCノックアウトマウスやドミナントネガティブSRCを発現するアデノウイルスなどを用いることにより，脱落膜化にSRCが必須であること，さらにSRC-STAT5経路が重要であることを明らかにした（Shimizu et al. Biol Reprod, 2005；Nagashima et al. Endocrinology, 2008）．

一方，ヒストンアセチル化が子宮内膜の分化・運動に関与していることも見いだした(Sakai et al J Biol Chem, 2003；Uchida et al Endocrinology, 2005；Uchida et al. Endocrinology, 2007)．

４）雌性生殖器官における免疫システム

G蛋白共役型受容体P2YR14/GPR105とそのリガンドであるUDP-glucoseが，雌性生殖器官の新しい粘膜免疫防御システムとして，重要な働きをしていることを明らかにした（荒瀬，他．日本産科婦人科学会　2008，横浜；優秀演題賞受賞）．

５）*In vitro* 着床モデル

着床関連分子glycodelinの機能解析を行うとともに，絨毛癌細胞株のスフェロイドを胚に見立てた*in vitro*着床モデルを用いて，卵巣ステロイドおよびヒストン脱アセチル化阻害剤であるSAHAが，胚接着を促進することを明らかにした（Uchida et al. Hum Reprod, 2007；Ohta et al. Mol Hum Rerpdo, 2008）．

６）胚発生におけるエピジェネティックス

丸山講師は米国NIH留学中にブロモドメイン蛋白BRD4の機能解析を行った（Maruyama et al. Mol Cell Biol, 2002)．BRD4は体細胞分裂においてユニークな局在を示すが（Anup et al. Mol Cell Biol, 2000），BRD4のマウス卵成熟・胚発生過程における挙動を明らかにするとともに，ヒストンアセチル化に関連したエピジェネティックなメカニズムが，卵成熟過程におけるBRD4の局在に関与している可能性を報告した（Nagashima et al. Mol Hum Reprod, 2007）．

生殖内分泌研究室のメンバーは，慶應義塾大学病院の通常の外来・病棟業務に加えて，不育症患者，および排卵障害を含む生殖機能障害を有する患者を対象にした特殊外来の診療にあたる．これらの特殊外来の臨床データに基づいて，基礎および臨床研究を展開しており，最近の報告としては，FSH産生下垂体腺腫の症例報告とそのFSH活性の検討（Maruyama et al. Obstet Gynecol, 2005；Kajitani, Liu et al. Hum Reprod, 2008），および国立成育センターならびに国内多施設との共同研究として，転座保因カップルの妊娠転帰についての論文を発表した（Ozawa et al. Fertil Steril, in press；Sugiura et al. J Hum Genet, in press）．

2000年以降，生殖内分泌研究室に在籍，あるいは現在在籍中のメンバー（現在の所属・身分；（[　] 内は当時の身分）を以下に紹介する．

浅田弘法（慶應スタッフ・講師），浜谷敏生（慶應スタッフ・助教），菊森（旧姓：酒井）のぞみ（育児休職中，[レジデント]），内田　浩（慶應スタッフ・助教），山本百合恵（けいゆう病院，[レジデント]），柏木（旧姓：清水）亜紀（Harvard Medical School留学中，[レジデント]），升田博隆（鋼管病院，[大学院生]），長島　隆（立川共済病院，[大学院生]），荒瀬　透（けいゆう病院，[レジデント]），小野政徳（国立埼玉病院，[大学院生]），各務真紀(慶應レジデント)，梶谷　宇(PhD，特別研究員)，太田邦明（上尾中央総合病院，[東邦大・大学院生]），小田英之（大学院生），西川明花（慶應レジデント），柳（Liu）　順玉（留学生；首都医科大学附属北京婦産医院婦産科）．

実験助手として，西須（旧姓：桜井）　玲に続いて玉城香代子が，研究室秘書は，桑原志乃，小堀美緒に続いて柴田璃香が，現在その職にある．

おわりに

生殖内分泌研のモットーは，最終的に臨床へフィードバックが可能なトランスレーショナル研究を行うことである．ただし，原初的な研究動機は，すべからく「面白いことをする」に尽きる．そのマインドを失わず，国内外へ広く発信する気概をもって，地道にオリジナリティの高い研究を目指していきたい．