

研究室紹介

大阪大学大学院医学系研究科

産科学婦人学教室



教授 木村 正



大阪大学医学部は、明治2年に大阪上本町大福寺内に設置された大阪仮病院に端を発するとされています。産婦人科では古くから生殖内分泌関係の研究が盛んで、大正時代に行われた廣瀬豊一先生の「妊娠性ゴナドトロピンは胎盤が産生する」ことの証明は、世界ではじめての知見でありました。残念ながら日本語で発表したためその後国際的には長らく評価されず、戦後ようやく世界に知られるようになりました。研究成果は必ず欧文誌に出すように、という阪大産婦人科の教えはその時代の教訓からきています。

その後、昭和時代は内分泌研究室を中心に先駆的なさまざまなホルモンの測定、病態との関連が研究されました。昭和の最後から平成に至り、各研究室が競って分子生物学を導入し、広範囲の研究がなされました。私が運良くオキシトシン受容体をヒト子宮筋からクローニングできた最大の理由は、当時次々とクローニングされていたサイトカインのクローニングに関する最新の知識、手法を東千尋先生が教室に持ち帰ってくださったからに他なりません。

現在、産科学婦人科学教室には病理・周産期・内分泌・免疫の4つの研究グループがあり、それぞれを榎本隆之准教授、富松拓治助教、澤田健二郎助教、筒井建紀講師が主催しています。生殖現象を広く配偶子の誕生から妊娠・出産まで、ととらえると、婦人科腫瘍を中心に研究している病理研も、妊娠と良性・悪性腫瘍、というテーマで生殖に関わる臨床研究をしています。

現在、教室員皆が興味をもち、研究テーマとしているものに妊娠高血圧症候群があります。周産期研は血管内皮細胞を用いて、抗血管因子を誘導するS100B蛋白(Mol Hum Reprod 16:188;2010)や、血管新生因子としてのニコチンの作用(Reprod Sci 2010 in press, Am J Obstet Gynecol 2010 in press)を解明しました。疫学的に妊娠中の喫煙はほとんどの周産期事象を悪化させますが、妊娠高血圧症候群のリスクだけは低下する、という事実があり、興味深い研究成果であると思います。RCAS1という腫瘍関連抗原がヒト妊娠高血圧症候群患者血中で増加していること(J Reprod Immunol 77:100;2008)やマウス子宮でも妊娠中に大きく変化すること(Am J Reprod Immunol 63:137;2010)を示しました。また、妊娠マウス子宮へのRCAS1siRNA強制導入で妊娠マウスの血圧が上昇することも示しています(Am J Obstet Gynecol 2010 in press)。妊娠高血圧症候群の原因として母児接合面の病的低酸素状態と、それに引き続く絨毛の脱落膜への侵入不全が示唆されています。この仮説に対して、内分泌研は着床初期の絨毛細胞

の移動を司る接着因子の発現や絨毛細胞における転写因子の活性化による成長因子の制御異常と低酸素状態の関連 (Endocrinology 150:4306; 2009, 150:1801; 2009) を証明しました。免疫研は、胎盤形成期や妊娠中期におけるマウス子宮への一過性遺伝子導入法を確立し (Horm Metab Res 38:619; 2006), 組織蛋白分解酵素阻害蛋白の一過性過剰発現が妊娠後期の血圧上昇に結びつくモデルマウスを開発しました (投稿準備中)。さまざまな cDNA を胎盤に強制発現させることにより妊娠高血圧症候群に関わる役割を検索するモデルマウスを本学微生物病研究所と共同で作成し, in vivo の治療モデルを作成しています (投稿中)。

内分泌研ではこの他に子宮筋腫の発生, 進展に関わる因子の検討 (Gynecol Endocrinol 25:403; 2009, Hum Reprod 23:440; 2008) を行い, アンギオテンシン系が子宮筋腫の増殖に関与することを示しています。内分泌研はホルモンそのものの研究からさらに進んで細胞内シグナル伝達の解析を進め, 最近では生殖内分泌領域よりもむしろ癌関連領域において優れた研究成果を発表しています。免疫研では着床機構の解明のために着床期マウス子宮内に一過性遺伝子導入を行う系を確立し, NF- κ B や stat-3 (FEBS letters 580:2717; 2006) が重要な働きをしていることを示しました。生体内への遺伝子導入技術を用いて避妊 DNA ワクチンに関する基礎的検討を行いました (Vaccine 25:3544; 2007, 26:1365; 2008)。分娩発来メカニズムの解析を目指してオキシトシン受容体欠損マウスの分娩を代償する機構の解析を行っています (Am J Reprod Immunol 62:44; 2009)。

一時期非常に多くの論文を出すことができた私たちの教室は, 入局者の減少と関連病院からの人材の流出, 地域医療維持を目的とした大学からの人材流出により, 全国各地の産婦人科学教室のご多分にもれず大きな打撃を受けました。大学に在籍する人数は現在でも37名 (うち PhD 1名, 留学生3名, 非医師の大学院生1名) と最盛期の半分程度しかおりません。総合周産期センターとしてハイリスク症例80%を含む年間550分娩を扱う産科, 年間200例以上の癌患者の初回治療に当たる婦人科の診療に追われ, なかなか手のこんだ研究ができない状況が続いております。特に大阪では生殖医療に関して優れた民間のクリニックが多数存在し, 大学で生殖医療を行う意義を真剣に考えねばならない状況にあります。このようななかで, この数年間は, 過去の治療成績を解析する臨床研究を行い, また留学生を含む大学院の方々を指導

しつつ, 少しずつですが基礎研究を進めてきました。先に述べたような研究内容はもう少し労力をかけて実験を追加すれば非常に深みのある高いレベルの仕事になるであろうものもあると思います。しかし, 私の指導力不足により, なかなか深みのある高いレベルに到達できない, あるいはわずかの差で外国の研究グループに負けてしまう事態が多くみられました。

日本産科婦人科学会ははじめ関係各位のご尽力もあり, ようやく大阪でも産婦人科を専攻する医師が増え始めています。しかし, 時代の要求が変わり, 若い世代の医師の意識も変わり, 彼ら彼女らにまず十分な臨床的实力をつけてやらないと, 心に余裕が出てサイエンスにも関心をもつようにならないことを痛感しています。そのために, 通常は専攻医のスタートを市中病院から始めるような体制に変更しています。臨床医にとって, 特に基礎研究はよい意味で「あほ」になってのめり込まないとうまくいきませんし, そうなってはじめて研究の面白さ, 醍醐味がわかるようになると思います。しかし, 臨床を十分に習得した年代になって, 再び一から「あほ」になれる人材がどれだけいるか, となると以前より減る可能性があります。阪大で学ぶ産婦人科臨床医に人生のなかで大学において研究に熱中できる時代を与えることができるような, 人事・教育システムを教室が少しでも早く確立するように奮闘しております。また, 広く生殖科学, 生殖内分泌学に興味をもつ非医師の研究者養成にも力を注ぎたいと思っています。幸い, 指導者層にはまだまだリサーチマインドと独創的なアイデアをもった中堅クラスがおり, 大学院生や若手の助教を引っ張ってくれています。今後の教室のテーマとして, 上に述べた妊娠高血圧症候群, 着床, 子宮筋腫, 分娩のメカニズム, などの問題の他に早産のメカニズム, 胎児低酸素障害にたいする脳神経保護, 悪性腫瘍患者に対する妊孕能保護, 性腺の保存, などに取り組みたいと考えています。まず, 今までのエビデンスに基づく医療をできるだけ多くの患者さんに統一した方針で行い, そこでうまくいかない患者さんを解析し, 病態を見きわめて新しい治療法を基礎的知見からトランスレーションして開発する, という医学部臨床教室の研究室としてのよいサイクルを確立するように, さまざまな工夫を行っています。若い力を求めていますのでご興味があるかたは教室のホームページ (www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gyne/www/html/about_top.html) をご覧いただけましたら幸いです。