

研究室紹介

群馬大学大学院保健学研究科
生体情報検査科学講座

生殖内分泌研究室

准教授 安部由美子



研究室紹介の機会をいただきましてありがとうございます。2006年7月に医学科から保健学科に異動した後に立ち上げた研究室です。源流は、五十嵐正雄先生（現群馬大学名誉教授）の下、宮本 薫先生（現福井大学教授）と長谷川喜久先生（現北里大学教授）を中心に、視床下部・下垂体・性腺系ホルモンの研究に邁進していた群馬大学産科婦人科学研究室にあります。研究室の人数は年によって変わりますが、通常、大学院生（博士前期課程）1～3名と卒業研究生（検査技術科学専攻4年生）2～3名で研究しています。研究テーマを通して学生を指導し、実験結果を一緒に見て楽しむのに適した規模だと感じています。ハードとしての研究室のスペースは実験台1台分と手狭なため、共同利用機器センター・P2実験室を頻用しています。ちなみにこのP2実験室は、かつては特殊実験室と呼ばれ、創設期には、内分泌研究所（現生体調節研究所）の加藤幸雄先生（現明治大学教授）と宮本先生が実験され、その後は、宮本先生と峯岸 敬先生（現群馬大学教授）がゴナドトロピン・レセプターのクローニングに昼夜を分かたず実験された研究室です。

研究では「ヒトの胎児―胎盤―母体系におけるインヒビン/アクチビン」をテーマに、インヒビン/アクチビンと関連タンパク質が、胎児発育の至適環境維持にどのように関与しているかを明らかにしたいと考えています。半世紀の間、幻のホルモンともいわれていたインヒビンが、宮本先生により単離されたのは、私が大学院に入学する前年の1985年でした。大学院では長谷川先生、宮本先生、五十嵐先生の御指導の下、ヒト・インヒビン測定法の開発に関わり、妊娠時の血中インヒビン動態を明らかにし、その由来を検索しました。その後、水沼英樹先生（現弘前大学教授）が、妊娠時の疾患とインヒビンについて報告され、国内外からも胎盤のインヒビン、アクチビン、アクチビン結合タンパク質の産生や正常/異常妊娠時の変動について報告されていますが、胎児―胎盤―母体系における作用に関する知見は、下垂体―性腺系における知見に比べて限定的です。霊長類の胎盤だけが顕著なインヒビン産生を認めることが、研究を困難にしていますが、解明への鍵でもありと考えています。

実験系としては、産科婦人科学教室との共同により帝王切開時の卵膜をいただき、これまでのところ、主に、単離した羊膜細胞の初代培養系を用いています。産科婦人科学教室在室時に峯岸先生のご提案により始めた培養系で、佐川典正先生（現三重大学教授）たちが確立された方法を応用しています。ところで、アクチビンは、当初、FSH産生促進因子として発見され、その後、さまざまな作用が明らかになった増殖因子です。多様な機能

の1つとして、炎症や組織の傷害/修復過程に関与していることが報告されており、羊膜組織や羊膜上皮細胞では炎症性サイトカインによりアクチビン分泌が亢進することが報告されています。私たちは羊膜細胞培養系を絨毛膜羊膜炎のモデルとして利用し、ヒトの絨毛膜羊膜炎の、羊水で報告のある濃度の炎症性サイトカインを用いて、アクチビンの遺伝子発現と生合成への影響を調べています。現在は、羊膜上皮細胞と羊膜間葉系細胞におけるアクチビンの遺伝子発現の相違と、遺伝子発現促進機序について研究しているところです。また、アクチビンの作用を負に制御するインヒビンやアクチビン結合タンパク質の発現について検索中です。無血管性の組織である羊膜は、卵膜の最内層に位置し、羊水に接しているため、羊膜細胞から羊水中に分泌される増殖因子は、直接、胎児に影響していると考えられます。したがって、炎症性サイトカインにより羊膜細胞で産生されるアクチビンとその関連タンパク質について明らかにすることは、Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) などの胎児疾患についても、1つの知見を加えるものになると考えています。

インヒビン/アクチビンとは離れますが、この培養系を用いて、ダイオキシンの羊膜細胞に対する作用も研究しています。産科婦人科学教室在室時に、宮本先生との共同研究により、羊膜上皮細胞におけるダイオキシン誘導性遺伝子の網羅的検索を行い、インターフェロン誘導性遺伝子とコラーゲン代謝に関与する遺伝子の発現増加を報告しました。一方、疫学調査では、ダイオキシンの曝露された妊婦で早産の発症率が高いことが報告されています。卵膜の強度は、主に羊膜間葉系細胞で産生されるコラーゲンにより維持されるため、現在、羊膜間葉系

細胞におけるコラーゲン代謝に関与する遺伝子について、宮本先生、水谷哲也先生（福井大学准教授）と共同研究をしています。

ところで、インヒビンとアクチビンは β -subunitを共有する2量体で、タンパクレベルでの感度の良い測定法は、インヒビン/アクチビン研究の強力なツールとなります。インヒビン発見当初はRIAにより、1990年代以降は、主としてイギリスのグループにより開発されたELISAにより、インヒビンとアクチビンは測定されました。しかし、近年、これらの assay kit は入手困難な状態となっています。さらに、インヒビンの内、インヒビンAについては、2007年に米国 Beckman Coulter 社より専用自動分析装置用の CLIA kit が発売されましたが、日本では販売されていません。このため、現在、長谷川先生との共同研究により、研究室で用いることのできる測定法を開発しています。

大学院生としてご指導いただきました五十嵐先生は、現職時代に始められた子宮内膜症の局所投与療法の研究を、現在も継続されています。私たちの研究室に寄ってくださることもありますので、学生のなかから、将来、五十嵐先生のモットー「一生青春、一生研究」を引き継ぐ者が生まれることを密かに期待しています。今回の東日本大震災で、研究室に怪我をした学生がいなかったことは何よりも幸いでした。また、その後の「計画停電」で、損壊・故障したサンプルや機器がなかったことも幸いでした。しかし、この研究室紹介を書いている2011年5月5日時点で、福島第一原子力発電所の事故は収束していません。現在と未来の世代が受ける健康被害が、できうる限り小さなものであるよう、人類の叡智が生かされることを願って筆を置きます。