

研究室紹介

鳥取大学医学部産科婦人科学教室

生殖医学研究室

講師 谷口 文紀



教授 原田 省



医局集合写真

鳥取大学医学部および附属病院は、中国地方の最高峰である大山を仰ぐ鳥取県西端に位置する米子市にあります。周囲は自然に囲まれた生活しやすい地方都市であり、腰を据えて勉強するには好都合な立地と思われます。現在、教授1名、准教授1名、講師3名、助教7名、医員1名、および大学院生4名の総勢17名（男性13名、女性4名）が在籍しており、エビデンスに基づいた医療を提供するために日々研鑽努力しております。当科は、鳥取・島根・兵庫北部を含む山陰地方を中心とした地域医療を維持するという重要な役割を課せられており、バランスのとれた診療と教育が求められています。当科の不妊治療の現状としては、高齢不妊患者が多く、着床障害あるいは良好胚の得られない難治性不妊患者の治療に苦慮しているのが実情です。腹腔鏡下手術は1995年から主に子宮内膜症の治療目的で行って来ました。近年では、子宮筋腫や良性卵巣腫瘍などに対しても適応を拡大し、全腹腔鏡下子宮全摘術、子宮筋腫核出術、卵巣チョコレート嚢胞摘出術を中心に積極的に行っています。また、平成22年11月からはダ・ヴィンチサージカルシステムを用いたロボット支援子宮全摘術を開始しました。今後は、子宮筋腫や卵管形成などの不妊手術にも応用したいと考えています。

現在、教室が直面している最大の問題は、新臨床研修制度による研修医の都市部偏在の影響で、母校に残る卒業生が減少していることに加え、若手医局員の大半を占める女性医師が結婚・育児のために休職・退職を余儀なくされたことから、医局員数の減少に歯止めが利かないことです。さらには、医療機関の集約化により、大学病院への紹介患者数が増加したことから、日常業務が増加し、それに反比例して、研究人口の減少が顕在化しております。このように、臨床医の研究への機運が委みがちですが、生殖内分泌学の発展に貢献するためには個々の奮起が不可欠であり、日々の病院業務に忙殺されつつも、基礎研究のやりがいや楽しさ、好奇心や目的意識をもって研究に没頭することの大切さを、次世代に伝えていくことが必要であろうと考えております。

当教室における研究

生殖内分泌・周産期・婦人科腫瘍の3分野で、「オリジナリティーが高くかつ臨床に還元できる研究成果の達成」を目標としています。本稿では、私どもの生殖内分泌学研究について紹介させていただきます。

2010年度のノーベル生理学・医学賞は、Robert Edwards博士が体外受精を開発した功績を称えられて受賞されましたが、わが国でも1980年代後半より体外受精の



大山と附属病院

成功を目指して、多くのグループがしのぎを削って取り組まれました。当科でも、原田 省先生が英国リーズ大学へ留学し体外受精・培養システムを習得され、鳥取大学における最初の妊娠例、ならびにその後の成績向上に尽力されました。その頃より、分子生物学的実験法が産婦人科領域にも広まり始めましたが、原田先生は大阪大学第三内科で当時の最先端の実験技術を学ばれたのち、教室の基礎研究を推進されました。このことが礎となり、「子宮内膜症の病態解明」が研究室のメインテーマとなっております。子宮内膜症研究は、内膜症合併不妊症患者に頻繁にみられる表在性病変と不妊症がどのように結びつくのかという疑問から始まりました。内膜症患者腹水中にはインターロイキン (IL)-6, IL-8, および腫瘍壊死因子 (TNF)- α などのサイトカインが高濃度に存在すること、腹膜病変に点在する赤色病変の程度と相関することを初めて示しました (Harada T et al, *Am J Obstet Gynecol*, 1997)。この論文がきっかけとなり、IL-6の産生源が腹腔マクロファージのみならず、子宮内膜症細胞であること (Tsudo T, *Fertil Steril*, 2000)、IL-6はマウス胚発育や精子運動能を抑制すること (Yoshida S et al, *Human Reprod*, 2004) を示しました。また、内膜症細胞自体から IL-6や IL-8が産生され、IL-8産生は TNF- α によって調節されていることを報告しました (Iwabe T et al, *JCEM*, 2000)。その後、岩部富夫先生が自然免疫研究のトップリーダーである大阪大学微生物研究所の審良静男教授のご指導を受け、その実験技術を教室に還元されて、一連の子宮内膜症研究がさらに展開

されました。

最近の研究成果を簡単にご紹介しますと、抗炎症性サイトカインである IL-10が、TNF α により誘導される内膜症細胞由来の IL-6産生を抑えることを報告しました。腹水中マクロファージや内膜症病変からのサイトカインの産生バランスが内膜症の病態形成に重要であることを示唆する成績です (Tagashira Y et al, *Fertil Steril*, 2009)。炎症惹起物質である LPSの添加が、疼痛の原因と考えられる COX2-PGE2系を亢進して、内膜症細胞の増殖と浸潤を促進することを示しました (Takenaka Y et al, *Fertil Steril*, 2009)。次に、MAPKとNF κ B経路の共通分子である TAK1が、内膜症細胞の増殖やサイトカイン産生においてキーファクターであることを示しました (Taniguchi F et al, *Mol Cell Endocrinol*, 2009)。

さらには、子宮内膜症細胞の異所性生存には、内膜症細胞が有するアポトーシス抵抗性が関与することが示唆されました (Izawa M et al, *Hum Reprod*, 2006)。また、アポトーシス阻害因子である Survivinが重要な役割を有することを明らかにしました (Watanabe A et al, *Hum Reprod*, 2009)。本学生命科学科の伊澤正郎先生との共同研究も継続しており、アロマターゼ遺伝子の CpG アイランドの脱メチル化がアロマターゼ異常発現の原因となっていることを示しました (Izawa M et al, *Fertil Steril*, 2008, and 2011)。子宮内膜症研究は、世界中で精力的に取り組まれているにもかかわらず、未だ「Enigmatic disease」のままです。さらに深く検討を重ねて、治療や病態解明に結びつく研究ができればと考えて

ています。

遺伝子の機能解析に不可欠なツールであるノックアウトマウス研究の功績により、ノースカロライナ大学チャペルヒル校の Oliver Smithies 博士が2007年のノーベル生理学・医学賞を受賞されました。共同研究者であり、エストロゲン受容体ノックアウトマウス (ERKO) の研究で名高い NIEHS/NIH の Kenneth Korach 博士の研究室に小生がお世話になりました。マウス卵胞培養システムを用いた ER α を介した卵巣内フィードバックシステムの解析 (Taniguchi F et al, FASEB J, 2007) や、卵巣顆粒膜細胞における ER β 発現が排卵過程における LH 受容体発現と cAMP 産生に重要であることを見い出しました (Rodriguez KF et al, Endocrinology, 2010)。子宮内膜症研究に加えて、生殖医学の根幹ともいえる生

殖器官におけるエストロゲン作用に関しても研究を進めたいと考えています。

新臨床研修制度がこのまま継続される限り、なかなか研究メンバーの増加に繋がる打開策が見当たらず、研究に専念する余裕がないのが現状です。若手医師も地味な基礎研究には興味を示さず、臨床の経験症例数を稼ぐことや専門医取得にばかり目が向いているように感じます。1人でも多くの若い力をリクルートすべく、医学生・研修医に対して、産婦人科、特に生殖内分泌学のもつ魅力を真摯に継続的に訴えていくことが必要であると痛感しています。皆が知恵を出し合って新たな研究分野を開拓し、生殖内分泌学研究に邁進できる研究室づくりが目標です。