

# 研究室紹介

大分大学医学部

## 産科婦人科学教室

准教授 河野 康志



教授 檜原 久司



医局員

### 教室の歴史

大分大学医学部産科婦人科学教室は、1976年（昭和51年）に大分医科大学として開学し、1981年（昭和56年）に産科婦人科学教室が創設され、東京大学から木川源則教授が着任されたときから始まる。1988年（昭和63年）からは熊本大学出身の宮川勇生教授が着任し、2003年（平成15年）に大分大学と統合され、大分大学医学部産科婦人科学教室となった。2005年（平成17年）からは、大分大学の前身である大分医科大学出身の檜原久司教授が3代として教室を主宰している。

現在の教室の構成員は、教授1名、特任教授1名、准教授1名、講師1名、助教5名、医員5名、専攻医（入局後3年目まで）6名の総勢20名が在籍している。そのうち大学院生は6名であるが、大分大学には社会人入学制度があるため、助教や医員の職をもちながら研究をしている。男女比は男性医師10名、女性医師10名であり、中でも5名の女性医師は子育てをしながら働いている。教室では産婦人科専門医を取得後、サブスペシャリティー領域の専門医を目指すように勧めている。スタッフは、生殖医療指導医のみならず婦人科腫瘍指導医、細胞診専門医、暫定周産期指導医等の資格を取得している。

### 教室における生殖内分泌研究

当教室の生殖内分泌学の研究の歴史をみると、開講当初より、中枢や卵巣の内分泌の研究が行われており、当教室のメインテーマの1つである排卵機構の研究がこの時期より始まった。

われわれの教室では、まず生殖医療などの臨床から得られた疑問点や問題点を基礎研究で解決し、さらにその内容を臨床にフィードバックするという視点で研究を行っている。特に若い医師たちには基礎的な観点から得られる知見を通して、科学的なものの考え方を身につけるように指導している。われわれの研究内容を紹介する。

#### 1. 卵胞発育、排卵における炎症性変化と血管新生機構の解明

卵胞が発育し、排卵日近くなるとその周囲には炎症細胞が遊走し、さらには血管網が構築される。白血球の遊走は排卵前期の血管網を通じて起こり、それには莢膜細胞や顆粒膜細胞に由来する因子の存在も不可欠であり、その結果、白血球の組織内への遊走・浸潤が起こるとされている。この過程は、ケモカインに代表されるような白血球遊走因子によって助長される。白血球は初期には低濃度の白血球遊走因子に遭遇することで遊走されるが、徐々に遊走してきた免疫細胞の影響により高濃度

の白血球遊走因子が産生され、最終的にはこれらの白血球が活性化されると考えられている。われわれは卵胞中には高濃度のケモカインが存在することを見い出し、さらには卵の形態的な成熟度とも相関していた (Kawano et al., Am J Reprod Immunol 2001, Fertil Steril 2004). 卵巣におけるこれらの変化は短期間に行われ、毎周期起こるため、これらの制御機構を培養細胞等を用いて研究している。

## 2. 子宮内膜における着床機構の解明と着床期における子宮内膜間質細胞の役割

Vascular endothelial growth factor は、子宮内膜の増殖、卵胞発育や黄体の形成、胎盤の形成などに関与する。また、子宮内膜における胚の着床、妊娠の維持には白血球系の免疫担当細胞が関与しており、サイトカインやケモカインの産生が必要となる。

これらの物質を促進的に産生調節を行うのが interleukin-1, epidermal growth factor や血小板活性化因子であり、このような物質の受容体の下流に存在するのが細胞内情報伝達系である。われわれは、子宮内膜間質細胞、脱落膜細胞や羊膜細胞における細胞内情報伝達系の protein kinase C 経路 (Nasu et al., Biol Reprod 1999, Narahara et al., J Clin Endocrinol Metab 2003), sphingomyelin-ceramide 経路 (Kawano et al., Fertil Steril 2004) や mitogen activated protein (MAP) kinase 経路 (Furukawa et al., Fertil Steril 2009, Kawano et al., Hum Reprod 2011) について報告し、これらの経路の活性化でさまざまな生理活性物質の産生が調節されることを明らかにした。

## 3. 子宮内膜症における新たな治療戦略

さらに、enigmatic disease の1つである子宮内膜症に関して、病態解明と新たな作用機序に基づく薬物療法の開発を目的として、基礎的研究を行っている。

われわれの研究は、子宮内膜症に特徴的な慢性疼痛の原因と考えられる病巣の過剰な線維化、癒痕化はどのような機序によるものかという疑問から始まった。まず、癒痕化のきわめて初期の状態を反映する実験系として、子宮内膜症細胞のコラーゲングル3次元培養法を確立した。その結果、子宮内膜症細胞は正常子宮内膜間質細胞に比して、強いコラーゲングルの収縮能を有すること、このメカニズムは mevalonate-Rho/ROCK pathway によって調節されていることが分かった (Yuge et al., Hum Reprod 2007). さらに、mevalonate-Rho/ROCK pathway を標的として、子宮内膜症における癒痕化を抑制する薬

剤について検討したところ、脱落膜化 (Tsunoo et al., J Clin Endocrinol Metab 2009), simvastatin (Nasu et al., Fertil Steril 2009), ヘパリン (Nasu et al., Fertil Steril 2010) および fasudil (Tsunoo et al., J Clin Endocrinol Metab 2011) などの、ただちに臨床応用が可能と考えられる候補薬剤を抽出することができた。また、最近では子宮内膜症に関わるエピミューテーション (ヒストンのアセチル化, メチル化異常, マイクロ RNA の発現異常など) に着目して研究を進めている。今後は、実際の臨床応用に向けての検討が平行して必要であると考えている。

近年の傾向として evidence based medicine に基づく医療の確立のため臨床研究に関心が集まっているが、臨床にフィードバックできるようなトランスレーショナルリサーチも重要と考え力を入れている。最近では、日本産科婦人科学会、日本エンドメトリオーシス学会等で学術奨励賞をいただいた。海外に留学し研究を行うことについても少ない人数のなかではあるが若い研究者に勧めており、実際に留学した若手医師は研究成果を挙げている。

地方大学は医師不足の傾向が強く、大分県も例外ではない。勤務の改善としては、大学全体でマンパワーの充足を目的とした女性医師の職場復帰に取り組んでおり、大学病院内に設置された託児所は女性医師が臨床の場で仕事をし、さらには積極的に研究に取り組めるための一翼を担っている。加えて、大学院生の社会人入学制度が発足したため、収入面や社会保険への加入など待遇面でもこれまでと比べて充実しており、研究への取り組みが支援されている。

当教室は大学病院産婦人科としての規模は全国平均であるが、大分県に1件しかない医育機関であり、産婦人科の臨床経験を積み、研究するには症例数や指導医の数からも最適の研修施設である。教室は若い医師が多く、活気に溢れており、これからの地域医療を担う多くの人材が育ってくれることを願っている。



大分大学医学部および附属病院