

研究室紹介

京都府立医科大学

産婦人科学教室 内分泌グループ



教授 北脇 城



大学正門

京都府立医科大学は、1872年（明治5年）開学以来141年の歴史を有する。そのなかで培った『人間愛』『地域貢献』『国際的視野の涵養』という教育理念は変わることなく引き継がれ、京都から世界の人々の健康に貢献する人材を育成し、全人的な医療を実践してきた。産婦人科学教室は早くも1884年（明治17年）に開講され、本年度129年を迎えている。古くから性ステロイド代謝やその作用機構の研究が行われ、ステロイド受容体、エストロゲン代謝、アロマターゼ研究やプロゲステロンの悪性腫瘍への応用、アルツハイマー病の予防といったテーマへと展開してきた。2008年7月より北脇 城が第11代教授として教室を担当している。就任とともにスタッフを生殖内分泌、腫瘍、周産期、更年期医学、感染症の5つのグループに分けており、この分業化したシステムで診療はもちろん研究においてもそれぞれが体系的に明確なテーマをもって取り組んでいる。本稿では内分泌グループの基礎研究分野において現在行っているプロジェクトについて紹介する。

1. 子宮内膜症の発症進展機構に関する研究

子宮内膜症の有病率は性成熟女性の約10%と推定され、少子少産化を伴って増加傾向にある疾患である。遺伝的要因もその発生に関与していることが次第に明らかにされている。われわれは15年ほど前からこのテーマに着目し、患者末梢血 DNA を用いてさまざまな遺伝子の遺伝子多型に注目してきた。エストロゲン関連遺伝子として、エストロゲンレセプター (ER) α (Kitawaki J et al, Hum Reprod, 2001), CYP19 (Kado N et al, Hum Reprod, 2002), PPAR- γ (Kiyomizu M et al, J Soc Gynecol Invest, 2006), さらに免疫関連遺伝子として、IL-10 (Kitawaki J et al, Am J Reprod Immunol, 2002), HLA-Class I/II (Kitawaki J et al, Hum Immunol, 2002), TNF- α (Teramoto M et al, Am J Reprod Immunol, 2004), interferon- γ (Kitawaki J et al, Hum Reprod, 2004), IL-6とICAM-1との相乗効果 (Kitawaki J et al, Am J Reprod Immunol, 2006), KIR (Kitawaki J et al, Am J Reprod Immunol, 2007) の各遺伝子多型が子宮内膜症の発生およびその臨床的亜型と関連することを報告してきた。

子宮内膜症はその病巣組織にアロマターゼを発現しており、局所由来のエストロゲンが増殖進展に関与している (Kitawaki J et al, Biol Reprod, 1997; Kitawaki J et al, Fertil Steril, 1999; Ishihara H et al, Fertil Steril, 2003)。子宮内膜症卵巣嚢胞から分離培養した間質細胞におけるエストロゲン産生について検討したところ、

PGC-1 α が内膜症特異的にアロマターゼの発現および活性を制御していることを示した。現在 PGC-1 α を制御する因子を同定し新たな治療法の確立を試みている。

子宮内膜症性卵巣嚢胞は一般に良性腫瘍であるが、その0.7~1.6%が悪性転化して卵巣癌を発生する。しかし、その分子生物学的変化についての研究はあまり進んでいない。われわれは子宮内膜症性卵巣嚢胞より発生したと考えられる卵巣癌組織（12例）を用いてその内膜症、移行部、悪性腫瘍部をマイクロダイセクションにより切り出し、癌関連遺伝子および LOH (loss of heterozygosity) 解析を行った。PTEN と k-ras の癌遺伝子変異は明らかではなかったが、11/12例で合計31カ所の LOH を検出した (Xu B et al, Gynecol Oncol, 2011)。悪性転化メカニズム解明の糸口となる研究であり、悪性化を起こしやすいものとそうでないものの識別化を目指してさらなる解析を進めていく。

子宮内膜症の腫瘍マーカーとして CA125 抗原が知られているが、卵巣癌などの婦人科癌でも有意に上昇するため特異的マーカーとは言い難い。われわれはすでに子宮内膜症における CA125 のカットオフ値を見直し、20U/ml 未満または 30U/ml 以上であることを示している (Kitawaki J et al, Hum Reprod, 2005)。さらに近年、複数のマーカーを利用したコンビネーションアッセイを検討している。CA125 は種々の糖鎖修飾を受けており、sialyl-Tn (sTN) 抗原もその 1 つである。sTN 抗原が卵巣癌では高発現である一方、子宮内膜症ではほとんど発現していないことに着目し、sTN/CA125 レベルが子宮内膜症診断の新規マーカーであることを見出ししてきた (Akita K et al, Int J Gynecol Cancer, 2012)。コンビネーションアッセイシステムを用いて種々の糖鎖抗原と

の関与を解析することで、さらなる子宮内膜症診断のための高精度測定法に取り組んでいる。以上は、京都産業大学生命システム科教室との共同研究で行っている。

2. プロゲステンの乳癌および動脈硬化リスクに与える影響についての研究

更年期症候群に対するホルモン補充療法 (HRT) の際に併用されるプロゲステンの乳癌および心血管イベントへの影響は未だ一定の見解が得られておらず、プロゲステンの種類によって異なる可能性が指摘されている。乳腺においては局所におけるエストロゲン活性の亢進が乳癌の発生増殖に関与していることが知られている。われわれは、ヒト乳癌細胞を用いて各種プロゲステンがエストロゲン代謝酵素に与える影響を検討し、酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) が酵素活性を亢進させることを報告した (Xu B, Maturitas, 2007)。

動脈硬化発症の初期段階では shear stress の低い血管での血管内皮への接着分子を介した単球接着が引き金となる。われわれは、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を血管内皮モデルとして単球接着に対する種々のプロゲステンの影響を検討し報告してきた (Tatsumi H et al, Maturitas, 2002)。今後は動脈硬化発症のリスクを軽減しうる新たなプロゲステンを見出し、すべての女性が老年期まで輝けていられるようなホルモン補充療法の臨床応用を目指している。

3. エストロゲンの脳神経細胞へ与える影響についての研究

エストロゲンに代表されるステロイドホルモンは睡眠パターン、ストレス反応、記憶、脳の可塑性、覚醒、感



教室員一同

情などに作用している。コレステロールやステロイド誘導体は脂溶性であり、容易に血液脳関門を通過しグリア細胞や特定の神経細胞においてステロイドが産生される。妊娠期、出産期および産褥期におけるエストロゲンの脳神経系細胞に及ぼす影響を解析し、情動への作用やストレス応答機序解明を試みている。以上は本学解剖学教室との共同研究を行っている。

4. ホルモン依存性腫瘍における新たなエストロゲン受容体伝達調節機序の解明

ERはエストロゲンと結合してプロモーター上のERE配列を認識することで、さまざまな遺伝子の転写を制御する転写因子として機能する。一方、ERと類似した構造を有するがリガンド未知のオーファン核内受容体として発見されたERRはEREを認識しエストロゲン応答を制御すると報告されている。われわれはサブタイプの1種であるERR α が子宮体癌に発現しており、ER α を介するエストロゲン応答を抑制することを報告した (Watanabe A et al, J Clin Endocrinol Metab, 2006)。さらに

子宮頸癌においてはERR α がエストロゲンの有無に関わらず血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の転写や発現を制御し、血管新生のkey regulatorであることを示した (Mori T et al, Int J Gynecol Cancer, 2011)。さらにERR γ が子宮体癌における新たな予後規定因子として有用であることを報告している (Mori T et al, Int J Gynecol Cancer, 2012)。現在はERRのリガンドと予想されるホルモン化合物による新たな内分泌療法確立を目指している。

おわりに

産婦人科医不足が叫ばれるなか、臨床および研究両面において魅力ある教室作りに努めてきた結果、徐々に研究を志向する医局員は増加しようやく研究の行える体制となりつつある。また、現在在籍しているスタッフはみな通常の臨床業務を行っている。臨床で生じた疑問を基に研究内容を独自で考案しできるだけ研究の面白み (苦しみ?) を味わってもらっている。リサーチマインドをもった人間性豊かな医師の養成を目指し、今後も努力していきたい。