

# 研究室紹介

千葉大学大学院医学研究院

## 生殖医学



教授 生水真紀夫



講座名は、生殖医学です。2012年に生殖機能病態学 department of reproductive medicine から変更しました。英文表記はそのままとし、和名を英語表記に合わせたものです。このシンプルな講座名は、国内で当教室のみようです。

不妊・生殖医療や婦人科内分泌疾患の診断・治療を行いながら、臨床に即した課題を中心に研究を続けています。講座の研究グループとしては、生殖内分泌学のほかに子宮がん・卵巣がん・絨毛性疾患の研究グループなどがあります。生殖内分泌グループでは、アロマターゼを中心にステロイドホルモンの合成とその作用について、臨床応用を視野において研究を進めています。以下に、これまでの研究の経緯や研究者へのメッセージなどを含めて、研究を紹介させていただきます。

### アロマターゼ

アロマターゼは、生水が長年取り組んできた研究テーマです。研究の契機となったのは、アロマターゼ欠損症の発見です。正確には、アロマターゼ欠損症の患児を妊娠した妊婦の発見です。胎児副腎が大量に産生するアンドロゲンは、胎盤に発現するアロマターゼによりエストロゲンに転換され、尿中へと排泄されます。胎児がアロマターゼ欠損症に罹患していると、大量のアンドロゲンが蓄積して胎児と母親が妊娠中に男性化を示すことになります。母体と胎児（女児）に進行性の男性化症状がみられた症例を発見し、dehydroepiandrosterone-sulfate 負荷試験を行って、アロマターゼ活性の欠損を確認しました。

この研究では、金沢大学理学部の片桐正之教授・須原克子先生に研究の手ほどきを受けました。その後、須原克子先生から「藤田学園保健衛生大学の原田信宏先生がアロマターゼのクローニングに成功した」との情報を得たことが、アロマターゼ変異の同定につながりました。原田信宏先生の所属されていた教室の当時の主任教授は、わが国における遺伝子生化学のパイオニアの高木康敬教授でした。実は、高木教授は金沢大学生化学の元教授で、家内の叔父の旧知己（第四高等学校漕艇部元顧問）でありました。高木先生に初めてお会いした日に、かつて義叔父から聞いた漕艇部のストーリーと脈絡につながり2人の関連が判明しました。偶然とはいえ、少し運命的なものを感じたことを覚えています。

偶然といえば、当時私の所属していた産婦人科学教室が dehydroepiandrosterone を主要テーマとしていたこと、dehydroepiandrosterone-sulfate が妊婦を対象とする治療薬として当該時期の日本に限って販売されていたこ

と(そのため検査薬として患者に投与することができた)、金沢大学に優秀な cytochrome P450研究者が数多くいたこと、そもそもきわめて稀な患者さんに出会ったことなど、多くの偶然がありました。研究成果は厳密なサイエンスですが、そのプロセスには物語性があり、そこに研究者人生のもうひとつの楽しみがある、そのようなメッセージも教室員に伝えたいと思っています。昨今、不正な研究発表が社会問題となっていますが、数値化した成果の足し算ではなくプロセスの途中を愉しむ余裕があってほしいと願っています。

このようにして、アロマターゼ欠損症の発見に始まったアロマターゼ研究でしたが、遺伝子構造や発現制御機構の解析を経て、アロマターゼ過剰症の分子機構の解明へとつながりました。アロマターゼ過剰症は、微細な染色体逆位によりアロマターゼ遺伝子に新たなプロモーターが生じたことによって発症する疾患であることを明らかにしました。これはクローニングしてきた意味不明な配列を逆向に読み取ることでその存在に気づいたのですが、シーケンスを手作業で行いラダーを目作業で逆向に読み取る当時ならではの特技(?)に助けられての発見でした。

アロマターゼ欠損症と過剰症の表現型の解析は、エストロゲンが骨の生理機能に果たす絶対的な役割の解明に寄与することになりました。研究は、思いもかけない方向に発展をみせることがあります。異分野との出会いがきっかけになっていることも多いようです。「想定していない」進展は、大きな進歩でもあります。想定外の発展を想定することは難しいのですが、今取り組んでいる課題に価値があると思うのであれば「もしかしたら…」と空想することも研究を成し遂げる力になるかもしれません。大洞を吹いたり、シャドー記者発表(夢想)などイメージトレーニングも力になります。

現在の当教室では、アロマターゼの生理的・病理的役割、胎盤でのアロマターゼ遺伝子の進化を中心課題として研究に取り組んでいます。また、アロマターゼ過剰症の遺伝子解析は、成育医療センターの深見真紀先生の教室で主に行われており、共同研究の形で進めてもらっています。

アロマターゼは、過剰に発現することで乳がんや子宮内膜がんなどの発生に関与しています。これは、産物としてのエストロゲンの作用です。一方で、アロマターゼは組織内のアンドロゲン濃度の調節を介して機能調節に関わっていることを、アロマターゼ欠損症・過剰症研究を通じて学びました。そこで、現在、主席卵胞の選択に

おけるアロマターゼ発現の意義を、アンドロゲン濃度の低下にあるとの仮説を立てて研究を進めています。ラット *in vitro* 排卵系を用い、アロマターゼ KO マウスでのノックインやアロマターゼ阻害剤の作用を検討しています。最近では、不妊治療(排卵誘発)にアロマターゼ阻害剤を用いることがあり、卵胞発育におけるアロマターゼの役割について、動物モデルとヒトでの観察研究を実施しています。この過程で、不妊専門診療施設との共同研究を行い、最近いくつかの思いがけない発見をしています。

第1は、「卵胞の破裂=排卵」ではないかもしれないという知見です。臨床の現場では、超音波検査で卵胞の破裂をもって排卵と判断しています。しかし、破裂後にも卵胞内に卵子が止まっている可能性が驚くほど高いようです。全く正常な妊孕能をもつ女性でも、妊娠は4周期に1回しか成立しないのですが、50%が染色体異常に起因するとしても十分には説明できないことは以前から気づかれていました。今回の発見は、このギャップを埋める可能性があると考え、証拠集めを進めています。

第2は、閉鎖卵胞内に正常な発生能をもった卵子が存在するという知見です。主席として選択されなかった卵胞は増大を停止し、閉鎖過程へと進み、卵子は変性して発生能を失うと一般に考えられています。しかし、その一部は、少なくとも排卵時期にまで発生能を保っていることを確認していました。この発見は、体外受精胚移植の成功率を高める可能性があります。

アロマターゼ遺伝子の進化は、小林達也が中心に進めています。胎盤でのアロマターゼ発現は胎盤特異のプロモーターによって制御されていますが、このプロモーターは胎盤で構成的に高発現を誘導するプロモーターです。その他のアロマターゼプロモーターは恒常的に抑制されており、特定の誘導因子の存在下でのみ短時間誘導されるのですが、胎盤特異のプロモーターの発現制御の様式はこれとは大きく異なっています。これまでの検討の結果、このプロモーターはおよそ3,500万年前の内因性レトロウイルスの増幅の際にLTR-POL配列がアロマターゼ遺伝子上流に挿入されて生じたもので、マーモセットで2ヵ所の遺伝子変異が生じてLTR配列のなかにスプライシングドナー部位が生成したことに由来することが明らかになりました。因みにこのウイルスの産物である syncytin は合胞体細胞の形成に関与して胎盤の形成に重要な役割を果たすタンパクです。

この胎盤特異的(ウイルス由来)プロモーターを獲得する前の哺乳類(新世界ザルを含む)では、既存のアロ

マターゼプロモーター（胎盤特異的プロモーター以外のプロモーター）により胎盤にアロマターゼが誘導されているのですが、その発現量は多くはありません。そのため、ハイエナやワオキツネザルなどでは、胎仔や母体に男性化が生じます。一方、マカクでは胎児副腎で、それ以降の広鼻猿類では胎児と成獣の両方の副腎で大量の男性ホルモン（DHEAS）が産生されています。このため、これらの種では胎児は大量の男性ホルモンにさらされることになります。アロマターゼの胎盤特異的プロモーターの発現はこの広鼻猿類の出現時期に、一致しています。

小林達也は、マウス・ウシ・イルカ・マカクなどさまざまな哺乳類の胎盤を集めています。これまでに、胎盤内のアンドロゲン濃度とアロマターゼ活性がよく相関することを見出しました（ウシやイルカの胎盤は大きくて、冷凍庫がいっぱいです）。これは、哺乳類では、進化（妊娠期間の延長）に伴いアンドロゲン濃度が上昇し、これを処理するためにアロマターゼのさまざまな固有プロモーターを使って処理してきたこと、広鼻猿類では副腎性アンドロゲンが出現し桁違いに大量のアンドロゲンにさらされるようになったために新たに胎盤特異的アロマターゼプロモーターが必要になったとの仮説を支持するものです。千葉大学から30分ほどのところに千葉市動物公園があります。ここでは数多くの新世界ザルが飼育されており、動物園の協力を得て研究を進めています（サルの落ちた毛をもらうには大臣認可が必要ですが、血液は健診時の採血の残りを大臣認可なしにいただけます。落ちた毛も、サルの毛皮なのでハードルが高いのだそう

です。)

### 子宮筋腫・内膜症・PCOS

子宮筋腫について、エネルギー代謝をキーワードに研究を続けています。石川博士は、帰国後ヒト子宮筋腫の異種移植モデルを改良しホルモン感受性などについての検討を行っています。C<sup>14</sup>をトレーサーとした代謝実験から筋腫特異的代謝産物をTOF/MSにより同定し、その代謝異常に関連する酵素の特定を進めてきました。現在、臨床検体での代謝異常の確認作業に取り組んでいます。植原貴史は、内膜症の発生起源が胎生期遺残物にあるとの仮説に立って、主として病理学的手法により研究を進めています。さらに、PCOS患者に対するメトホルミンの内膜細胞に及ぼす効果について検討しています。これは、教室でメトホルミンが子宮体がん再発予防に有望であることを証明してきた際に、メトホルミンが正常内膜にも増殖抑制などの作用を示す可能性が示唆されていたことに因るものです。

このほかに、脳性小児麻痺に対するステロイドホルモンの効果（河原井麗正）や体外受精時に発生する3前核胚の起源や運命についての解析（藤田真紀）、良好胚盤胞胚の選別に関する研究（大久保毅）、胚細胞腫瘍の起源についての研究（曾根原弘樹）なども行っています。小規模の研究室で、分散した研究テーマの統合が現在の課題（悩み？）のひとつです。多様性はできる限り残しながらも、接点では共同して研究を進めて行きたいと考えています。シャドー記者会見を夢想しながら。