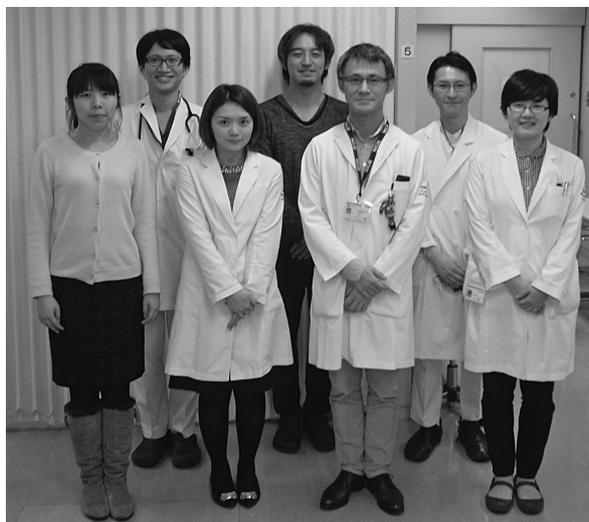


## 研究室紹介

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

### 発生発達病態学

講師 鹿島田健一



前列左より

野村莉紗 [H20卒 大学院2年生]  
松田 希 [H20卒 都立小児医療センター内分泌代謝科]  
鹿島田健一 [H6卒 本学講師]  
辻 敦美 [H19卒 大学院2年生]

後列左より

酢谷明人 [H20卒 本学助教(病棟医)]  
高澤 啓 [H15卒 川口市立医療センター小児科]  
宮川雄一 [H20卒 大学院1年生]

わが教室は開設以来70年以上の歴史をもち、現役の教員だけでも150名を超える大所帯ですが、その中において内分泌グループは比較的小規模なグループであります。とはいえ1968年から10年間教授として当教室を指導された故吉田 久先生は内分泌専攻であり、歴史的には大変由緒があるグループです。実際、1989年に始まった東京都の先天性副腎過形成の新生児マススクリーニングは吉田先生をはじめとするわれわれの先人たちが主導的な役割を果たしており、先天性副腎過形成は今でもわれわれ診療グループの主要疾患です。

今回、われわれ医科歯科大学小児科内分泌グループの紹介をさせていただく機会を頂戴しましたので、臨床面、基礎研究面についてご紹介させていただきます。

#### グループの体制について

現在医科歯科大学小児科のネットワークのなかで内分泌を専攻している医師は15名います。そのうち、大学のスタッフは講師1名(鹿島田; H6卒)、助教1名(酢谷; H20卒)、および大学院生3名(辻; H19卒、宮川; H20卒、野村; H20卒)です。また都立小児総合医療センターに常勤スタッフを1名(宮井; H12卒)、ジュニアとして国内留学している者を1名(松田; H20卒)派遣しています。さらに小野(H9卒)が、Hudson Institute of Medical ResearchのV. Harley研究室で性分化疾患(DSD)の研究に従事しており、2015年7月に帰国予定です。それ以外のスタッフはわれわれ小児科学教室の連携施設に勤務しています。

現在ネットワーク施設全体では、外来フォローアップしている患者数は1,000名を越え、大学における小児内分泌患者では400名ほどを外来でフォローアップし、年間100名程度の入院患者がおります。学会認定の研修施設としては、現在日本内分泌学会の認定教育施設になっているほか、本学糖尿病・内分泌・代謝内科(小川佳宏教授)と連携して、日本糖尿病学会の連携教育認定施設にもなっています。

勉強会は月1回、グループ内の定期勉強会のほか、今年で開始後10年以上を迎える都立小児総合医療センター内分泌・代謝科の長谷川行洋先生のグループらとの合同カンファランス(年3回)を行い、小児内分泌領域の基礎研究分野から臨床に至るまで活発な討議をしています。

#### 臨床研究について

対象疾患は小児内分泌疾患全般ですが、なかでも性分化疾患(DSD)、および先天性副腎過形成(CAH)に重点を置いています。CAHに関しては現在東京都の新生

児マススクリーニング（内分泌疾患）専門医療機関として、東京都予防医学協会のスクリーニングの指導に携わっており、毎年東京都予防医学協会に年報という形で年ごとのスクリーニングの状況について報告をしています。また21水酸化酵素欠損症をはじめとするCAHの患者数は全国有数で、臨床データを元にした発表や論文の執筆を行っています [Takasawa et al (2012) Endo J 59 (11), 1001-1006; Matsubara et al (2013) Endo J 60 (2), 149-154; Kashimada et al (2015) Endo J, Jan].

DSDについては、遺伝子検索はわれわれの研究室や、成育医療センターの深見真紀先生、緒方 勤先生（現浜松医科大学教授）と協力をして行っております。最近では大学院生の野村が45X/46XYのモザイクDSDの稀な臨床像を呈する症例について報告をしました [Nomura et al (2015) Clin Ped End 24 (1), 11-14].

## 基礎研究

小児科学教室の研究室である生命研究室は前々教授の矢田純一先生の時代に端を発し、その後水谷修紀前教授がご自身の血液腫瘍疾患のみならず、さまざまな小児疾患の病態解明、治療法の開発など広く生命現象の解明を目指すことから名付けられました。当教室の血液腫瘍免疫グループの基礎研究面での業績は大変高く、またそれに見合った設備が整い、*in vitro*で行う実験の多くは教室内で行うことができます。われわれ内分泌グループもこの恵まれた研究設備を共有させていただきながら、研究を行っております。

グループリーダーである鹿島田は2008年から3年間、*Sry*の発見者の1人として知られるPeter Koopman教授の研究室で性分化の基礎研究に従事し、主に*Sry*の転写制御機構（Cis制御領域同定の試み）[PLoS One (2014) 17, 9 (4) : e94813] やFOXL2の卵巣発生における機能についての研究を行いました [(2011) Endocrinology 152 (1), 272-280; (2011) FASEB J 25 (10), 3561-3569] 2011年鹿島田が帰国以降、生命研での研究を開始し、昨年まで大学院生であった高澤啓（H15卒）が鹿島田の指導の下、卵巣特異的転写因子FOXL2がWT1に拮抗して卵巣発生の*Sf1*の発現を抑制することを報告しました [(2014) FASEB J 28 (5), 2020-2028]. この研究は日本小児内分泌学会優秀演題賞、日本生殖内分泌学会学術奨励賞を頂戴しました。また稀なCAHのタイプである3βHSDの新規変異を同定、その機能解析を行い、新たな同疾患の病態の可能性を見い出しました [(2014) Clin End 80 (6), 782]. その他大学院生の松原洋平（H16卒）はシステム発生・再生医学講座浅原弘嗣教授のご

指導の下、TALENを応用し作成したY染色体ノックアウトマウスの作成とその解析を行っております [Matsubara et al (2015) Stem Cells Dev].

東京大学獣医解剖学の金井克晃先生、成育医療研究センターの高田修治先生（システム発生・再生医学研究部）はいずれも現在性分化の分野の第一人者として先陣を切って研究をされておりますが、私と同じKoopman研究室に留学されていた経験をおもちで、お2人とも私にとっては偉大な先輩にあたります。さらには金井先生の奥様の金井正美先生は本学の実験動物センター教授（疾患モデル動物解析学）です。偉大な先輩方からさまざまな形でご支援、ご教示いただける状況は大変ありがたいと思っております。こうした恵まれた環境のなかで、現在は大学院生2年目の辻 敦美（H19卒）が精巣分化のepigeneticな機構についての解析を、また野村莉紗（H20卒）は卵巣における転写因子*Sf1*の機能についての解析を金井正美先生との共同研究で行っております。

## 今後の展望

東京医科歯科大学、あるいはわれわれ小児学教室のモットーの1つがphysician scientistの育成です。われわれ内分泌グループはこのコンセプトを第1に掲げ、まずは専門臨床技術の習得、そのうえで臨床の経験に根ざした問題意識を研究に活かすよう指導しています。特に近年の遺伝学的な検査の目覚ましい進歩、将来的な遺伝子治療や再生医療を含む新たな治療法の可能性等、先天性疾患を多く扱う小児内分泌医師は、より良い臨床を行ううえで今まで以上に基礎医学への造詣が必要とされます。臨床と基礎双方への情熱をもつことが、ひいてはよりよい臨床、そしてよりよい医学の発展につながると思っています。

これらを踏まえ今後のわれわれの基礎研究においては、性分化、あるいは副腎をkeywordにしつつ、多岐にわたる分野の知見を統合しながら、小児内分泌疾患の新たな診断方法、治療法の開発についても再生医療なども視野入れながら考えていきたいと思っています。

わが教室は2014年6月に新たに森尾友宏教授が就任され、一同気持ちを新たに、さらなる教室の発展に邁進しています。森尾教授からは自由な形で研究をさせていただける環境を与えていただき、大変感謝しており、この場を借りて改めて御礼申し上げます。

私たち内分泌グループも教室の大いなる飛躍の一端を担うべく、努力して参る所存です。今後ともさまざまな形で諸先生方のご指導を賜われれば幸に存じます。どうぞよろしくお願いいたします。