

研究室紹介

関西医科大学医学部

産科学・婦人科学講座

教授 岡田 英孝



准教授 安田勝彦
助教（研究医長） 都築朋子



当研究室が所属する産科学婦人科学講座は関西医科大学の開校とともに昭和6年に誕生し、80年以上の歴史をもつ講座です。医療の領域は、妊娠・分娩の管理、女性生殖器に関連する悪性腫瘍を含むすべての疾患の治療、性機能異常の治療、生殖内分泌異常や不妊への治療、更年期・老年期障害の治療などです。

2013年4月に大学本部が、大阪市と京都市内から京阪電車で15分とアクセスの良い枚方市駅前に移転しました。附属病院に隣接した新キャンパスに広大なスペースを確保した新しい産婦人科研究室ができました。新設された研究室で岡田グループは、主に生殖生理・内分泌学と婦人科腫瘍学の研究を行っています。生殖器や細胞の機能解析、生殖器腫瘍の検討を、免疫組織染色、細胞培養に分子生物学的手法を取り入れて研究しています。妊娠成立の要である子宮内膜機能の研究では、性ホルモンによる細胞分化機構の分子・遺伝子解析を基盤とし、不妊症（着床不全）や不育症の診断や治療を展望しています。安田グループは、流産や早産の防止を目的とした子宮筋の収縮機構研究を各種薬物や外的因子に影響などを中心に解析しています。両グループともに相談しながら、動物実験（マウス、ラットなど）に加えて、手術摘出後の子宮組織、分娩時の胎盤や羊膜などを用いて行い、月経後の子宮内膜の修復に関わる組織幹細胞の研究や臍帯血・胎盤組織での幹細胞研究も始めています。

基礎研究

当研究室では子宮内膜の増殖・分化に着目し血管新生や脱落膜化の調節機構の解明を目指し、研究しています。私は、関西医科大学の肝臓研究所・分子遺伝学部門で分子生物学の基礎を学び、その後オーストラリアのプリンスヘンリー医学研究所でLois A. Salamonsen教授のもと現在の研究テーマでもある子宮内膜の脱落膜化に関する研究を行いました[J Clin Endocrinol Metab. 2005 90: 1028-1034]。帰国後は大学附属病院で臨床に従事しつつ基礎研究を継続して、特に卵巣から分泌される性ステロイドホルモンによる子宮内膜の局所調節機構について研究しています。性ステロイドホルモンであるエストロゲン（E）やプロゲステロン（P）は、子宮内膜を増殖・分化させて受精卵の着床やその後の妊娠維持に作用しています。このような子宮内膜の変化は、性ステロイドホルモンの影響下にある子宮内膜局所因子（サイトカイン、増殖因子、接着因子、酵素など）で制御されていることが、研究により次第に明らかとなっています。子宮内膜増殖にはEが重要な役割を果たしており、その受容体であるE受容体（ER）は特異的なDNA配列標識を認

識して転写共役因子と結合することにより、Eによる標的遺伝子群の発現を転写レベルで正負に制御しています。ERはヒト子宮内膜の上皮細胞、間質細胞ともに増殖期に強い発現が認められ、分泌期にはその発現は減弱しています。一方、子宮内膜に存在する血管平滑筋細胞にもERの発現を認め、Eが血管伸長に直接作用して内膜を増殖させる機構の可能性も指摘されています。このような性ステロイドホルモンによる直接作用以外に、ホルモンにより制御される各種の局所因子がパラクラインやオートクライン作用で子宮内膜の血管新生を調節しています。内膜組織の増殖の要は血管新生であり、これを制御する血管新生因子の発現調節におけるEの役割が明らかとなってきています。

子宮内膜局所の血管新生因子として、多種多様の促進因子と抑制因子が報告されており、VEGF (vascular endothelial growth factor) とその受容体は、血管新生の中心的な役割を担っています。VEGFの局在は子宮内膜上皮細胞および間質細胞で報告されており、月経周期を通じて子宮内膜の血管構築を促進し、内膜発育に関与すると考えられています。VEGFは、特異的な受容体であるVEGFR-1およびVEGFR-2を介して作用します。VEGFR-1は、VEGFR-2と比較するとVEGFに対する親和性が10倍以上強く、sVEGFR-1はVEGFR-1の膜貫通部やチロシンドメインをもたない可溶性蛋白でありVEGFと結合することにより強力な抑制作用を示します。われわれのグループでは、VEGFおよびsVEGFR-1の発現に性ステロイドホルモンが及ぼす影響を検討し、EはVEGF産生を増加させ、同時にVEGF阻害因子sVEGFR-1産生を減少させることにより生物学的活性のある遊離型VEGFを相乗的に増加させることを示しました。これらの知見から、Eは間質細胞に作用しパラクライン因子であるVEGFを誘導して血管新生を促進させることにより、内膜増殖に必要な子宮内膜環境を整えていると推測されます [Fertil Steril. 2010 ; 93 : 2680-2686].

着床や妊娠維持に必要な現象であるヒト子宮内膜の脱落膜化に着目して、Pに制御される標的遺伝子の解析を行ってきました。マイクロアレイ法による網羅的解析によりPで誘導されるFibulin-1 (FBLN1) という細胞外基質タンパクを見出し、FBLN1のプロモーター領域に結合するheart and neural crest derivatives expressed transcript 2 (Hand2) がFBLN1遺伝子転写に必要であることを報告しました [Fertil Steril. 2013 ; 99 : 248-255]. Hand2は実験動物において着床や脱落膜化に必須であると報告されていますが、ヒト子宮内膜における制御機構については不明であり、当研究室ではヒト子宮内膜における臨床的意義の解明を目指しています。われわれはsiRNAによるノックダウン実験によってPに誘導されるHand2がヒト子宮内膜の脱落膜化を調節する重要な役割を担っていることを報告しました [Fertil Steril. 2014 ; 101 : 1781-1790]. 今後、卵巣性ステロイドホルモンにより調節されている子宮内膜局所因子のさらなる解明に向けて研究を進め、現在、有効な治療がなく苦慮している着床不全による不妊や初期流産への新たな視点から有用な診断・治療の確立を目指していきたいと考えています。

今後へ向けて

産婦人科は女性の生涯と新しい命の誕生に関わる診療科であり、魅力ある研究テーマに事欠きません。特に近年のゲノム解析や遺伝学的な検査のめざましい進歩、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など、遺伝学に深く関わる産婦人科領域では、臨床を行ううえでこれまで以上に基礎医学への知識が必要となってきます。教室のメインテーマである子宮内膜機能に関する研究を発展させるとともに、本学の自由・自律・自学の学風のもと、周産期、婦人科腫瘍・内視鏡、生殖内分泌など多彩な幅広い分野に寄与できるよう、種々の研究の取り組んでまいりたいと考えています。