

## 研究室紹介

### 群馬大学大学院医学系 研究科産科婦人科学講座

産婦人科「Reproduction and Beyond」

教授 岩瀬 明



群馬大学医学部産科婦人科学講座は、昭和19年2月にご着任された清水直太郎先生により開講され、梅沢実先生、松本清一先生、五十嵐正雄先生、伊吹令人先生、峯岸敬先生と続き、私が7代目となります。正式名称は、群馬大学大学院医学系研究科臨床医学領域産科婦人科学講座です。周産期、婦人科腫瘍、リプロダクション・女性医学の3つのグループがそれぞれの臨床を担っていますが、研究については内分泌と子宮内膜症をキーワードとして連携して行っています。詳細については、われわれのウェブサイト (<https://gunma-obgyn.jp>) をご覧いただければ幸いです。

私の前任の峯岸先生が以前、生殖内分泌学会の理事長をされておられたことからわかるように、群馬大学産科婦人科学教室は生殖内分泌分野の基礎研究を中心に発展してきました。着任後は、さらに臨床的な視点を加味した研究も併せて行う方向としています。またいくつかの研究テーマについては私の前任地である名古屋大学時代から継続しているもので、名古屋大学との共同研究として実施しています。以下に代表的な研究テーマについて紹介させていただきます。

卵巣機能不全患者自己抗体標的タンパクの同定と解析  
(名古屋大学・大須賀智子講師グループとの共同研究)

われわれは、甲状腺自己抗体保有卵巣機能不全患者の血清から卵巣に反応する自己抗体を同定し、LC/MS/MSにより卵巣顆粒膜細胞に発現するPOTE (prostate, ovary, testis) タンパクを標的抗原として同定しました (unpublished data)。POTEの機能解析実験にはわれわれが樹立したヒト顆粒膜細胞不死化細胞株 (Bayasula et al. Endocrinology 2012.)、マウス卵巣組織切片培養系 (Murase T, et al. J Assist Reprod Genet, 2018.) などの技術が役立っています。抗POTE抗体測定系の開発を行うとともに、POTE抗原とアジュバント投与により自己免疫機序による卵巣機能不全モデルマウスの確立を目指しています。さらに、体外受精時に採取されたヒト顆粒膜細胞におけるPOTEの発現と血清AMH値、治療成績との関連を解析する臨床研究にも着手しています。

子宮内膜症の克服を目指して

子宮内膜症は月経痛、不妊症、がん化との関連により女性のライフイベントに深く関わる重要疾患であるといえます。前任地では、臨床検体・モデルマウスを用いた研究により子宮内膜症治療の新たなターゲットとして、FGFシグナルに關与するHAND2 (Kato N, et al. Reprod Sci, 2019.)、線維化・局所炎症を惹起するFAK



群馬大学医学部産科婦人科学講座リプログループ

(Nagai T, et al. *Reprod Sci*, 2020.), TCF21 (Ganieva U, et al. *Am J Pathol*, 2020.) について報告してきました。群馬大学においても、子宮内膜症の発症・進展からがん化に至る過程をテーマに研究を継続しています。

一部の線維芽細胞に発現する Meflin は、筋線維芽細胞変化やがん関連線維芽細胞との関連が報告されています。われわれは子宮内膜症病変のがん化について、Meflin 発現との関連においてレーザーマイクロダイセクションによる病変局所の網羅的遺伝子発現解析を実施しています。その他、子宮内膜症の進展について病変局所の低酸素環境と線維化についても検討を行っています。子宮内膜症に関する研究については、新たに開発した卵巣に主たる病変を形成するマウスモデルが役立つと期待しています (Hayashi S, et al. *Redox Biol*, 2020.)。これらマウスモデルを用いた研究については名古屋大学・中村智子講師グループとの共同研究として実施しています。

#### 卵巣予備能マーカー AMH を用いた臨床研究

血中 AMH 濃度測定の有用性について臨床研究を10年以上にわたって展開し、とくにチョコレート嚢胞手術における AMH 低下を報告した論文 (Hirokawa W, et al. *Hum Reprod*, 2011.) は、現在まで多数引用されています。群馬大学でも AMH に関する臨床研究を継続しており、子宮内膜症非手術症例における卵巣予備能の変化、術前の AMH 値による術式選択および不妊治療の最適化についての前向き研究を行っています。

#### 他分野への展開と今後の発展

生殖分野以外の産婦人科サブスペシャリティー領域へも、子宮内膜症および内分泌に関連する研究を展開しています。近年、子宮内膜症合併妊娠における周産期リスクの上昇が注目されています。群馬大学と関連病院による前方視的研究が進行しており、すでに1000症例以上が

登録され、妊娠初期に確認された子宮内膜症所見と周産期予後との関連を解析する予定です。また群馬大学では、糖尿合併妊娠・妊娠糖尿病の症例が多いという特徴があり、これら疾患の診断と予後に関する血清マーカーを探索する研究も進行しています。具体的には、ヘパトサイトカインである FGF21 濃度の妊娠中の変化を解析しています。ヘルスケアの観点から女性ホルモンを新たな手法で評価する研究も進めています。保健学科の林邦彦教授との共同研究により、尿中ゴナドトロピン濃度が血清での値と相関することを報告しました (Onizuka Y, et al. *Clin Biochem*, 2019.)。これらのデータを基に、更年期女性における疫学研究を展開しています。

#### 最後に

当教室には産婦人科のすべてのサブスペシャリティー専門医がそろっており、質の高い診療を提供しています。2年前に開始したロボット支援手術も軌道にのっており、今後は遺伝領域の診療にも力を入れていく方針となっています。研究面では着任3年ということで、まだ具体的な成果には結びついておりませんが、実験機器を整備いたしました (写真下部)。また大学院生の部屋も整備しました。当教室からの海外留学は長らく出ていませんが、今後は海外留学をサポートするとともに留学生の受け入れも積極的に行いグローバルな視野を養成していきたいと考えています。群馬大学産科婦人科学教室の伝統を発展させるべく臨床・研究を担う若い力に加わっていただくことを望んでいます。微力ではございますが、生殖内分泌研究の発展に少しでも貢献できるよう取り組んでまいり所存です。本学会員の先生方におかれましては、さらなるご指導を賜りますようお願い申し上げます。



群馬大学医学部産科婦人科学講座・大学院生とともに。



リアルタイム PCR



イメージアナライザ