

# 研究室紹介

## 東京薬科大学

### 内分泌薬理学教室

教授 田村 和広



内分泌薬理学教室では、内分泌系、特に生殖内分泌系の薬理学に関する研究を行っています。当教室は、もともと女子部（上野）の「生理・薬理学教室」（昭和40年）として誕生し、いくつかの教室名の改称を経て現在に至っています。東京薬科大学の前身、東京薬舗学校は、明治13年（1880）に設立され、私学では141年の歴史を持つ最古の薬学部です。昭和51年（1976）に、男子部（新宿）と併合して、本学は八王子キャンパスに全学移転し、広大で緑豊かな静かな環境に位置しています。教室の先人らは、1970年代からエストロゲン作用におけるプロスタグランジン（PG）の役割に関する研究に従事され、血圧調節、性腺におけるPG作用、甲状腺機能と生殖の相関など、幅広く内分泌系の調節に特化した研究を展開して現在に至ります。令和元年（2019）から田村が教授として着任し、生殖内分泌の基礎研究に力を入れています。本邦薬科大学で生殖内分泌の薬理学的研究を行っているのは、私の知る限りでは本学だけです。現教室は、教員4名、大学院生2名、学部生6年・10名、5年・14名、4年生・13名の総勢43名が在籍しています（しかし、全員が実験研究をしているわけではありません）。学生は薬剤師免許を取得し、主に調剤薬局・ドラッグストア、製薬企業、病院、公務員の職に就きます。

#### 1) 研究

現在、主なテーマは子宮内膜症と妊娠高血圧症候群の病態とそれらの創薬に関するものです。

##### ①子宮内膜

本邦ではライフスタイルの変化、特に未婚者の増加、出産数の低下等により、子宮内膜関連疾患の罹患率が増加しています。現在使用される子宮内膜症治療薬は、悪化因子のエストロゲン作用の減弱を狙った性腺刺激ホルモン分泌を抑えるGnRHアゴニストや脱落膜化促進などの直接作用をもつ第四世代プロゲステロン（P4）誘導体です。しかし、疼痛等の兆候に対する抑制効果は限られ、いまだに十分なQOL向上には至ってはいません。

われわれは、ヒト子宮内膜腺細胞と内膜間質細胞株を卵巣摘出ヌードマウスの腹腔内に移植すると内膜症様病変が形成されることを観察していますが、これら細胞株を移植したマウスモデルを用いて病変様組織の変化を解析したところ、炎症性サイトカイン発現上昇や血管新生といった病態の進行にプロテアーゼ活性化因子（PAR）等の出芽関連因子が関わることを示唆しました。加えて、プロテオーム解析によりセリンプロテアーゼインヒビターであるSerpina1（alpha1-antitrypsin; A1AT）タンパク質の発現低下が病変様組織の炎症に関与することを



報告しています。内膜間質細胞で発現するAIATをノックダウンするとPARアゴニストで惹起されるIL-6などの炎症性サイトカイン発現が著しく上昇し、逆に過剰発現により抑制されます。

AIAT発現抑制で変動する遺伝子群についてmRNAシーケンス解析、パスウェイ解析を行ったところ、炎症反応因子、免疫反応因子の発現の高進を認めます。AIATがToll様受容体を介して炎症を慢性化させる結果も得られ、AIAT関連因子の機能と創薬標的としての可能性を解析しています。

子宮内膜症の特徴として、炎症を伴いながら進展する病変の線維化があります。病状の進行に伴い、異常な病巣組織の再構築、細胞老化もみられます。三次元培養系では、低酸素下での炎症因子は、内膜腺上皮の上皮間葉系転換(EMT)を誘起し、内膜細胞の線維化に寄与します。一連の研究では、間質細胞から分泌されるケモカインの1つCXCL12が腺細胞に存在する受容体CXCR4を介してEMTを促進しました。EMTに加え、筋線維化がみられます。われわれは、血中炎症性因子により子宮内膜間質細胞からアクチビンAが分泌され、EMTを起こすと同時にCTGFを介して筋線維芽細胞様へと変化させることを報告しました。この過程の抑制薬の新規治療薬の可能性を検証しています。さらに、老化細胞の選択的除去(セノリシス)薬の治療薬としての可能性も検討しています。子宮内膜間質細胞の脱落膜化時に起こる細胞老化を選択的に除去すると脱落膜化が促進されます。子宮内膜症の病変部において老化細胞の存在も最近報告され、細胞老化やそれに伴う細胞内小器官の異常(ERストレスやミトコンドリアストレス)、老化誘導性エクソソームと内膜症病態との関連も興味があるところ です。

また、妊娠成立に欠かせない内膜受容能の基礎研究では、胞胚の着床に関わる子宮内膜間質細胞の脱落膜化機構を解析しています。これまでに、動物およびヒト培養細胞を用いて微小管動態調節因子stathmin、インスリン様成長因子結合タンパク質IGFBP7、cAMPシグナル仲介因子EPAC、小胞体シャペロンタンパク質Calreticulinなどの脱落膜化における役割を明らかにしました。最近、P4に親和性を示す非古典的P4受容体として知られるP4 receptor membrane component 1(PGRMC1)が、月経周期分泌期の子宮内膜での発現が減弱することでフォークヘッド型転写因子FOXO1の発現が誘導されることを報告しました。PGRMC1は、脱落膜化とそれに伴う適切な細胞老化を誘導し、胞胚の着床のみならず月経周期の進行における子宮内膜リモデリングに関与する

と考えられます。

## ②胎盤栄養膜

妊娠高血圧症候群(HDP)は妊娠時に高血圧を認める症例の総称であり、妊婦10人に1人が発症します。現在は、第一選択薬としてメチルドパやラベタロールなどが使用されていますが、病態に即した有効な治療薬がないのが実状です。胎盤を構成する絨毛は、合胞体栄養膜細胞(ST)で覆われ、この内側に局在する細胞性栄養膜細胞(CT)がSTへの分化・融合することでその機能が維持されます。この異常が胎盤形成障害を招き、HDP、胎児発育不全などの発症原因になります。われわれの最近の結果は、HDP患者胎盤では、ミトコンドリア機能低下に伴うインターフェロン関連因子(IFITMs)の増加が、STへの分化を阻害していることを示唆しています(未発表)。詳細な分化・融合メカニズムを解明するため、生体内環境を模倣する絨毛マイクロ流体デバイスも作製しつつ、栄養膜の分化・融合メカニズムを解明するとともに、HDPにおける栄養膜細胞の分化異常のシグナル伝達経路の同定を試みています。

## 2)教育方針など

近年、不妊を招く疾患、子宮内膜症、子宮筋腫のほか、妊娠関連疾患(妊娠高血圧症候群)、月経困難症、更年期障害など、女性のQOLや社会での活躍に負の影響を及ぼす女性特有の疾患や健康障害が問題視されています。罹患者が増える一方、十分な治療方法が確立していない疾患も多く、それらの予防や治療法の開発が期待されています。性差医療の科学的視点も重要です。教室ではこのような患者さんのケアに貢献できる専門知識を有する薬剤師・医療人を育成したいと思っています。研究マインド・スキルを身につけた医療人になるために、サイエンスに基づく薬物治療や研究を実践できる基礎力を身につけることが必要です。教員は、各人の進路希望を尊重し、多様な医療現場・医薬品業界で活躍できる人材の輩出を願い、教育します。特に、①論文を読み評価する、②文書・論文を書く、③研究テーマに深く取り組み、④研究結果や発見を伝える、などの力を身につけるために、週1回の教室ゼミ(研究報告、論文紹介)には時間をかけています。主な活動学会は、日本薬理学会、日本薬学会のほか、日本生殖内分泌学会、日本胎盤学会、国際胎盤学会(IFPA)です。研究は、基本的に、ヒト細胞株や実験動物モデルを用いた実験が中心になりますが、同時に、臨床検体から得られた組織や細胞を用いた解析も行わざるを得ません。東京医科大学や埼玉医科大学を中心とし、多くの研究機関との共同研究でご指導を

いただき、研究を進めています。他研究室の研究者との交流は、学生にも新しい刺激、成果をもたらすことも多く、他領域の異なる分野の研究室との学際的交流をより進め、学生、後進のために実りある連携研究を展開したいと考えます。

### 3) 終わりに

私自身は研究テーマとして、学生時代は排卵機構におけるPG代謝物の機能、黄体形成と線維芽細胞増殖因子、留学時は、着床機構、胎盤栄養膜分化の研究など、一連の妊娠成立のカギとなるステップでの分子機構の研究をしてきました。いうまでもなく生命の連続性の根幹には生殖事象があります。卒論教室で所属した薬理学教室で生殖内分泌を学び、その実験研究の魅力と楽しさにひかれ、また、共同研究先の家畜生理学教室の先生方と交流できたことにより進路が大きく変わりました。生殖内分泌領域の研究・教育（学部講義では主に内分泌薬理、自律神経薬理を担当）に長年にわたり関わることができたことは非常に幸運でした。その大事な研究活動の学びと交流の機会として、本学会には第3回の学術集会から参

加させていただきお世話になっています。引き続き、後進共々、諸先生方のご指導を賜れましたらこれ以上の喜びはありません。

今後も、ウィメンズヘルスのケアと関連疾患の予防、治療につながるような研究を意識しながら妊娠成立に向けた子宮内膜の機能的変化機構の解明とともに、不妊を招く難治性疾患の病因の解析をしたいと思います。女性の健康問題を生涯にわたり包括的に支援する社会環境の醸成が日本の将来のためにも必要です。子宮内膜症、多のう胞性卵巣、更年期障害、骨粗鬆症、乳がん、そして周産期の合併症等、女性の活躍を阻みQOL低下を招く疾患は多く、活力ある社会実現に向けての克服課題です。特に子宮内膜症は、アンメットメディカルニーズの高い疾患であり、革新的新薬の創出が切望されています。当研究室で見出した線維化抑制作用が示唆されるアクチビンシグナル下流因子の新機能にも焦点を当てて疾患制御を可能にする治療標的分子や診断マーカーを見出し、薬物治療につながる知見を得ることを目指します。

教室活動の詳細は、ホームページ (<http://ps-toyaku.site/yakuri/node/110>) をご覧いただけますと幸いです。



培養室の様子



研究室風景（手前は大学院生 D2）