

研究室紹介

奈良県立医科大学

産婦人科学講座

教授 木村 文則



奈良県立医科大学産婦人科学講座は、初代教授 足高善雄先生が、1945（昭和20）年に就任され開講されました。私が8代目となります。奈良県立医科大学附属病院では、20年以上前に体外受精を含む高度生殖医療が実施されていましたが、その後、行われなくなっていました。私が奈良県立医科大学に着任したのは、2021年9月1日ですが、その時は、生殖補助医療の実施や妊娠性を改善する腹腔鏡下手術なども実施されておりました。着任後少しずつ準備をして、2024年4月1日に生殖補助医療を実施する高度生殖医療センターがオープンしました。まだ症例数は少ないのですが、体外受精を希望される患者も集まってくるようになりました。このようにしてやっと周産期、婦人科、生殖医学の3つの部門の診療体制が整うとともに、これら各々に対して研究体制を整えられるようになったと思っています。前任の小林教授が卵巣がんの研究を主にされておられましたので、その流れをくむ研究を残すことを考えつつ、私が前任地で行ってきた子宮内炎症や細菌叢の着床や妊娠予後に与える研究、妊娠性温存に関わる研究を立ち上げることにしました。私の立ち上げている研究は、生殖医療に関係するものですが、生殖内分泌学とは間接的にかかわるような内容であると考えます。

子宮内炎症・細菌叢の着床や妊娠予後に与える影響に関する研究

子宮内は無菌ではなく、細菌叢が存在することが明らかとなってきていますが、その子宮内細菌叢を構成している細菌は、どのようにして形成されているかは明らかになっていません。一方、子宮内および腔内細菌叢の乱れ（dysbiosis）が、着床や妊娠予後に影響すると考えられています。私は、子宮内の慢性炎症である慢性子宮内膜炎（chronic endometritis；CE）は、着床障害となる



とともに妊娠予後に影響することを明らかとしてきました。CEは、主に子宮内に存在する細菌への免疫反応による炎症と考えられていますが、dysbiosisとなってもCEでない患者も認められ、子宮内細菌叢とCEの関連についても納得のいく答えは得られていません。すなわち、子宮内細菌叢の妊娠成立および妊娠継続に及ぼす影響については未だ明らかになっていないといえます。これらの問題を解決するために次世代シーケンサーを用いて、細菌の同定を属 (Genus) のみではなく、種 (Species) レベルまで行い、子宮腔内や子宮内膜組織のみではなく、口腔内、腔内、腸内の細菌叢も同時に調べ関連性を調べる、CEが認められた場合にその治療を行い、子宮、口腔内、腔内、腸内の細菌叢などの変動を追跡する研究を立ち上げました。さらにこの研究では、細菌種による着床や妊娠予後への影響を検討することとしています。また、妊娠予後不良例についても分娩直後より同様に細菌叢を追跡し、対照群と比較することにより妊娠予後への影響と細菌叢などとの関連についても検討しています。前任地である滋賀医科大学産婦人科時代にCEにより子宮内膜がプロゲステロン抵抗性を示すことを示しました。生殖内分泌の観点から細菌種の違いによっても、プロゲステロン抵抗性を示すかどうか、プロゲステロン受容体の構造や機能に影響を及ぼすかどうか



についての検討も行いたいと考えています。

抗がん剤暴露による原始卵胞の活性化の制御方法の開発

私は、これまでにフォリスタチン関連タンパク遺伝子改変マウスを用いてアクチビン過剰が、oocyte nest breakdownを遅延させることや早発卵巣不全を示すこと、第4世代プロゲスチンが、抗アンドロゲン作用によりマウスの原始卵胞の活性化を制御することなどを明らかとしてきました。また、実臨床では数多くの卵巣組織凍結保存を実施してきました。これらの研究の最終的な目的は、ともに抗がん剤などの薬物の影響から卵巣を保護することです。抗がん剤として用いるアルキル化剤や白金製剤は卵巣毒性が極めて強く、不可逆的な不妊症を引き起こしますが、その機序の一つとして、抗がん剤による原始卵胞の活性化を起点とした卵子数の減少、Burn out theoryが提唱されています。原始卵胞活性化を阻害する薬剤はマウスの動物実験でその有効性は示されてきていますが、臨床応用には至っていません。今回、抗がん剤による原始卵胞の活性化を阻害するとの報告がある薬剤の単独または併用による卵巣予備能に及ぼす効果を検証することとしています。また、これらの種々の薬物投与下の卵子内の卵母細胞、前顆粒膜細胞、顆粒膜細胞を単一細胞レベルで単離し、空間的トランスクリプトーム、シングルセルトランスクリプトーム解析を行うことで、原始卵胞活性化の制御機構をより詳細に検討し、これらを通し薬物による新たな妊孕性温存療法を開発したいと考えています。

最後に

このように婦人科腫瘍ただ一つ研究を行ってきたといってもよい奈良県立医科大学ですが、ここに周産期、生殖医学の研究を立ち上げつつあります。どの分野の臨床を行うにしてもリサーチマインドの醸成は必要であると考えます。新たな知見の発見により医学会に貢献するとともに研究を通してより良い臨床医を育ててまいりたいと思っています。