

研究室紹介

京都府立医科大学大学院 医学研究科 女性生涯医科学



教授 森 泰輔



はじめに

京都府立医科大学は1872年（明治5年）、京都府民自らの寄付によって京都東山の青蓮院に建設された療養病院から誕生した日本最古の医科大学である。153年の歴史の中で培った『人間愛』『地域貢献』『国際的視野の涵養』という教育理念は変わることなく引き継がれ、京都から世界の人々の健康に貢献する人材を育成し、全人的な医療を実践してきた。産婦人科教室は1884年（明治17年）に大学第4の診療科として開講され、本年度で141年を迎えており、古くから性ステロイド代謝やその作用機構の研究が行われてきた。2021年10月より森 泰輔が第12代教授として教室を主宰し、女性のQOLに大きな影響を与える子宮内膜症や更年期障害、子宮体癌などを中心に研究を行っている。性ステロイド研究の伝統を基盤に、分子生物学、免疫学、薬理学、時間生物学など多角的な視点で病態解明と新規治療法開発に取り組み、産学連携も活用した基礎から応用までのトランスレーショナルリサーチを推進している。本稿では特に内分泌領域で現在行っているプロジェクトについて紹介する。

1) 子宮内膜症

① 病因および進展機構の解明

子宮内膜症は性成熟女性の約10%が罹患し、月経困難症や不妊によりQOLを著しく低下させるが、その病因や進展機構は不明点も多い。われわれはエストロゲン産生や炎症が内膜症の発症と進展に及ぼす影響について着目し、卵巣子宮内膜症より初代培養した間質細胞を用いた *in vitro*、マウスを用いた *in vivo* 研究を行っている。最近では、転写共役因子である PGC-1 α が RXR α を介し、アロマターゼ発現、エストロゲン産生、細胞増殖、炎症、アポトーシス抵抗性に関与することや、鉄代謝調節ホルモンであるヘプシジンが子宮内膜症患者の月経血中で高濃度であり、これが正常子宮内膜間質細胞内で鉄蓄積による ROS および炎症性サイトカイン発現を増強させることを明らかにした。これらの因子について臨床応用も含めたさらなる検討を進めている。

② プロゲステロン抵抗性の克服と非ホルモン依存治療の開発

子宮内膜症では、プロゲステロン抵抗性による治療効果の個人差や高い再発率が課題である。既存治療の奏効率向上とプロゲステロン抵抗性の解明に向けた取り組みとして子宮内膜症間質細胞において、膜型プロゲステロン受容体 PGRMC1 の抑制がプロゲステロン応答性を向上させることを見出し、PR 依存性・非依存性経路につ

いて RNA-seq なども含めた検討を行っている。また、ホルモンレセプター発現と治療抵抗性の関連についても検討しており、術後再発例では病変の上皮細胞で PR 発現が低下することを報告した。一方で非ホルモン治療の選択肢拡充にも取り組み、大豆由来のイソフラボンアグリコン (DRIA) が ER β を介して内膜症細胞の増殖を抑制し、抗炎症作用を示すことをマウスモデルで示し、現在 DRIA 含有サプリメントを用いた臨床研究が進行中である。

2) ホルモン補充療法 (HRT) と動脈硬化リスク

更年期障害に用いられる HRT の心血管系リスクにはいまだ一定の見解が得られていない。当教室は血管内皮モデルやマウスを用い、HRT 使用薬剤の単球内皮接着への影響を検討している。これまでにエストロゲンではエクイリンは接着を増加させたが、17 β -エストラジオール (E₂) には作用がないこと、プロゲステンではメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) は接着を亢進させたが、Dienogest にはその作用がないことを報告した。より安全な HRT の選択に貢献する臨床応用にむ

けた研究にも取り組んでいる。

3) 産婦人科領域に関わる概日リズム研究

時計遺伝子群によって生成される概日リズムは、代謝ネットワークやホルモン分泌を聖女し恒常性維持を担うことがわかっているが、発生や疾患への関連については不明な点も多い。当研究室では、産婦人科領域に直結した概日リズム研究を展開しており、発生初期段階におけるステロイドホルモンが概日時計形成および遺伝子発現に及ぼす影響や、卵巣が持つエストロゲン分泌以外の機能を介した全身の概日リズムに及ぼす影響の解明について取り組んでいる。これらの研究は本学統合生理学教室と共同で行っている。

終わりに

産婦人科医不足が叫ばれる中、臨床および研究両面において魅力ある教室作りに努めている。若手専攻医や大学院生も年々増加し、現在は教員15名、大学院生9名で研究を行っている。