

What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部産科婦人科学教室

塩沢 丹里

女性の一生は誕生から、思春期、妊娠・出産、更年期、閉経期までダイナミックな変化の連続です。産婦人科学は女性の一生をケアする学問で広い生物学的分野に関わりますので研究テーマの宝庫です。当教室では、婦人科腫瘍と周産期領域の研究の二つを柱として研究していますが、いずれも臨床現場で見られる現象の解析をポリシーとしています。

#### 婦人科腫瘍学

1. 子宮内膜癌に対する研究：内膜癌の患者数は最近20年で5倍以上に増加しており発生機序の解明や新たな治療法が待たれています。私達は正常内膜や病変部の遺伝子のマイクロアレイ解析によって癌化にともなって増加する因子としてリポカリン2 (LCN2)を見出しました。LCN2は元来は鉄イオン運搬分子ですが、これが癌の浸潤能に関与していることを新たに見出し現在その機序を解析中です。また、細胞が増殖する際には各種の細胞周期調節因子が働くことが知られていますが、細胞周期調節因子のひとつで細胞周期の進行を促進するサイクリンAの発現が内膜癌の予後不良因子であることを見出し、その機序としてサイクリンAが抗癌剤の感受性を低下させていることを明らかにしました。この結果からサイクリンAが治療の優れた標的分子であると考えられたため、サイクリンAの発現を抑制する物質を網羅的に探索した結果、全く新しい低分子化合物を見出しました。現在この化合物の特許取得準備と薬剤化をすすめています。

2. 子宮頸部腫瘍：子宮頸部に多発する嚢胞を認めた際には、良性のナボット嚢胞や悪性である最小偏倚型腺癌(MDA)、その中間である分葉状過形成(LEGH)などを正確に診断し適切な治療の選択する必要があります。私達は2007年にこれに関する全国共同研究を施行し、その結果をもとにこれら疾患の診断と対応のプロトコルを発表しています。また関東化学(株)と共同で開発した胃型粘液検出キットによる胃型腺癌(胃の粘液を産生する特殊な腺癌で予後不良とされています)の術前診断法の確立に向けて全国共同研究を展開中で、このキットの保険収載を目指しております。

3. 癌細胞の遺伝子変異の機能的スクリーニング：近年次世代シーケンサーの導入によって様々な癌で非常に多数の遺伝子変異が報告されるようになりましたが、各々の遺伝子変異の機能は不明です。これを調べるために癌の遺伝子をまるごと正常細胞に導入し、癌化が起きた細胞を解析して原因遺伝子を検出する機能的スクリーニングを行っています。現在、卵巣の明細胞癌から癌化能を有するいくつかの新規遺伝子を見出していますが、今後これをいろいろな癌で応用していく予定です。

#### 周産期学

1. 分娩発来機序の研究：ヒトは受精後正確に280日後に陣痛が始まりますが、この機序はまだ人類の謎です。近年の研究で陣痛発来時には子宮筋や卵膜に非常に強い炎症がおき、炎症が陣痛の引き金になることが報告されていますが、それではなぜ280日目に炎症がおきるのかが不明です。母体と胎児のどこかに280日を正確に数えて炎症を引き起こす機能を持った細胞があるはずですが、その細胞は妊娠40週で急速に機能が低下する胎盤の絨毛細胞の可能性が高いと考えました。これを検討するために胎盤の老化を検討した結果、絨毛の合胞体細胞は40週から老化が始まることを突き止めました。現在、この外側の細胞の老化が炎症の引き金になるかを検討中です。

2. 胎児肺成熟の機序：妊娠高血圧症候群では胎盤機能の低下にともなう子宮内環境の悪化により、胎児の発育が制限されしばしば早産になりますが、不思議なことに劣悪な子宮内環境が予想される見ほど出生後の呼吸状態がよいことが判明しました。この現象の機序として肺成熟を促進するneuregulin-1(NRG-1)に注目しています。NRG-1は絨毛の血管内皮細胞から産生されること、私達が確立したELISA法による測定で、妊娠高血圧症候群の妊婦の血中で増加することから、胎児の肺成熟の新たなマーカーとなる可能性が見出されています。

以上、当科で行っている研究をご紹介します。近年産婦人科医の減少で研究のマンパワーが不足がちですが、できるだけ臨床にフィードバックできる基礎研究を行い、研究をすれば臨床医としてより深い実力がつくことを目指したいと思っています。