

What's new? —研究室探訪—

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、閉経期に至る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医療を中心に研究していますが、臨床で見られる現象の理解を深める事を目的としています。

婦人科腫瘍学

1. 子宮内膜癌に関する研究：内膜癌は近年著増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。子宮内膜癌は正常子宮内膜から発生しますが、正常内膜は女性ホルモンであるエストロゲン（E）によって増殖します。また内膜癌もEで増殖しますので、Eは以前から内膜癌の危険因子と考えられてきました。しかし内膜癌は血中Eが高い若い女性には少なく、Eが低下する閉経後に多発します。この疑問を解決するために、内膜癌発生に関与すると考えられているDNAミスマッチ修復（MMR）機能とEの関係を検討したところ、高E環境は、MMR機能を高め、癌化をかえって抑制している可能性を世界で初めて示しました。加えて内膜癌に対する新たな分子標的薬の開発に取り組んでいます。すでにいくつか有望な化合物を同定・合成しており、知財獲得の準備をすすめています。また内膜癌は未妊婦に多いことをヒントに、精漿中の抗腫瘍物質の同定を試みています。

2. 子宮頸部腫瘍：子宮頸部に嚢胞を形成する疾患として、良性のナボット嚢胞や分葉状頸管腺過形成（LEGH）、悪性の胃型腺癌（GAS）などがありますが、これらの疾患は子宮頸部の奥に発生するために組織等の採取ができず、正確な診断が困難でした。当教室は世界に先駆けてこれら頸部嚢胞性疾患の体系的な取り扱い法を提唱し、全国から多くの紹介患者さんを受け入れてきました。また、現在この取り扱い法の日本産婦人科学会の診療ガイドラインへの掲載が検討されています。

子宮頸癌の95%はヒトパピローマウイルス（HPV）によって発生しますが、当教室で取り組んでいるGASはHPVが関与しない5%の代表格で非常に予後不良です。加えて、今後HPVワクチンにより通常の頸癌は減少していくと予想される中で、ワクチン無効なGASの重要性が高まる可能性があります。私達はGASの遺伝子変異を同定し、さらにオルガノイド培養にも成功しており、これらをもとに新規治療法を検討中です。

3. 卵巣癌：近年クリニカルシークエンスが普及しましたが、まだ有効な治療がみつかる頻度は低く、この一因として、薬剤の絶対数が足りないことがあります。当教室では、同一患者で抗癌剤使用前と再発後の組織の遺伝子変異を検討することにより抗癌剤抵抗性に関与する遺伝子を複数同定しており、現在これらの機能解析を行っています。また、信州大学小児科で中沢教授らが開発された新規のCAR-T療法の卵巣癌に対する効果を検討させていただいており、臨床応用も期待できる大変有望な結果が得られつつあります。

周産期学

1. 妊娠高血圧症候群（HDP）の発生機序に関する研究：受精卵が子宮内膜に着床すると、受精卵から絨毛が発育して胎盤を形成しますが、このとき、絨毛細胞が子宮の血管壁を置換し血管径が拡大するremoldingとよばれる現象がみられ、これによる胎盤血流の増加が正常妊娠維持に重要であることが明らかになってきました。近年、HDPの原因としてこのremodeling不全が指摘され注目を集めていますが、予防法は開発されていません。我々は、抗生物質AZMがremolding不全によって産生される酸化ストレスから絨毛細胞を防御することを明らかにし、今後のHDPの予防の可能性を検討しています。

2. 癒着胎盤のMRIによる評価法の研究：前置胎盤では、癒着胎盤の可能性が高いとされています。癒着胎盤は大量出血の原因となるため、正確な術前診断が望まれています。有効な方法は確立されていません。我々は、信州大学放射線科の協力のもと、当科での前置胎盤症例のMRI画像の検討から、癒着胎盤を示唆する所見を同定し、臨床応用をめざしています。

以上、当教室で行っている研究をご紹介させていただきました。できるだけ臨床にフィードバックできる基礎研究を心がけ、“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。我が国の産婦人科領域の研究は外国に水をあけられればなしですが、なんとか一矢報いたいと考えています。