

女性の生殖生理・脂肪代謝における増殖因子の意義

倉智 博久

大阪大学医学部産科学婦人科学

この度、栄誉ある第1回神澤医学賞受賞者にお選び頂きましたことに対し、神澤邦雄理事長はじめ神澤医学研究振興財団および選考に御関係の皆様にご心からの謝意を表します。今回受賞の対象となりました研究成果は、言うまでもなく、多くの先生方の御指導と多くの有能な共同研究者に恵まれたお陰であり、ここで改めて皆様に厚く御礼申し上げます。

本講演では、私達の今までの研究成果と、最近の研究成績についてもご紹介します。

私達は生殖生理と脂質代謝における増殖因子、とくに上皮成長因子 (EGF) ファミリーの意義について研究し、生殖生理では、まず、不明な点が多かった卵管機能について研究しました。卵管の上皮細胞では、エストロゲンに誘導されて、EGF、 $TGF\alpha$ とその共通の受容体である EGF 受容体 (EGF-R) が発現することを *in vivo*、*in vitro* で明らかとしました。EGF と $TGF\alpha$ は卵管内の受精卵にパラクリン的に作用し、その発育を促進するという役割を担っており、エストロゲンに誘導される EGF/EGF-R オートクリン機構は、エストロゲンの卵管上皮増殖作用を局所で媒介するという意義を有することも明らかとしました。

ノックアウトマウスでの研究結果などから、EGF は妊娠の維持に必須であることが明らかとされています。我々は絨毛細胞に EGF/EGF-R オートクリン機構が存在し、これが絨毛細胞からの human chorionic gonadotropin (hCG) 分泌に重要であることを明らかとしました。さらに、その分子機構を解析し、EGF は、c-kinase 系を介して CREB (cAMP response element binding protein) をリン酸化し、hCG 遺伝子上流に存在する CRE に作用して転写を促進し、hCG 蛋白の産生量を増加させることも明らかとしました。

脂質代謝の分野では、卵巣摘出 (Ovx) マウスにおこる肥満に興味を持って研究しました。Ovx によって顎下腺・血中の EGF が著増することと、顎下腺摘出を行うと Ovx しても肥満が起こらないという観察から、Ovx による EGF の上昇が脂肪組織の lipoprotein lipase (LPL) を増加させ、脂肪合成を促進することが Ovx による肥満の一因であることを *in vivo*、*in vitro* で明らかとしました。

最近、エストロゲンの直接的な脂肪合成抑制作用の分子機構についても研究を行い、LPL遺伝子上流にエストロゲン応答領域を特定し、この領域の特性についても解析を進めました。「エストロゲンと脂質代謝」というテーマは、閉経後女性のエストロゲン補充療法の理論的根拠となりますが、できれば治療にも結び付く研究を行いたいという夢をもって研究を進めています。

その他にも、共同研究者とともにエストロゲンの抗動脈硬化作用、ホルモン分泌や子宮筋収縮の分子機構についてカリウムチャンネルと低分子量G蛋白の研究、さらに卵巣癌の薬剤耐性獲得のメカニズムについての研究などの研究課題に取り組んでいます。

参考文献

1. Tsutsumi, O., Kurachi, H. and Oka, T. A Physiological role of epidermal growth factor in male reproductive function. **Science** 233:975-977, 1986.
2. Morishige, K., Kurachi, H., Amemiya, K., Adachi, H., Adachi, K., Sakoyama, Y., Miyake, A. and Tanizawa, O. Menstrual stage-specific expression of epidermal growth factor and transforming growth factor- α in human oviduct epithelium and their role in early embryogenesis. **Endocrinology** 133:199-207, 1993.
3. Adachi, H., Kurachi, H., Homma, H., Adachi, K., Imai, T., Morishige, K., Matsuzaawa, Y. and Miyake, A. Epidermal growth factor promotes adipogenesis of 3T3-L1 cell *in vitro*. **Endocrinology** 135:1824-1830, 1994.
4. Yamaguchi, M., Ogren, L., Kurachi, H., Hirota, K., Imai, T. and Talamantes, F. Opposite effects of transforming growth factor- α and epidermal growth factor on mouse placental lactogen I secretion. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 92:2830-2834, 1995.
5. Matsumoto, K., Yamamoto, T., Kurachi, H., Nishio, Y., Takeda, T., Homma, H., Morishige, K., Miyake, A. and Murata, Y. Human chorionic gonadotropin- α gene is transcriptionally activated by epidermal growth factor through cAMP response element in trophoblast cells. **J. Biol. Chem.** 273:7800-7806, 1998