

東京薬科大学 第一号クラウドファンディング： 子宮内膜症と妊娠高血圧症候群の 根治を目指して



薬学部 内分泌薬理学教室 講師 草間 和哉 (大学 57 回)

はじめに

当研究室では、妊娠の成立と維持の仕組み、さらに女性生殖器の疾患とその治療薬開発を目指した研究を行っています。子宮内膜症は生殖年齢女性の約 10%が罹患し、発症者の約 50%が不妊症を併発します。さらに、妊娠高血圧症候群は、妊婦の約 10%が発症し、流産や母体死亡の原因となります。どちらも使用される薬剤はありますが、完治が難しい病気です。我々はこの病気に関与している可能性がある「老化細胞」に着目しています。老化細胞は加齢によっても蓄積しますが、年齢に関わらず細胞が何らかの障害を受けることでも発生し、体内で蓄積することで、様々な影響を及ぼします。どちらの病気も、老化細胞が関わるという仮説を立て、その機序解明を目指して日々検証しています。現時点ではその詳細な病態生理が不明ですが、本研究結果は社会に還元できると信じています。

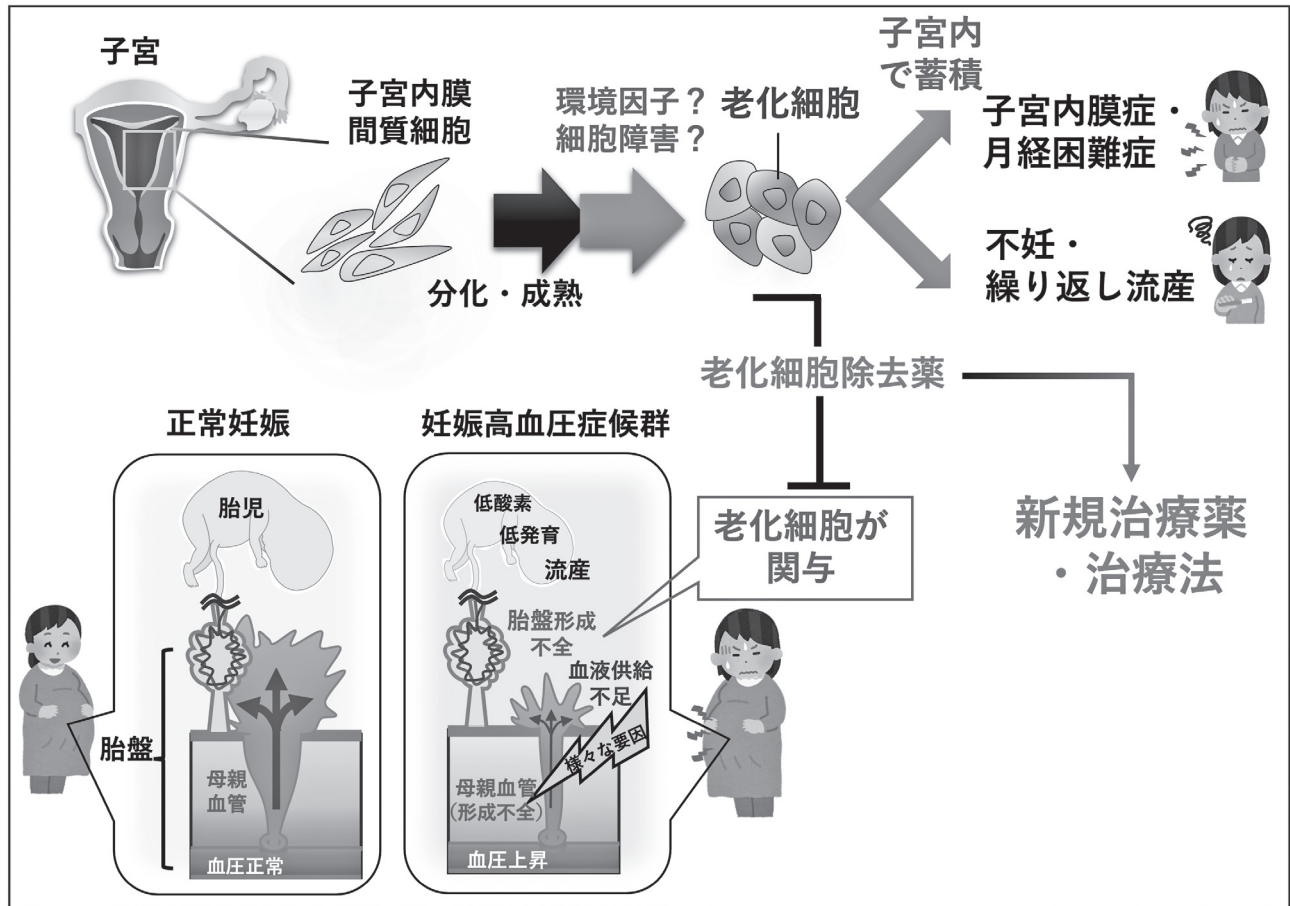
近年は国からの運営交付金や競争的資金の削減により一極集中型の予算配分が散見されます。それに加え、臨床応用へと直接結びつく研究が求められています。また、産科婦人科領域の研究費の枠は少なく、その多くが臨床サンプルを使った研究や臨床研究が採択される傾向にあるのも事実です。それにもかかわらず、不妊等につながる子宮内膜症や妊娠高血圧症候群の発症機構は不明であり、根治的治療には至っていません。しかしながら、基礎研究段階である本研究では国の

医療研究開発推進機構である AMED などの大型予算の採択には至らず、非臨床 POC (Proof of Concept: 研究の実現可能性の証明) の取得やそれに準ずる成果が必須と考えられます。2024 年度より本学は国内最大級のクラウドファンディングサービスを運営する READYFOR 株式会社との業務提携を締結しました。そこで、クラウドファンディングにより臨床段階へと繋げるための非臨床 POC 取得に向けた研究資金を、不妊・流産をめぐる問題に賛同いただける外部支援者の方々から募ることとしました。

子宮内膜症と細胞老化

子宮内膜症はアンメットメディカルニーズの高い難治性疾患であり、患者の約 50%が不妊症を併発します。子宮内膜症では、腹痛など激しい痛みを伴うため、女性の生活の質 (QOL) を大きく低下させ、社会活動を困難にします。罹患率が高く、本邦の推定患者数は 260 万人です。本症は薬物治療や手術による病変摘出が行われますが完治が難しく、再発率も高いです。また、ホルモン療法が行われると不妊治療との両立が難しいです。そのため、ホルモン療法に依存しない根本的治療薬が求められており、本疾患の発症と進行のメカニズムの解明は、産科婦人科領域の喫緊の医療課題となっています。

子宮内膜症では、本来、子宮腔内にのみ存在する子宮内膜組織が、子宮外の組織、主に



プロジェクトの概略図

腹膜、卵巣等で生着、増殖し、炎症と線維化を伴って機能しています。その発生機序は諸説ありますが、「月経血の逆流説」が有力です。すなわち、月経血が逆流し、卵管を通過して、血中に含有される子宮内膜組織片が腹膜や卵巣などの異所性に生着して異常な増殖をするというものです。子宮内膜症の病巣においては、慢性炎症や線維化に加え、免疫細胞や老化細胞の蓄積も確認されますが、これらは病期経時的に変化しており、上記に示した病変が形成される部位でも特徴が異なるなど複雑な病態を形成します。

近年、子宮内膜症組織の大規模解析により、子宮内膜症細胞には正常群、老化細胞群、線維化促進群の3つの集団が存在することが報告されました¹⁾。我々が開発したヒト子宮内膜細胞移植マウス子宮内膜症モデルの病巣では、子宮内膜症に特異的な嚢胞を形成し、老化細胞が増加することを明らかにしました。老化

細胞は、その形質変化 (SASP: senescence-associated secretory phenotype) により炎症性因子等を分泌し、老化細胞の蓄積は炎症部位の拡大や線維化を引き起こすと考えられます。我々は、老化子宮内膜細胞を薬剤により選択的に排除することで、子宮内膜細胞の機能を改善することを報告しており²⁾、新たな子宮内膜症治療薬としての可能性に注目して、現在、詳細な解析を行っています。

妊娠高血圧症候群と細胞老化

妊娠高血圧症候群は妊婦の約10%が罹患し、病態の悪化により子癇発作などを起こす母子共に致死的な疾患です。近年、女性のライフスタイルの変化に伴い高齢出産の割合は出産数全体の約3割となり年々増加しています。高齢妊娠における妊娠高血圧症候群の発症は、年齢に比例して増加していますが、加齢による本疾患発症のメカニズムは明らかになって

いません。妊娠高血圧症候群は本邦においても対策が必要な重点疾患であり、世界中でその治療法や病態メカニズムに関する研究が行われていますが、現時点での根本的な対処法は妊娠の終了のみです。現在、妊娠高血圧症候群の発症機序として、胎盤形成不全が最も支持されています。胎盤は、主要な構成細胞である胎盤栄養膜細胞が、浸潤型と融合型へと分化することで形成されます。分化した浸潤型細胞が子宮内膜に浸潤し、母体血管を構成する血管内皮細胞に置換することで、母体から胎児への血液循環を作ります。一方、融合型細胞は母体・胎児間での栄養交換に加え、胎児を守る免疫的バリアとしても機能する重要な細胞です。これらの細胞分化およびその機能障害が、妊娠高血圧症候群を引き起こすと考えられています。近年、老化した胎盤栄養膜細胞は上記の細胞分化・融合が障害されることが報告され始めました。また、加齢は本疾患の発症に影響しますが、胎盤形成における妊娠年齢の影響を分子レベルで評価する研究は進んでいません。我々は、老化細胞を除去できる薬剤が、胎盤機能を改善することを報告しており³⁾、細胞老化と妊娠高血圧症候群の関係を精査しています。これら成果は、子宮内膜症と同様に、老化細胞除去薬が本疾患の根本的治療に寄与できる新規治療薬になると考えています。

クラウドファンディングを行なって

私が応募する際のクラウドファンディングのイメージは、一般の興味ある方や、病気に関連する方々からの支援が多く集まることで資金を集めるというものでした。もちろん間違っていないのですが、READYFORとのミーティングにおいて最も衝撃的だったのは、自分と関係性が近い方のみで全体の50%の寄付を集めることが常であるということでした。そこで、研究室のOB、OGや自分達の友人に連絡することから始めました。そのため、身近な方々からの寄付が集まるに連れて、成功させなければならないという責務が強くなり

ました。また、企業や業者などにも積極的に声がけしましたが、一研究者への寄付は難しく、思う様にはいきませんでした。また情報発信も重要で、学会や患者の会からのアナウンスや様々なSNSでの発信等も行いましたが、個人的に連絡するというのが最も重要な方法であるということも痛感しました。終えてみて最も大事なものは、いかに事前準備ができるかということでした。連絡する方、会社、団体のリスト作成や、身近な方への事前の声がけ、さらに情報発信する方法などです。あとは最後まで志と根気を保てるかということも重要だと思いました。

逆にクラウドファンディングを行なってよかったことも多くありました。一つは、多くの患者さんやその近縁者からの寄付と期待のお言葉を頂いたことです。我々の研究が社会的にもニーズのあるものであるということが再認識できました。また、多くの方とお話するなかで、自分の研究の強みとと思っている点が社会とズレていないこと、また他にもあるということ気付かせてもらいました。全くの専門外の方とのお話の中で自分の研究をより広い視野で見直すことが出来たかと思えます。

おわりに

我々薬学部の研究者は、生物系と化学系の幅広い知識を駆使して薬の開発を目指して研究しており、さらに同じ医療系である医学部と連携することで、基礎研究でありながら臨床研究に最も近い領域で研究しています。この強みを活かすことで、患者さんへ届く薬の開発に繋がれると考えています。子宮内膜症は、月経痛をはじめとした疼痛を引き起こし、QOLを著しく損なう疾患です。また、不妊をはじめ、卵巣がんや心血管疾患、骨粗鬆症など様々な疾患を併発します。慢性的な痛みは、日常生活に大きな影響を及ぼし、女性の様々な機会を奪っています。さらに不妊により少子化も加速させます。また、妊娠高血圧症候群は、妊娠したにも関わらず母子共に



生命に関わる疾患で、場合によっては流産を余儀なくされています。男性とは異なり、女性は胎児を育み、出産するための準備として、1ヶ月間という短い期間に体内で劇的な変化を繰り返しており、それが心身共に大きく負担をかけています。さらに上記の様な疾患が女性のQOLをさらに下げ、社会的機会を奪っているのも事実です。今回クラウドファンディングを通して、この研究のニーズの高さと重要性、それと同時に社会還元に繋げるという責務を負っているということを再認識させていただきました。我々はこの現状をなんとか改善できればと研究を日々進めています。さらに、東京薬科大学の代表的な研究となれる様努めていきたいと思ひます。

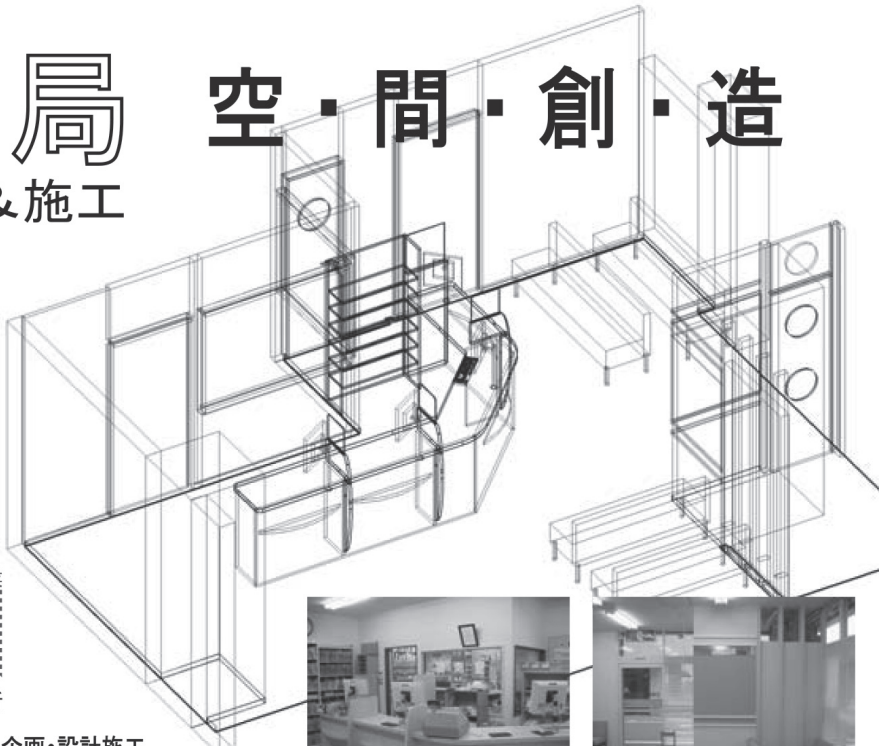
最後に、ご寄附を賜りました皆様、寄附のお願いのために奔走して下さいました大学関係者をはじめ、本事業事務関係者等、支えて下さった多くの方々に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。



参考文献

- 1) Shih *et al.*, *BMC Med.* 2022; 20: 315.
- 2) Kusama *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 571: 174.
- 3) Yoshida *et al.*, *Sci Rep.* 2024; 14: 287.

薬局 空・間・創・造

設計 & 施工



1928年創業
一級建築士事務所

建築・店舗・総合企画・設計施工
建設業許可（般-28）第103512号

株式会社 岡目屋

本社 〒110-0004 東京都台東区下谷3丁目14番4号 TEL 03(3872)5174(代) FAX 03(3872)5178