組織的な若手研究者海外派遣事業　報告書

人間総合科学研究科生命システム医学専攻

　松田　学　（生殖生化学研究室）

【テーマ】　**Monoamine signaling in prolactin-target tissues**

【出張先】　Department of Molecular and Cellular Physiology

University of Cincinnati Medical School

Cincinnati OH 45267, USA

（Supervisor: Prof. Nelson Horseman)

【出張期間】　2011年3月28日　～　2012年3月27日

【出張先での立場】　Visiting Scholar

【研究の内容と成果】

　乳腺の発達およびミルク分泌調節 は、器官発生および外分泌に関する良いモデルとなる。近年、体制的なホルモンによるスイッチングの仕組みの理解は進んだが、例えば、ミルクの貯留によりミル生産が抑制される仕組みなど、乳腺自体に内在する自律的な分泌調節の機構については、よくわかっていない。私は、授乳期の乳腺が、脳や腸に匹敵するセロトニン合成器官であり、同モノアミンが乳汁分泌の負のフィードバックを担っていることを過去に発見した。その後、乳腺はセロトニン以外にもモノアミンおよび受容体を生産していることが見出されたが、それらが担う機能はほとんど研究が無かった。私は、 ヒスチジン脱炭酸酵素（HDC）の欠損によりヒスタミン産性能が著しく低いマウスに泌乳不全による産仔の死亡や成長不良が認められることを見出したことを端緒に、その原因と仕組みの理解を目指してきた。この現象は、 HDC欠損による脳のヒスタミンニューロンの機能不全が原因で乳汁分泌に異常をきたすという可能性から説明されうる。しかし、中枢ヒスタミンの欠乏のみでは説明しにくい現象が認められたため、本海外派遣を利用して、乳腺におけるセロトニン作用の解析研究を通じて末梢モノアミン研究のノウハウを有する研究室との共同研究を実施した。その結果、HDC欠損マウスでは、出産後の乳腺上皮バリア形成の遅延に伴う乳汁中K/Na比の低下が認められた。さらに、培養系においても、ヒスタミンが乳腺上皮に存在する特定の受容体を介して上皮の物質透過性およびバリア形成を調節しているという証拠を得た。本研究結果は、乳腺局所のミルクスタシス情報を担う自己傍分泌物質としてのヒスタミンの作用を、世界に先駆けて示した点で大きな意義があり、近い将来の特許申請と論文発表が予定されている。　　また、本共同研究では、乳腺におけるセロトニンの作用に関する応用研究も実施された。プロラクチンによって発達した乳腺は、副甲状腺ホルモン様ペプチド（PTHrP）を分泌し、これが骨に貯蔵されたCaの動員を促し、結果として乳汁を通した胎児へのCaの移行を担っている。一方、悪性度の高い乳がんは、骨に転移し、骨折や痛み等によるQOL低下の原因となるが、これにはPTHrPによる骨破壊が関与している。本共同研究では、セロトニンを合成しない乳腺にPTHrPの発現が認められないことを端緒として、セロトニンおよび特定の型の受容体がPTHrP発現を制御していることを明らかにした。また、このシグナルは、乳腺に限らず肺がん、肝がんなど骨転移能を示すがん細胞が共通に有する機構であることがわかった。さらに、このセロトニンシグナルを抑制することで、がんの骨転移が抑制されることを、マイクロパーティクルの骨髄内導入という新手法を用いて、実証した。この研究に関しても、 論文発表に向けた作業が進められており、将来の抗がん剤開発のシーズを提供するものと期待される。　これらの研究を通じて、乳腺研究で著名なDr. Silanikove（イスラエル）をはじめ多くの研究者と交流することができ、今後の共同研究も具現化しつつある。実際、彼の地で出会った研究者との意見交換を元にポリッシュされた研究アイデアが、今年度からの文科省科学研究費補助金の獲得に結びついた。こうした新たな研究者との交流が、一番の成果であると言えるかもしれない。本出張により、乳腺生理の理解が、乳がんの治療や外分泌腺全般の分泌機能調節の理解に繋がることが、再確認できた。今後は、ミルクスタシスの研究を通して、基礎医学の発展に貢献できればと考えている。

【大学および研究環境に関する感想など】

　私がたずさわっている放射線管理をはじめ、実験動物、薬物、化学物質、微生物、あるいはハラスメントなどに関する法令遵守のための講習やライセンス制度、あるいは充実したe-ラーニングが、この5年間で急速に整備されたことに、驚いた。一部の研究者からは不満の声も漏れるが、大学に対して罰金などのペナルティが科せられる国や州の制度も整備され、大学は本気で法令遵守に向けて舵を切っている。 私の場合、実験を開始できるまで1月以上待たされた。今後、渡米される研究者は、予定研究を自分の手で円滑に実施可能か、十分な確認が必要であろう。

　本出張ではPhDの審査委員になるなど、大学院の教育運営にも参画する機会を得た。米国では大学院生にも生活に足る給与が支払われる。また、研究を補佐する技官や博士研究者も多く、彼らが良い潤滑油となって、研究室の円滑な運営が支えられている。彼らの多くは流動的ではあるが、経験を積んだ人材は重宝され失職の不安は無いため、大学院生も安心して研究に打ち込むことができる。総じて、大学院生に対するサポートは手厚い。さて、筑波大は優秀な留学生の確保を争うグローバルな競争に勝てるのだろうか。大学院のありかたを含めて、国全体で良い仕組みを整備する必要性を感じた。

【本制度について】

　日本の研究者に内向き志向が強まっているとの危機感は妥当なのかもしれない。実際、現地では、日本人研究者は激減し、それと対照的に、韓国、中国、インドからの研究者の著しい増加を指摘する声を多く聞いた。優れた発見の多くは、異なるバックグラウンドを持つ研究者間の情報共有とディスカッションから生まれる。本派遣事業のような制度により海外研究者と深く交流する機会をつくることは、たいへん有意義なことであり、個人的に感謝申し上げるとともに、日本のサイエンスを活性化させる触媒となりうるこうしたシステムを、是非継続していただきたいと切に願う次第である。