

名大医学部学友時報 2023 12

目 次	
1. 第114回学友大会開催される ……………(1)	6. クラス会だより 佐藤 祐造 ……………(10)
2. 教授就任インタビュー 島田 緑 ……………(3)	7. 時報旅行
3. 学術欄 島田 緑 ……………(4)	8. 読書ノススメ 上田 一仁 ……………(11)
4. プレスリリース 田村 高志 ……………(6)	9. 令和4年度・令和5年度学友会年会費ご請求につきまして
5. 会員寄稿 櫻井 武 ……………(8)	10. 住所変更・勤務先変更のご提出のお願い
	11. 編集後記 ……………(12)

第114回学友大会開催される



ありま ひろし
有馬 寛 大会委員長 挨拶

令和5年11月11日(土)、名古屋観光ホテルにて第114回学友大会が開催されました。学友総会が行われた後、『9次元から来た男とは』をテーマとして、アスペン物理学研究所理事長である大栗博司先生による記念講演が行われました。最後に、数年ぶりとなる懇親会が開かれ、大会の幕を閉じました。

* 1. 有馬寛大会委員長 挨拶 *

初めに今大会に参加された先生方や支援者へのお礼を述べられました。学生時代のお話や緊張感をもって今大会に臨んだということを書かれ、最後に、ご参加いただいた会員の方に最後まで学友大会を楽しんでいただきたい、そして自身も会員の一人として多くの先生方とお話したいと結ばれました。

* 2. 木村宏学友会会長 挨拶 *

学友会会長に就任して2年目になったことを述べられた後、名古屋大学医学部の一年間の出来事を振り返られました。新型コロナウイルスによる制限が緩和されたことで国際交流が盛んになり、国際アライアンス (GAME) の年次総会や US-Japan Healthcare Connection を名古屋で開催したことをご報告されました。さらに名古屋工業大学と教育と研究の包括協定を結んだこと、動物実験施設の拡充を行ったことなども述べられました。最後に、有馬委員長並びに準備委員会の方々に対し、準備、運営の御礼の言葉で結ばれました。



* 3. 逝去会員に対する黙祷 *

前大会以降この一年間にご逝去された72名の先生方のご冥福をお祈りして、出席者全員による黙祷が捧げられました。

* 4. 松尾清一東海国立大学機構機構長 挨拶 *

初めに、この学友大会では久しぶりに会う先生方も多く、大変楽しみにしておられたと述べられました。有馬先生や大栗先生のご紹介や東海国立機構のスローガンについてのお話をされました。最後に、未来に思いを馳せて、大いに希望を語り合う場になれば幸いであると結ばれました。



* 5. 本年度評議会決議事項報告 *

庶務部長の西口康二先生からは庶務報告が行われました。令和5年学友会評議会の開催について、昨年度の学友大会の詳細、支部総会の開催について、名誉会員の選出について、新評議員の紹介をご報告されました。引き続き、会計部長の大野欽司先生より会計報告がありました。また学友会の会員のEメールアカウントが転送専用になったこと、学友会マスターデータの電子化についても述べられました。

* 6. 新任教授紹介 *

六鹿雅登教授 (病態外科学講座 心臓外科学分野)、梅垣宏行教授 (産育・加齢医学講座 地域在宅医療学・老年科学分野)、山本美知郎教授 (運動・形態外科学講座 人間拡張・手の外科学分野)、池田匡史教授 (脳神経病態制御学講座 精神医学分野)、島田緑教授 (生物化学講座 分子生物学分野)、赤松秀輔教授 (病態外科学講座 泌尿器科学分野) が新しく教授に就任され、各々ご挨拶されました。

* 7. 学友会会長歴任退職教授感謝状及び記念品贈呈 *

* 8. 次回大会委員長 挨拶 *

安城更生病院院長である度会正人次回大会委員長がご挨拶され、「歴史あるこの学友大会の準備を担当させていただき、身の引き締まる思いであります」と述べられました。「来年度もたくさんの方々にご参集いただけますよう心からお願い申し上げます」と結ばれました。

大栗先生の記念講演終了後、3階那古の間にて懇親会が行われました。名大病院長の小寺泰弘先生による乾杯のご挨拶から始まり、参加者どうし和気藹々とご歓談されていました。



懇親会の様子

* 9. 大栗博司先生 記念講演「9次元からきた男とは何者か」 *

記念講演では大栗博司先生にご講演いただいた後、映画「9次元からきた男とは何者か」フラットスクリーン版が上映されました。予め大栗先生に映画の意義を解説していただいたこともあり、会場全体が美しい映像に引き込まれるようでした。上映後には参加者からいくつも質問がありましたが、大栗先生には一つ一つの質問に対して丁寧に回答していただきました。

島田 緑教授 就任インタビュー

生物化学講座 分子生物学分野 教授

しまだ みどり
島田 緑

—— 現在の心境と抱負

この6年間は山口大学獣医学部で生化学研究室を運営し、がんの治療標的を同定してその機能を解明することで新たな抗がん剤となるうる可能性を追求してきました。基礎研究から創薬への応用を目指しているため、医学部では臨床の先生とのコラボレーションを通じて研究をより大きく展開できる可能性を楽しみにしております。名古屋大学医学系研究科生化学という伝統ある研究室の教授として採用していただき、大変光栄に思います。一層身を引き締めて研究と教育に励みたいと思います。学生にも基礎研究の重要さや面白さなど伝えていきたいです。

—— 研究へ進まれたきっかけ

生命科学者に憧れがあり、大学入学時は遺伝子のクローニングと機能解析の報告が相次ぐようになった時代で、自分も早く研究をスタートさせたいと思っていました。学部3年後期から研究室配属がスタートし、分子生物学などの技術を習得し、細胞増殖のメカニズムを分子レベルで解明しようと取り組み始めたら面白くて仕方なくなり、研究を職業にしたいと考えました。新しいことを思いついて自分の手で生命現象の一端を解き明かすのが楽しく、やりがいのあることだと思っています。

—— ご自身の研究分野の魅力

がん患者さんにおいて発現と予後の相関関係から治療標的因子を探そうとしています。その中で重要な分子としてプロリン異性化酵素を同定したのですが、タンパク質のプロリンの構造を変えることによって機能を調整しているのではないかと推察されています。今までタンパク質の修飾はリン酸化が中心となって研究されてきましたが、プロリン異性化の重要性や機能の詳細も生命現象に重要だと考えられるので、明らかにしていきたいと考えています。プロリン異性化酵素はがんや神経変性疾患など様々な疾患とも関わるので、疾患の病態形成に関わる機能を明らかにし、現在は阻害薬を作って将来的に治療につなげていくことを考えています。

—— 学生へのメッセージ

研究は医学の未来を形作る上で欠かせない要素です。継続的な学びと探求心を持ち、最新の知識や技術を習得することで、将来的により良い医療を提供するための土台が築かれます。興味を持ったテーマに対して自らの好奇心を追求し、研究を通じて貴重な発見をすることで、医学の世界に革新をもたらすチャンスがあります。国際学会で発表する、研究データを出して論文を発表するなど、皆さんの能力を発揮できる機会がたくさんありますので、それぞれ目標を持って学んでもらえればと思います。



プロリン異性化酵素ががん治療の扉を開く： エストロゲン受容体制御メカニズムの新展望

名古屋大学大学院医学系研究科 生物化学講座 分子生物学 教授 しまだ みどり
島田 緑

はじめに

乳がんは女性のがんの中で最も罹患者数が多く、死亡者数も第二位となっており、臨床的に重要な疾患である。エストロゲン受容体 α (ER α)は核内受容体であり、主要な女性ホルモンであるエストロゲンと結合し活性化され、転写因子として機能する。ER α は生殖機能の発達・維持をはじめとした多彩な生理現象を制御しているが、がんにおいては細胞の増殖や生存に関与する遺伝子の発現を誘導し、がんの進行に中心的な役割を果たす。乳がんの約70%を占めるER陽性乳がんには内分泌療法が有効であるが、ひとたび治療抵抗性を獲得し、再発を起こすと有効な治療法は極めて限られてくる。このような背景からER陽性乳がんの再発を克服する新規治療法の開発が求められている。私はこの課題に対して臨床がんデータベースを解析し、新たな治療標的となりうる因子としてプロリン異性化酵素を同定した。最近の研究結果と今後の展望について紹介したい。

乳がんの新たな治療標的因子FKBP52の同定と機能解明

私たちはER陽性乳がんの新たな治療標的因子を同定するために、複数の生命科学データベースを解析し、以下の条件において、ER α の機能に関連する乳がん予後不良因子を探索した(図1)。

- ① ER α と相互作用する[IntActまたはBioGRIDデータベースにて解析]
- ② mRNA発現がER α mRNA発現量と正の相関関係を示す[TCGA BRCA (The Cancer Genome Atlas Breast Cancer)にて、ピアソン相関係数 > 0.2]
- ③ mRNA発現が、がん周囲正常組織よりもER陽性乳がんが高い[TCGA BRCAにて、 \log_2 (ER陽性乳がん/正常) > 1]
- ④ mRNAの高発現が、ER陽性乳がん患者さんの

無再発生存期間の短縮と相関する[Kaplan-Meier Plotter (gene chip)にて、ハザード比 > 1 , $p < 0.01$]

以上の4つの基準を満たす乳がんの予後不良因子として、FKBP52 (FK506 Binding Protein 52)を同定した。

FKBP52はプロリンのシス・トランス異性化反応を触媒し、タンパク質の高次構造を変化させるプロリン異性化酵素(ペプチジルプロリルイソメラーゼ、略称PPIase)に分類される。PPIaseの中でFKBPファミリーは免疫抑制剤FK506に結合する特徴を持ち、ヒトでは16種類存在する。FKBPファミリーには相同性の高い類似分子が存在しており、FKBP52にも構造的に類似したFKBP51が存在する。これらのFKBPはコシャペロンとしての機能を有し、核内受容体の機能調節や微小管結合タンパク質Tauの制御に重要であること報告されている。

私たちの研究結果から、ER陽性乳がん細胞株においてFKBP52の発現を抑制すると、ER α のユビキチン依存性分解が亢進してER α の発現量が減少し、がん細胞の増殖が顕著に阻害されることがわかった。つまりFKBP52はER α のユビキチン化を阻害してタンパク質を安定化させる機能を持つ。重要なことに、内分泌治療抵抗性となった乳がん細胞株に対しても、FKBP52を阻害することで、ER α の発現量を減少させがん細胞の増殖を抑制できる。FKBP52によるER α の安定化機構を解明するために、ER α およびFKBP52と相互作用するユビキチン化酵素を網羅的に探索した結果、乳がんの発症と関連するがん抑制因子BRCA1を同定した。BRCA1はER α をモノユビキチン化することが知られているが、私たちはBRCA1がER α の安定化に必須であること、FKBP52はBRCA1とER α の結合を促進することでER α を安定化することを解明した(図2)。興味深いことに、正常組織と比べてほぼすべての種類の

がん組織でFKBP52の発現は高く、乳がんにおいてはFKBP52の発現量が高いほど予後不良となることがわかった。つまりFKBP52はER α の安定化を通じてその機能を増強し、がん細胞の増殖を促進させるために、FKBP52の高発現が予後不良につながっているものと推察される。以上の研究成果は、ER α の基本的な発現調節機構を解明することによって、乳がんの治療抵抗性や再発のメカニズムに対して理解を深めることとなり、新たなバイオマーカー、効果的な治療法開発へと展開することが期待できる。

一方、FKBP52と相同性の高いFKBP51は正常組織と比べてほとんどのがんで発現が減少しており、さらに予後との相関解析を行うとFKBP51の発現が高いと予後良好であることがわかった。構造的に類似している2つのFKBPの発現パターンや予後との相関が全く逆であるという現象は非常に興味深い。そこでこの現象の基盤となるメカニズムを解析した結果、FKBP51はFKBP52と競合してER α と結合し、ER α の分解を促進する機能を持つことがわかった。以上のように乳がんにおいてFKBP52、FKBP51の発現のバランスがER α の安定性を制御し、乳がんの進行に関与すると考えられる。FKBP52、FKBP51は乳がん以外のがんにおいても転写因子や受容体の機能調節をする結果が得られており、これらのプロリン異性化酵素によるがんへの影響と治療介入の可能性を今後明らかにしたいと考えている。

今後の展望

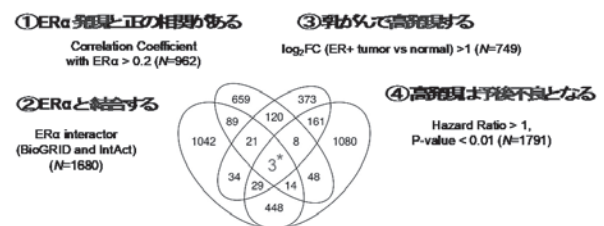
FKBP52を阻害すると異種移植モデルにおける腫瘍の進行が抑制されることから、FKBP52を阻害することはがん治療に有効である可能性が示唆された。最近の分子標的薬は主にリン酸化酵素を標的としている一方、PPIase阻害剤はがん治療薬としてはまだ開発されていない。しかしPPIase阻害剤はリン酸化酵素とは違うメカニズムで作用するため、両者の併用効果が期待できる。このようなことから、PPIaseの阻害という新しいタイプの抗がん剤を開発できれば、新たな「がん創薬のイノベーション」につながると期待できる。

近年ではER α を分解する作用を持つ乳がん治療薬が活発に開発されている。フルベストラントや、ユビキチンリガーゼとER α 結合分子のキメラ分子(protolysis targeting chimeric: PROTACs)が期待されている。ER陽性再発乳がんに対し、CDK4/6阻害薬が有効であることも示されている。しかしこれらの薬剤は副作用や抵抗性の出現が問題となっており、依然として乳がん関連の死亡の多くはER陽性乳がん起因している。抗エストロゲン療法に耐性を獲得した後も乳がん細胞の増殖はER α に依存する場合が多く、治療抵抗性の克服にはER α の発現および機能の制御メカニズムのさらなる理

解が必要である。FKBP52阻害剤と上記の治療薬を組み合わせることで、一層抗腫瘍効果が高まる可能性が考えられる。

おわりに

最近の研究から、PPIaseは複製、転写、翻訳、活性、局在、分解、等の様々な生理機能に関与している可能性が示されている。またその異常はがん、老化、炎症、不妊、神経変性疾患などの病態と関連していることが多数報告されている。今回、FKBP52と乳がんとの関連について述べてきたが、FKBP52は乳がん以外のがんの悪性化にも寄与する可能性も見つかっていること、さらにはがん以外の疾患との関連も明らかになりつつことを鑑みれば、自ずからその阻害剤を開発は喫緊の課題であろう。私たちは今後もPPIaseの基礎研究から臨床応用まで幅広く取り組んでいくつもりである。最後に本論文に掲載した研究成果は、山口大学共同獣医学部獣医生化学および山口大学がん創薬研究センターで実施しており、メンバーの皆様は心より感謝します。



FKBP52: FK506 Binding Protein 52	* gene	HR	Correl.	log ₂ FC
Peptidyl-prolyl isomerase (PPIase)	FKBP52	1.40	0.26	1.51
	CCND1	1.36	0.37	1.13
	GRHL2	1.24	0.23	1.70

図1 同定した再発性乳がんの予後不良因子

① ER α と相互作用する、② ER α と発現が正の相関がある、③乳がんを高発現する、④高発現で生存期間が短縮する、の4つに含まれる因子を探索した。その結果、再発性乳がんの予後不良因子として3因子を同定することができ、その中で高発現が最も生存期間を短縮させるFKBP52に着目し解析を進めた。

HR; ハザード比、Correl.; ピアソン相関係数、FC; Fold-change

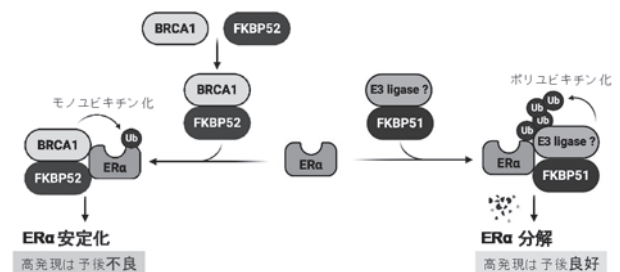


図2 FKBPによるER α 安定性の制御

FKBP52はBRCA1とともにER α と相互作用し、ER α を安定化する。FKBP52の高発現は、ER陽性乳がん患者さんの無再発生存期間の短縮と相関している。一方、FKBP51はFKBP52と競合してER α と結合し、ER α の分解を促進する機能を持つ。FKBP51はユビキチン化酵素と強調してER α の分解に寄与すると考えられる。FKBP51の高発現は、ER陽性乳がん患者さんにおける無再発生存期間の延長と相関している。

● プレスリリース ●

日本人における炭水化物・脂質の摂取と死亡リスクとの関連 ～極端な食事習慣が生命予後(寿命)に影響を与えることを発見～



名古屋大学大学院医学系研究科予防医学分野 講師 **田村 たむら** **高志 たかし**

背景

低炭水化物食（いわゆるローカーボ食）や低脂質食は、体重減少や血糖値の改善などを促し、私たちの生活習慣病の予防にとって有用ではないかと考えられています¹。しかし、このような食習慣がもたらす長期的な生命予後（長生きできるかどうか）についてはいまだ明らかではありません。欧米をはじめとする諸外国における近年の疫学研究は、極端な炭水化物と脂質の摂取習慣が死亡リスクを高めることを示唆しており、低炭水化物食と低脂質食がもたらす「短期的な効果」と「長期的な生命予後」のあいだに大きな矛盾があることから、国際的な関心が高まっています^{2,3}。しかし、欧米人よりも炭水化物摂取量が多く、脂質摂取量が少ない日本人を含む東アジア人での知見はほとんどありません。そこで私たちは、日本多施設共同コホート研究（J-MICC 研究）の参加者の追跡調査データにもとづいて、日本人の炭水化物・脂質摂取量と死亡リスクとの関連を評価しました。

方法

研究対象者は、J-MICC 研究のベースライン調査（第一回目調査）に参加された方のうち、分析に必要なデータがすべて揃っ

ており、がん・心血管疾患の既往歴を有しない男性 34,893 名および女性 46,440 名です（平均追跡期間はおよそ 9 年）。研究対象者の一日あたりの炭水化物・脂質摂取量（g）を食物摂取頻度調査票によって推定し、エネルギー比率（%）としました（炭水化物 1g は 4kcal、脂質 1g は 9kcal のエネルギーを生成）。関連を評価するにあたって、死亡リスクに大きな影響を与える喫煙や飲酒などの交絡要因を分析モデルで考慮しました。

研究成果

図 1 は男性の炭水化物摂取量と死亡リスクとの関連を示しています。50-＜55% 群（基準群）を 1 としたとき、低炭水化物摂取群（＜40% 群）の全死亡リスクは 1.59 倍（傾向性 P 値 = 0.002）、がん死亡リスクは 1.48 倍（傾向性 P 値 = 0.071）に増加しました。また中程度の低炭水化物摂取群（45-＜50% 群）では、循環器疾患死亡リスクが 2.32 倍に増加しました（傾向性 P 値 = 0.002）。精製炭水化物摂取（米飯、パン、めん類、和菓子、洋菓子）と非精製炭水化物摂取に分けて分析したところ、炭水化物摂取量全体での分析結果と同様の傾向を認めました。

図 2 は女性の炭水化物摂取量と死亡リスクとの関連を示しています。女性では本関連における比例ハザード性がやや認めら

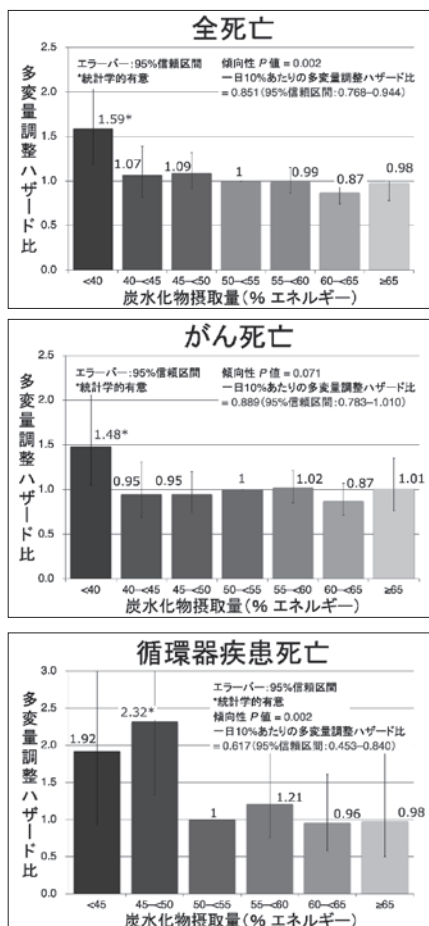


図 1 男性の炭水化物摂取量と死亡リスクとの関連

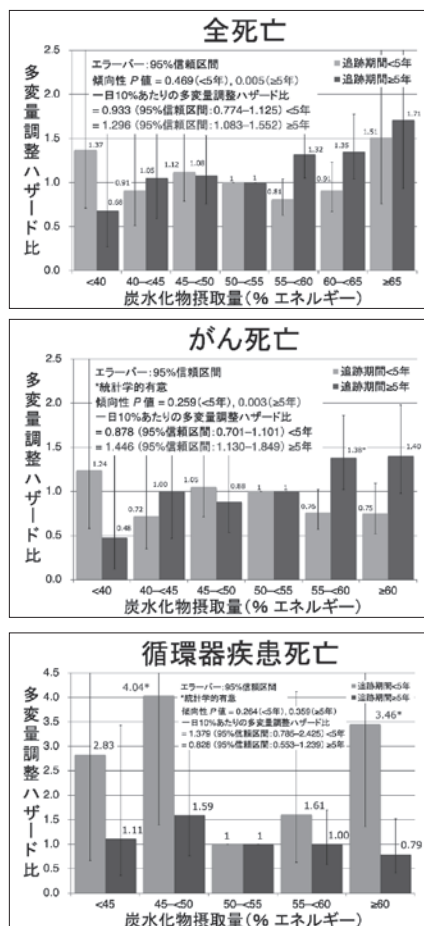


図 2 女性の炭水化物摂取量と死亡リスクとの関連

れなかったため(炭水化物摂取の死亡リスクへの影響が一定ではなく時間経過によってやや変化したため)、追跡期間を5年(追跡期間の中央値の約半分)に区切って分析を行いました。追跡期間が5年以上の場合、50- $<$ 55%群(基準群)を1としたとき、高炭水化物摂取群(\geq 65%群)で全死亡リスクが1.71倍に増加し(傾向性 P 値 = 0.005)、がん死亡リスクでも同様の傾向を認めました(傾向性 P 値 = 0.003)。追跡期間が5年未満の場合、45- $<$ 50%群と \geq 60%群で循環器疾患死亡リスクが増加しました(それぞれ4.04倍、3.46倍)。精製炭水化物と非精製炭水化物に分けた分析では、明らかな関連は観察されませんでした。

図3は男性の脂質摂取量と死亡リスクとの関連を示しています。20- $<$ 25%群(基準群)を1としたとき、高脂質摂取群(\geq 35%群)でがん死亡リスクは1.79倍、循環器疾患死亡リスクは脂質摂取量とともに増加しました(傾向性 P 値 = 0.020)。脂質摂取の質を考慮するため、飽和脂肪酸摂取(肉類、乳製品、加工食品に多く含まれる脂質)と不飽和脂肪酸摂取(魚、植物油、ナッツ類に多く含まれる脂質)に分けて分析したところ、不飽和脂肪酸の摂取量の少なさが全死亡リスクとがん死亡リスクを高めていました。

図4は女性の脂質摂取量と死亡リスクとの関連を示しています。脂質摂取量が増加するほど全死亡リスクとがん死亡リスクが減少する傾向が観察されました(それぞれ傾向性 P 値 = 0.054, 0.058)。飽和脂肪酸摂取と不飽和脂肪酸摂取に分けて分析したところ、飽和脂肪酸の摂取量の増加が全死亡リスクとがん死亡リスクを低下させる傾向にありました。

今後の展開

本研究は、喫煙や飲酒などの交絡要因を統計学的に調整したうえで、日本人の極端な炭水化物摂取および脂質摂取が「長期

的な生命予後」に影響を与える可能性を示しました。男女一律に「ローカーボ食またはハイカーボ食がよい」、「脂質摂取はできるだけ控えたほうがよい」とする食事習慣の見直しを提案しています。J-MICC研究の追跡調査を続けることによって、解析可能な症例数が多くなることから、今後はより細かな死因ごとの検討やがん部位別での評価が可能になります。また他研究による日本人一般集団での本関連の再現性、分子生物学的なメカニズムの探索と解明が期待されます。

引用文献

- 1) Shai I, *et al.* Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359: 229e41.
- 2) Dehghan, *et al.* Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390: 2050-2062.
- 3) Seidelmann SB, *et al.* Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018; 3: e419-e428.

発表論文

Tamura T, Wakai K, Kato Y, Tamada Y, Kubo Y, Okada R, Nagayoshi M, Hishida A, Imaeda N, Goto C, Ikezaki H, Otonari J, Hara M, Tanaka K, Nakamura Y, Kusakabe M, Ibusuki R, Koriyama C, Oze I, Ito H, Suzuki S, Nakagawa-Senda H, Ozaki E, Matsui D, Kuriki K, Kondo K, Takashima N, Watanabe T, Katsuura-Kamano S, Matsuo K; Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study. Dietary Carbohydrate and Fat Intakes and Risk of Mortality in the Japanese Population: the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study. *J Nutr* 2023; 153: 2352-2368.

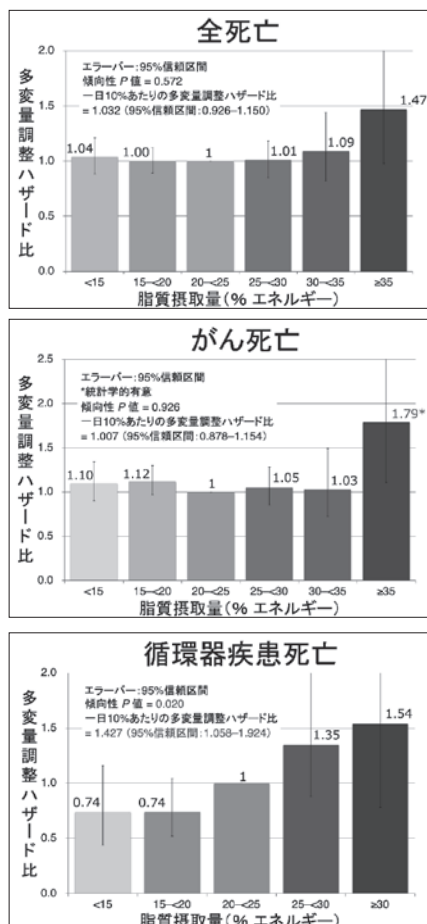


図3 男性の脂質摂取量と死亡リスクとの関連

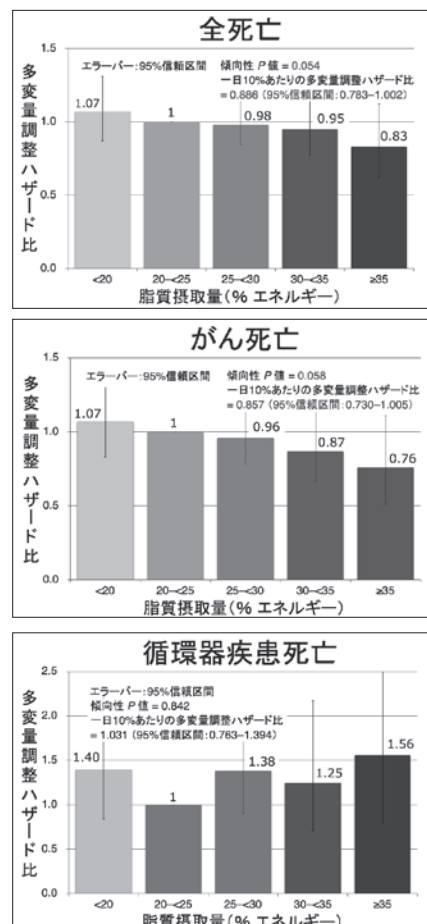


図4 女性の脂質摂取量と死亡リスクとの関連



医学部出身の研究者の進む道 コロンビア大学医学部出身の4人の例

一宮研伸大学、京都大学、コロンビア大学 **さくらい たけし 櫻井 武 (S63卒)**

現在の医学の分野では様々なことが新しい手法で次々と明らかにされ、今まで説明できなかった体の反応や症状が分子レベルで説明できるようになってきている。この10年を考えてみてもその速度は凄まじい（内臓知覚の経路や分子メカニズムはその一例）。こういった成果を実際の臨床現場に使えるように研究を進められる可能性があり、これからの若い人たちは本当にうらやましいと心から思う。だがこんなすごいことが最先端で起きているということはただ教科書を読むだけでは伝わらない。それは確かである。

日本の医学部で「フィジシャンサイエンティストあるいはリサーチマインドの医師を育てる」ということが言われ出したのはいつ頃からかはよく知らない。少なくとも僕が卒業した頃にはなかったような気がする。元来研究を志して基礎医学教室に入るのはごくわずかというのが普通で（昭和38年卒のように1学年から8人も基礎医学教室に入るというのは稀なケース、僕らの学年は5人だった）、逆にちゃんとした臨床医がたくさん卒業してくれなければ大学の医局としても地域としても困るだろう。だが、ここでいうフィジシャンサイエンティストあるいはリサーチマインドの医師というのは、基礎医学教室へ入る人という意味ではなく、臨床医で研究をする人という意味だと理解する。おそらく研修医制度の義務化のあとくらいから言われるようになったのではと思う。それに対して大学ごとに様々な試みがされているのであろう。名大医学部の基礎医学セミナーは僕らが学生の頃には既に存在していたが、現在はさらに延長されてカリキュラムの中の大きなブロックを占めているようだ。

別にフィジシャンサイエンティストを増やすためというわけではないが、現在僕が教えているコロンビア大学の医学部/歯学部のカリキュラムでも、学生のうちからリサーチに触れさせるといことが進められている。その目的として言われているのは、医学部で学ぶ情報のかなりのものは将来書き換えられる可能性がある、とするならば、リサーチを経験することで、今教えられている事もクエッションすること、そしてどうやってそれに対して答えを得るかを学ぶこと、つまりラーニングトゥラーンという姿勢を身につけることが重要である、とのことである。現在では4年間のカリキュラムの中で、イレクティブの期間や長期の休みの間にディーンズプロジェクトとして研究室で研究をしてディーンからエクストラクレジットをもらうようなプログラムが組まれている。

こういった動きを目にする中で、僕が「ここは日本と

違うようなあ」と感じるものの一つに医学部出身の研究者の進む道の多様性がある。コロンビア大学医学部出身の4人の研究者の例をあげてみる。

ポール・マークス 臨床科で腫瘍の基礎研究からトランスレーショナルリサーチ

コロンビア大学医学部1949年卒、NIHなどでポスドクをしたのち、コロンビア大学で内科血液学の臨床をしながら研究室を主宰し、腫瘍の細胞生物学、生化学、分子生物学的研究を推進。その後スローンケタリング癌研究所の所長として研究所の方向性を作り、さらに腫瘍の基礎研究とその臨床応用をすすめた。実際にいくつかの抗がん剤をベッドサイドに送り込んでいる。2020年に亡くなった。息子のアンドリュー・マークスもコロンビア大学の内科循環器および薬理学の教授を兼任。

ロイ・ヴァジェロス 製薬会社の開発研究

コロンビア大学医学部1954年卒、コロンビアで臨床トレーニングを受けつつ、NIHで研究にも従事、その後いくつかのアカデミアでの臨床と研究を経て、製薬会社のメルクに。東北大学の遠藤氏の研究に触発されスタチンの研究を開始、血中コレステロールを下げる薬の開発に成功し、その薬は世界中で爆発的に売れた。メルクを引退したのち、母校のペンシルバニア大学とコロンビア大学（現在のコロンビア大学医学部の正式名称はコロンビア総合大学ヴァジェロス医科大学）に多額の寄付をした。

ボブ・レフコウィッツ 臨床医としての立場で基礎科学研究

コロンビア大学医学部1966年卒、NIHでトレーニングを受けたのち、デューク大学の内科で循環器の医師としてさらに研究者としてのスタートをきる。臨床もやる傍、基礎科学研究室を主宰し、そこでベータアドレナジック受容体のクローニングに成功、その後GPCRの研究を精力的に推進しその成果で2012年にノーベル化学賞を受賞している。その成果は薬の標的としての情報として重要な貢献を果たしている。

ジョージ・ヤンコポラス バイオテックカンパニーを作って研究

コロンビア大学医学部MD/PhDコース1987年卒、1988年にバイオテックカンパニーであるレジェネロンを設立、そこのチーフサイエンティフィックオフィサーに就任。レジェネロンは様々な新しい受容体の同定を推進。特に神経科学の分野で様々な受容体を同定し、基礎科学の分野での研究の最先端を突っ走った。さらにそこから得られた情報をもとに様々なレセプターボディーな

どによる分子標的阻害剤を開発し上市している。

この4人のうち、マークスは日本でいうと臨床教室での研究者、レフコウィッツは基礎医学教室での研究者ということになるだろうか。だが、レフコウィッツは臨床もわずかではあるがやっているはずで、内科のアフィリエーションも持っているので単純に基礎医学研究者でもない。他の2人については日本ではほぼないケースだろう。現在日米問わずこの臨床科でも進められているのは、ゲノム情報も含む様々な患者さんからのオミックスデータ等をもとにした病態の理解から新しい診断、治療に結びつけるという方向性で、そこに今までの生化学、分子生物学だけではなく、データサイエンスやAIなども取り込んだ様々なテクノロジーが活用された研究が進められている。そこにフィジシャンサイエンティストあるいはリサーチマインドを持った医師が必要とされている。これは米国でも日本でも同じだろうが、上記のように医学部の卒業生が研究者として様々なキャリアパスで成功している事例いわばロールモデルを実際の学生さんに示せるというのは日本と大きく違っている点だと思う。ここにあげた4人以外にも患者さんの病態からスタートして研究を展開し、そこからベッドサイドまで成果を持っていた様々な事例が、大学の講義や実習、特別講義で繰り返し語られる。大学として意識してのブランド作りかどうかは知らないが、在學生はプライドをくすぐられながらコロンビア魂みたいなものを早いうちから植えつけられていく。

さらに米国の場合は医学部に入る前に学士号(BS)を持っており、そのバックグラウンドの深みがあるのも違いである。ヴァジェロスにしてもレフコウィッツにしてもケミストリーの学位を持って医学部にきている。そのあたり、医学部に入ってくる前から研究志向を持っている学生というのめかなりいるようだ。研究志向の人たちは臨床トレーニング中に研究の機会を与えられることが多いが、これは米国でもそのシステムはピンキリで、どこであってもそれほど効率よく機能しているとは思えない。ここに関しては日本と同様、環境に依存する(さらには日本では人が入らないと臨床科はまわらないというものもある)。ヤンコポラスに至っては最初から研究を志して臨床トレーニングは受けていないと思う。日本でも医学部入試の面接等で研究志向を語る学生さんはかなりいるようだが、本心からなのか、それとも入学してから研究への興味がなくなるのか、そのあたりよくわからない。そういった連中に早いうちから研究の魅力を伝えて研究の虜にしておこうというのが、京大を含めどこの医学部でも取られている作戦だろう。だが、学生さんだってそれほどナイーブなわけではない。

例えば、ヤンコポラスはMD/PhDコース出身だが、米国のMD/PhDコースは本来はフィジシャンサイエンティストを作るというのが目的で作られたはずだが、大学にもよるけれど、そのコースの卒業生であっても臨床のみをやっているケースも多い。彼らの中には最初から研究志向があったかどうか疑問な人たちもいると僕は思っている(授業料がただになるし、PhDコースの間は給料が出るということで、入ってくる学生も少なから

ずいる。さらに研究経験がありPhDを持っているということで将来いいところ/プログラムに就職できる可能性も増える。エリート扱い=特別意識に惹かれる学生もいるだろう)。ただし非常に優秀で研究志向の強いMD/PhDの学生はいるし、彼らが素晴らしい研究をする事例もある(ハーバード、イェール、スタンフォード、UCLAなど)。全ては環境とメンター次第と言えるかもしれない(種はどれも優秀なのだから、あとは畑次第か)。

いずれにしても、最初に書いたように臨床に繋がる様々な新しい知見が出てきている中でフィジシャンサイエンティストを増やすには、医学部を出て研究者になることの強みは何かということをしかりと考えた上で、それが活かせる様々な道を示すことが重要なのではないだろうか。つまり研究の虜にさせるだけでは不十分で、医学部出身の研究者として様々な道に進むことそれぞれが魅力的であることをきっちり示せるようになることである。至高の環境であるアカデミアで研究という高尚なことができるのであれば清貧でもうんちゃらというのはもう通用しないと個人的には思っている。これについては僕のようなチンピラではなくちゃんとした研究者からのコメントをお待ちする。

もう一つの日本と米国の決定的な違いは米国では臨床科の研究室であってもnon MDを大学院生、あるいはポストドク、さらには教官として雇い入れ、研究をしているところだろう。そのような連中は研究に必要な臨床の知識をきっちり勉強するのでトランスレーショナルリサーチへの親和性も高くなる。では、日本の臨床科でPhD(non MD)が正規の教官として雇われているところはどれくらいあるだろうか。ここはかなりハードルが高いように思うが、せめて旧帝大のような比較的人が入るところでは、臨床科が臨床業務のない形でのPhDを正規のポジションで雇い入れ、研究を推進し、さらに彼らnon MDで臨床を知っている研究者のその後のキャリアパスがきっちり出来上がっていくことも今後必要ではないだろうか。日本には理学部、薬学部、農学部、生命科学部、工学部、さらには医療系学部など出身の様々な研究者がいる。それらをどれくらい医学研究に引き込めるか。現在の大学法人ならびにファンディングの形態では無理だとすると、ますますフィジシャンサイエンティストへのディマンドが大きくなり、働き方改革どころではなくなるような気もする。こういったPhDたち(non MD)を雇うのが研究所のような入れ物なのかもしれないが(iPSセンターなど)、そこから彼らがさらに上に上がっていくために適したポジションがそれほどあるとは思えない(その受け皿が今後の基礎医学教室になる可能性もある。彼らが必要な基礎医学教育を担えるかどうかはまた一つの問題ではあるが)。医学研究の裾野を広げ、基礎研究とトランスレーショナル研究の両方の層を厚くしていくにはこういったところも考えていく必要があるかもしれない。