

平成 24 年度
慶應義塾中等部キャリア講座
レポート

—「医師になる」とは何か、「研究をする」とは何か—

講師：慶應義塾大学医学部 生理学教室
特任助教 西本祥仁さん

創造性の育成塾 第 6 期塾生

堀江美音

はじめに

今年 1 月、私が通っていた中学校で、様々な職業で御活躍なさっている卒業生の方々をお招きするキャリア講座という会があり、慶應義塾大学医学部生理学教室で特任助教をなさっている西本祥仁さんが御講演を下さいました。

西本さんは、神経内科の医師でいらっしゃる、現在は主に、ALS(筋萎縮性側索硬化症)の研究をなさっています。

私は以前から、将来は医学に貢献する研究をしたいと考えており、西本さんのお話にも、とても興味を持ちました。そして 3 月にお時間を頂き、慶應義塾大学医学部・大学病院のある信濃町でもう一度お会いして、お話を伺いました。

先生は、医師として、そして研究者として、様々な視点からアドバイスをして下さいました。

医師になるまでの過程や、医師として大切にしていること、そして、どのような志をもって研究に臨まれているのか、などの貴重なお話から、私自身の夢を実現するために具体的にどのように行動してゆくべきなのか、ヒントを頂くことができました。

また、医師や研究者だけではなく、幅広く社会の様々な職業についてもお話を頂き、より広い視野に立って物事を見つめることの大切さも、教えて頂きました。

西本さんにお話を伺い、学び考えた沢山のこと、そして先生が研究していらっしゃる ALS や iPS 細胞について自分で勉強したことをまとめたいと思い、このレポートを作成しました。

目次

はじめに

I. ALS—Amyotrophic Lateral Sclerosis—

- (1) ALS とは
- (2) ALS の時期別症状
- (3) ALS ではあらわれない症状
- (4) ALS 発症の傾向
- (5) ALS の原因(仮説)
 - ① 遺伝子異常仮説
 - ② 環境説
 - ③ 神経栄養因子欠乏説
 - ④ RNA 調節機構異常説
 - ⑤ 興奮性細胞死仮説

II. iPS 細胞—induced Pluripotent Stem cell—

- (1) iPS 細胞とは
- (2) iPS 細胞の活用
- (3) ES 細胞と iPS 細胞の相違点

Column ヒト・プラナリア・植物の再生能力比較

III. 医師になること、研究をすること

- (1) 医師としての経験や心構え
 - ① 大学医学部
 - ② 研修医
 - ③ 臨床研修以降
 - ④ 内科の医師として必要なこと
 - ⑤ 慶應義塾大学病院を訪ねて
- (2) 研究
 - ① 研究の意義
 - ② 慶應義塾大学医学部生理学教室について
- (3) 西本先生の研究内容に関連して
 - ① 先生が推していらっしゃる ALS の原因仮説
 - i) RNA 調節機構異常説について(詳説)
 - ii) 興奮性細胞死仮説について(詳説)
 - ② iPS 細胞を用いることの利点

まとめと感想

参考文献

I . ALS—Amyotrophic Lateral Sclerosis—

(1)ALS とは

ALS は、運動ニューロンが侵される病気である。

ニューロンとは神経細胞のことで、運動ニューロン(運動神経細胞)は、自分の思い通りに身体を動かすときに使う筋肉・随意筋を司る役割をしている。私たちが歩いたり、物を持ち上げたりするなど、いろいろな動作が出来るのは、運動ニューロンが脳や末梢神経からの命令を筋肉に伝えているからである。

この運動ニューロンが侵されると、筋肉を動かそうとする脳の信号が伝わらなくなり、筋肉を動かしにくくなったり、筋肉がやせ細ったりする。

現在、日本には約 9000 人の患者さんがいると考えられており(平成 23 年度 特定疾患医療受給者証交付件数より)、難病の一つに指定されている。

※末梢神経

脳や脊髄をかたちづくる中枢神経とは異なり、身体の様々なところにある細い神経線維のこと。

(2) ALS の時期別症状

初期症状	<p><u>手足の麻痺による運動障害</u></p> <p>ALS の患者さんのうち、約 4 分の 3 の人が手足の動きに異常を感じて病院を訪ねる。</p> <p>具体的には、「箸が持ちにくい」「重いものを持たない」「手や足が上がらない」「走りにくい」「疲れやすい」「手足の腫れ」「筋肉のピクツキ」「筋肉の痛みやつっぱり」などの自覚症状がある。</p> <p>これは ALS に特徴的な症状の一つで、手足の麻痺による運動障害の初期の症状。このような症状とともに、手や足の筋肉がやせ細ってくる。</p>
-------------	--

	<p><u>球麻痺</u> 球麻痺とは、舌や喉の筋肉の力が弱まること。 ALS の患者さんのうち、約 4 分の 1 が、球麻痺による異常を感じて病院を訪ねる。 具体的な症状としては、</p> <p>①<u>コミュニケーション障害</u> 舌の動きが思い通りにならなくなり、言葉の発音が不明瞭になる。 特に、ラ行・パ行の発音がしにくくなる。</p> <p>②<u>嚥下障害</u> 舌や喉の筋肉が弱くなることによって食べ物や唾液を飲み込みにくくなり、むせることが多くなる。 が挙げられる。</p>
<p>進行すると あらわれる症状</p>	<p><u>全身の筋力が衰える</u></p> <p><u>呼吸障害が起きる</u> 呼吸を行う筋肉が衰えている呼吸障害では「夜間十分眠った気がしない」「頭が重い」などの初期症状があらわれる。 より症状が進むと、仰向けで寝ることができなくなり、横を向くか、頭を高くしないと眠れなくなる。 さらに呼吸筋が弱くなって呼吸困難を生じたら、人工呼吸器を付けずには呼吸ができなくなる。 ※呼吸には、自律神経と呼吸筋(随意筋)の両方が関係している。 ALS では、自律神経は侵されないが、運動ニューロンが侵されることによって呼吸筋が次第に弱くなり、呼吸が困難になる。</p>

*運動障害・コミュニケーション障害・嚥下障害・呼吸障害のうち、最初にあらわれる症状は人によって異なるが、病気が進行するに従ってこれら 4 つ全ての症状があらわれるようになる。

病気の進行の速さには個人差があるが、運動障害が最初にあらわれる人の場合、次第に手足が痩せていき、歩いたり動いたりすることが困難になる。さらに症状が進むと、食べ物を飲み込むことや言葉を発することが困難になる。顔の筋肉の力が弱くなってくると、よだれが出たりする。食べ物を飲み込みにくくなったら、チューブを通して栄養をとる場合もある。次第に全身の筋肉の力が弱くなり、自力では起き上がれなくなる。

*筋萎縮性側索硬化症用剤リルテック(リルゾール)

リルテックは、世界で初めて開発された ALS の適応症を持つ薬剤。神経伝達物質であるグルタミン酸が過剰に分泌し、常に興奮状態に置かれることによって、神経細胞に負担がかかり死滅につながる、という考え方に基づき、グルタミン酸の神経毒性を抑え、神経細胞を保護する効果がある。ALS の進行を抑えるためのもので、症状の軽減や改善などの効果は認められていない。

また、無力感、悪心、めまい、便秘、腹痛、下痢、食欲不振などの副作用がある。

(3) ALS ではあらわれない症状

眼球運動障害	ALS では、眼球の運動に必要な筋肉は侵されにくいので、目の動きで自分の意思を伝えることができる。 声が出なくなったり、手や指が動かなくなっても、「瞬きワープロ」を使って文章を書く患者さんもいる。
膀胱直腸障害	排泄に必要な膀胱・直腸の筋肉は、ALS によって侵されない。 尿意や便意の感覚、括約筋も正常なので、介助があれば、自分で用を足すことができる。
感覚障害	ALS では、視覚・聴覚・臭覚・味覚・触覚などの知覚神経は侵されず、正常なまま維持される。 患者さんたちは、知覚が正常であることを生かし、絵画鑑賞や音楽を楽しんでいる。
褥瘡（床ずれ）	寝たきりになった患者さんは、床ずれがよく起こる。 しかし、ALS の患者さんでは、床ずれが起こりにくい。 その理由としては、患者さんの皮膚のコラーゲンに変化が起こるからだ、とする説がある。

*心臓や消化器などの臓器も筋肉でできているが、随意筋ではない。臓器は自動的に動いており、自律神経によって支配されている。

*ALS では、運動ニューロンは侵されるが、知覚神経や自律神経は侵されない。

例えば、誰かに手(の皮膚)をつねられた時、私たちは「痛い」と感じ、つねられた手を引っ込める。この時、「痛い」と感じるのは知覚神経、手を引っ込めるのは運動ニューロンの働きである。

※神経系の構造

ヒトの神経系は、大きく分けて、体性神経と自律神経の 2 種類がある。

①体性神経

- ・ 知覚神経(視覚、聴覚、臭覚、味覚、触覚の五感を司る)
- ・ 運動ニューロン

② 自律神経

意思とは無関係に、内臓や血管、分泌系などを自動的に調節する

(4) ALS 発症の傾向

ALS の症状があらわれるのは、50 代から 70 代前半の年齢層に多いと言われている。中でも最も多いのは 65～69 歳の人である。

男女ともに ALS に罹ることがあるが、およそ 1.5 : 1 の割合で男性が多く発症する、と言われている。

なお、ALS の発症には、運動量などの生活環境は無関係である。

(5) ALS の原因(仮説)

① 遺伝子異常仮説

ALS には、家族性のものと孤発性のものがある。家族性の ALS は、全体の約 5～10%で、その他の約 90～95%が孤発性である。

家族性 ALS の患者さんの一部からは、活性酸素を解毒する酵素(SOD1)をつくる遺伝子の突然変異が発見され、これが運動ニューロンを死滅させる原因の一つではないかと考えられている。SOD 1 遺伝子の変異は、家族性 ALS の患者さんの約 20%にしか見つかっていないが、運動ニューロンが死滅する原因の一つとして、何らかの活性酸素が関係するのではないかとする仮説が生まれた。しかし、その後の研究で活性酸素と ALS 発症の直接的な関連性は否定された。

なお、孤発性の ALS の発症にも遺伝子の異常が関係する、という仮説もある。これは、多因子遺伝——単独では病気を発症しない、影響の少ない遺伝子変化がいくつか加わって ALS が発症する、という考え方である。

② 環境説

ある特定の状況下で他と比べて ALS の患者さんが多く発症したことから、何らかの環境が原因である、と考えられる場合もある。

特に、ALS を発症する人が多い地域・集団としては、

- ・ 紀伊半島(日本)
- ・ グアム島(アメリカ領、ひよこ豆を食べる習慣が影響している?)

- ・アメリカ空軍(飛行中の空圧の高さが影響している?)
- ・セリエA(イタリアのプロサッカーチーム)

などが挙げられる。

*環境説は、疫学上の仮説であり、統計に基づいて構築されたものである。

③ 神経栄養因子欠乏説

神経を成長させたり、傷ついた細胞を回復させたりするのに必要な栄養成分が欠乏することによって、運動ニューロンが壊されるのではないか、という説。

④ RNA 調節機構異常説 →”Ⅲ.(3)① i) RNA 調節機構異常説”へ

⑤ 興奮性細胞死仮説 →”Ⅲ.(3)① ii) 興奮性細胞死仮説(詳説)”へ

※④ RNA 調節機構異常説、⑤ 興奮性細胞死仮説は、西本さんの推していらっしゃる仮説に関連した内容であるので、Ⅲ.(3)①で詳しく述べたいと思います。
--

II. iPS 細胞—induced Pluripotent Stem Cell—

(1) iPS 細胞とは

人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell : iPS 細胞)とは、人間の皮膚などの体細胞に、極少数の遺伝子(多能性誘導因子)を導入し、数週間培養することによって、様々な組織や臓器の細胞に分化する能力とほぼ無限に増殖する能力をもつ多能性幹細胞に変化したもの。

なお、体細胞が多能性幹細胞に変わることを、リプログラミングという。山中教授が見出した、わずかな遺伝子の操作でリプログラミングを起こさせる技術は再現性が高く、比較的容易であることが特徴である。

※体細胞

身体を構成する各組織、各臓器をつくる細胞のこと。生殖細胞以外の細胞。

※幹細胞

自己複製能力(分裂によって自分自身を増やすことができる)、分化した細胞を作る能力の両方を持っている細胞のこと。

※分化

細胞や組織に、形態的・機能的な差を生じること。

分化が起こっても、細胞の核にある遺伝情報自体に変化はなく、多数ある遺伝子の中で、活発に働く遺伝子の組み合わせが異なるようになる。そして、核に起きる化学的変化(エピジェネティクス)によってその差異が固定される。

※リプログラミング

分化した体細胞の核がリセットされて受精卵のような発生初期の細胞核の状態に戻り、多能性幹細胞などに変化すること。

(2) iPS 細胞の活用

iPS 細胞は、病気の原因の解明、新しい薬の開発、細胞移植治療などの再生医療に活用できると考えられている。

難治性疾患の患者の体細胞から iPS 細胞を作り、それを神経・心筋・肝臓・膵臓などの患部の細胞に分化させ(分化誘導)、細胞の状態や機能がどのように変化するかを研究することで、今までわからなかった病気の原因解明につながると期待されている。

また、分化誘導してつくられた、ヒトの組織と同じ性質・構造の細胞を利用すれば、人体ではできないような薬剤の有効性や副作用を評価する検査、毒性のテストが可能になり、

新しい薬の開発が大いに進むとも言われている。

そして、安全性が確保されれば、患者由来の iPS 細胞から分化誘導した組織・臓器の細胞を移植する細胞移植治療のような再生医療への応用も期待できる。

現在、臨床研究が最も進んでいるのは、眼の網膜の損傷によって起きる加齢黄斑変性症という疾患で、年内にも治験が始まることになっている。

(3) ES 細胞と iPS 細胞の相違点

ヒトの ES 細胞(胚性幹細胞)は、受精後 6・7 日目の胚盤胞から細胞を取り出し、それを培養することによって作製される。作製の過程で生命の素である受精卵を破壊する必要があることから、倫理的に問題がある、という指摘がある。

一方 iPS 細胞は、採取に差し支えない体細胞を使って作ることができるので、受精卵を破壊する必要がなく、倫理的問題は回避される。また、ES 細胞と違って、iPS 細胞は患者自身の細胞から作製することができるので、分化した組織や臓器の細胞を移植した場合、拒絶反応が起こらないと考えられる。

Column ヒト・プラナリア・植物の再生能力比較

私は以前、中学校の授業でプラナリアの再生実験を行ったことがある。シャーレに入れたプラナリアを 3 等分に切り、再生していく過程を観察する、というものだった。

小さな断片だったものが、数日で、それぞれ一匹のプラナリアになっていたのを見たときは、生命の力強さを感じた。

プラナリアは、体をいくつもの部分に切り分けても、再生した。しかし、人間がそのような再生を行うことができるとは到底思えない。

そこで、ヒト、プラナリアに加えて、イモリや植物についても、どのような再生能力を持つのか調べ、違いを考えてみることにした。

①ヒト

ヒトは、再生能力を持ってはいるが、それは限定的なものである。

ヒトが行うことのできる再生としては、

- ・爪や髪の毛は、切っても再び生えてくる
- ・擦り傷は、しばらくするとかさぶたができて、自然に治る
- ・骨折しても、数ヶ月経てば元通りになる
- ・肝臓の一部を切り取っても、大きくなって元のサイズまで戻ってくる

などが挙げられる。ここでは、ヒトの指にできた切り傷が治るまでの過程を例にとって説明する。

〈ヒトの指の切り傷が治るまで〉

ヒトの皮膚は、外側の表皮と、内側の真皮の二層構造になっている。

↑外側

表皮	角質層
	表皮細胞
	基底細胞(幹細胞を含む)
真皮	コラーゲン層の中に、 血管や線維芽細胞を含んでいる

↓内側

図：ヒトの皮膚の構造

皮膚に傷ができると、出血し、血栓で覆われる。そして、免疫を担う細胞であるマクロファージなどが傷口に集まり、炎症反応が引き起こされる。

その後、周辺の真皮から線維芽細胞が集まり、増殖しながらコラーゲンを産出する。そして、真皮があった部分に、コラーゲンと線維芽細胞によって構成された肉芽組織が作られる。また、瘢痕組織の上に基底細胞が移動する。

基底細胞が増殖し増えた分が表皮細胞に変化する、という現象が繰り返され、表皮は外側に向かって徐々に厚くなっていく。

そして、角質層(皮膚の一番外側の層)が完成すると、表皮の再生が完了する。傷ついていた真皮には、肉芽組織が変化してできた瘢痕組織が形成される。私達が「傷跡」と呼んでいるのは、この瘢痕組織の部分のことである。

②イモリ(有尾両生類)

イモリは、脚や尾を切断しても数ヶ月で再生する。眼のレンズも再生可能であり、幼生のイモリは、脳の再生さえ行うことができる。(体全体をいくつかの部分に切り分けた場合には、再生することはできない。)

〈イモリの再生の仕組み〉

イモリの脚等を切断すると、その切断面に再生芽と呼ばれる部分が形成される。再生芽の中にあるのは、一度軟骨や筋肉になった細胞が分化する前の状態に戻ったものだ。再生芽の中の細胞は、増殖して、再び骨や筋肉などの細胞に分化していき、脚全体が再生される。

③プラナリア(体長約 1cm の扁形動物)

1匹のプラナリアの胴体をいくつかの断片に切り分けると、それぞれが1匹のプラナリアとして再生する。断片に神経を含んでいれば、かなり小さく切り分けても再生すると

考えられ、もとの個体の 279 分の 1 の大きさの断片から 1 匹のプラナリアが再生した、という記録さえ存在する。

また、プラナリアは、一定の大きさになると自ら分裂し、2 つの個体になる。(環境次第では卵と精子をつくって子孫をつくることもある。)

〈プラナリア再生の仕組み〉

プラナリアを切断すると、それぞれの切断面に、特定の働きを持たない細胞が集まってくる。これらの細胞は、もともとはプラナリアの体内に散らばっていたもので、集まって再生芽を形成する。そして、もとのプラナリアの体の断片と再生芽とが再構成され、新しいプラナリアが再生される。

※扁形動物とは

三胚葉生物の中で、体のつくりが最も単純なもののひとつであり、消化管を持つが、口と肛門の区別は無い。プラナリアの他に、サナダムシ(腸内に住む寄生虫)やコウガイビル(湿った陸地に生息)などが属する。

④植物

植物は基本的に、ひとつの細胞から完全な個体を再生できる能力を持っている。ここでは、タバコの再生方法を例にとって説明する。

〈タバコの再生の仕組み〉

タバコの葉を酵素で処理し、プロトプラスト(細胞壁が取り除かれた細胞)を作る。このプロトプラストを培養するとカルス(特定の働きを持たない細胞の塊)が形成され、さらに培養を続けると幼植物体に成長する。そして、幼植物体まで育ったものを土に戻すと、完全なタバコの植物体に成長する。

このように、ヒトとプラナリアやイモリ、そして植物とは、それぞれ異なる再生能を持つ。これらの違いをもたらすのは、幹細胞の能力の差異である。

プラナリアとヒトの幹細胞を比較する。

プラナリアの体の幹細胞は、全能性を持っている。つまり、体のどの部分にもなることができる。よって、プラナリアは、体のどこの部分を失っても、再生することができる。

一方、ヒトは、組織ごとに異なる種類の幹細胞・前駆細胞を持っている。しかし、それぞれの幹細胞が、大人になった後まで失われた組織を活発に元通りに再生する能力を持っているわけではない。

故に、プラナリアは、いくつもの断片に切り分けられても再生することができ、ヒトは、体の一部を失っただけでも、再生が困難なのである。

Ⅲ. 医師になること、研究をすること

私は、以前は化学や薬学等の間接的なアプローチを通して医学につながる研究をしてみたい、と考えていたのですが、最近、直接人間の身体—細胞などの生体に関わる仕事や研究をしたい、と考えるようになりました。

その理由は、三つあります。

まず第一には、西本さんにお話を伺って、患者さんのために治療や研究に臨み、日々努力を重ねていらっしゃる先生の姿に、感動したことです。少しでも早く患者さんに還元できるように、という言葉がとても印象的でした。

また、「人体」というものはたくさんの神秘を持っているのだ、と気づき、驚いたことです。西本さんは、例として肝臓のこと(※)についてもお話ししてくださいました。肝臓のように様々な過程を経た組織が、今この瞬間も自分を動かし、私は生きているのだ、と思うと、とても厳かな気持ちになりました。

※「肝臓は重量 1.0-1.5kg くらいの大きさの臓器だが、その基本的な能力だけでも工場で再現しようとする、東京ドーム 3 個以上の広さが必要となる。」

そして、自分が医学研究に興味を持った、その原点について考えたことが挙げられます。

小学生のころ、母と新聞のスクラップをしていた私は「人工多能性幹細胞、ついに完成」という記事を見つけました。それは、人工多能性幹細胞—iPS 細胞の作製に、山中伸弥教授が成功したことを伝えるものでした。

当時はまだ何の知識も持っておらず、記事の内容を完全に理解することはできませんでしたが、いつかはどんな病気や怪我でも治すことができる時代が来るのかもしれない、と思い、とてもわくわくした気持ちになりました。

西本さんとお会いして、私が学んだことは、数え切れないくらいたくさんあります。

この章では、先生に教えて頂いたことを振り返りながら、医師として、そして研究者として必要なことについて、自分でも考えていきたいと思えます。

(1) 医師としての経験や心構え

この項では、西本さんがお話しして下さった御自身の経験のこと、そしてそれに基づいて私自身が考えたことについて、学部、研修医……と、医師として一人前になるまでの流れに沿って述べて行きたいと思います

① 大学医学部

大学の医学部が、他の学部と異なる点は、「職業学校」としての性格を持っていることである。医学部で学ぶということは、そのまま、将来の「医師」という職業の前段階となる。

大学医学部の課程(慶應義塾大学の場合)

① 1年

予科(生物、社会科学、英語……etc)

……医学を学ぶ上で必要な、医学以外の学問を身につける。

② 2・3・4年

基礎医学(解剖学、組織学、生理学、薬理学、病理学……etc)

臨床医学(内科学、外科学、小児科学、産婦人科学……etc)

……医療行為を行うために必要な知識を学ぶ。

③ 5・6年

病院実習

……病棟で医師の診療をみながら実習をする。医師免許は無いので、基本的には医療行為を行うことは出来ない。

*第4(・5)学年次に医学部の各教室に見習い実習をすることができる(自主学習プログラム)。また、第6学年次には、海外のメディカルスクールに短期留学をすることもできる。

医学部6年間を終えると、医師国家試験を受験する。国家試験に合格すると、医師免許を得て、医療行為を行うことができるようになる。

大学学部時代は「今学んでいることが、いつか患者さんの命を救う武器になる」という心構えで勉強していた、と先生が仰っていたことが、印象的でした。

学生の時に身につけた知識をひとつひとつ消化して、現場で使えるようにすることは、とても大切なのだということを学びました。

病院での学生実習

西本さんは、大学5・6年次の病院実習でALSの患者さんに接したことがとても印象に

残り、その後の専門決定につながった、と仰っていました。

ALS の患者さんは、短ければ半年ほどで、全ての運動神経のみが壊れていくことになる。意識はあっても動くことはできず、24 時間態勢の介護も必要になり、本人にとっても、家族にとっても、生活が一変してしまう——こんな酷い病気があるものか、と思い、患者さんや家族の方の姿が忘れられず、西本さんは、発見されて 150 年間誰一人として原因や治療法を掴むことのできなかつた ALS を専門にすることを決めたそうです。自分がやらなくてはいけないと思った、という御言葉が心に残りました。

② 研修医

国家試験に合格すると、研修医として病院で働くようになる(初期臨床研修)。まだ医師の資格を得たばかりなので、専修医などの指導を受けながら活動し、その内容には制限がある場合が多い。

患者さんとの距離が一番近い研修医時代は、「医師としての人格」が形成される時期でもある。「医は仁術」—医術は、治療することによって人に人徳を施す術である—という言葉があるように、患者さん・ご家族の立場に立った深い「情」と最善の治療を行うための「客観的視点」のバランスを持って患者さんに接する、というスタンスは、年齢が上がったり立場が変わったりして、患者さんとの距離が少し遠くなってしまったように感じる時も、常に大切にすべきである。

なお、慶應義塾大学病院では、研修医・専修医の両方を含む 1 チーム 4 人で、「主治医」としての役割を務める。

「たとえ患者さんが亡くなってしまっても、周りの人に必ず何かを伝えて、残していく」という言葉は、確かな重みを持っていました。

患者さんを「看取る」ことも、医師の大切な仕事のひとつだ、と仰っていたことがとても心に残りました。

私自身、亡くなった祖父と対面したとき、ただただ悲しくて、もう二度と家族の名前を呼ぶこともないのかと思い、涙が止まらなかったことを覚えています。

患者さんには、家族がいて友達がいて大切な人がいる、ということ、幼かった自分と重ねて、感じました。

③ 臨床研修以降

2 年間の初期臨床研修を終えると、専修医となって後期臨床研修を受け、専門医になる人や、大学院に進学し博士号の学位を得て、研究の道に入る人もいます。

専門医とは、特定の診療科や分野において、より高度な知識や技術を持っている医師のこと。5 年間以上の専門研修を受け、資格審査ならびに専門医試験に合格して、学会等によ

って認定される必要がある。

(なお、神経内科の専門医試験の合格率は、約 70%とのことである。)

2つの「ドクター」の資格

・ M.D.(Medical Doctor)=医師

.....医療行為を行う、臨床のための資格。

※大学医学部を卒業する必要がある。

・ Ph.D.(Philosophiae Doctor)=医学博士

.....自分で研究を遂行する能力をもっている、医学研究者としての資格。

※大学院博士課程を修了する必要がある。

④ 内科の医師として必要なこと

特に内科の場合、診断を行う際には、患者さん自身による病状の説明の内容が重要になる。故に、以下の4つの「みる」ことに留意すべきである。

「見る」...患者さんの表情や歩き方・雰囲気を含めた症状と家族などの様子を見る。

「観る」...疾患を考える。主訴(最も強く訴えている症状)に耳を傾けることが大事。

「診る」...五感+第六感を用いて正しく診断し、治療方針を決定する。

「看る」...見守って看病、治療を続ける。

医師は、患部を診るだけではなく、患者さんという一人の人間を「みる」のだということ、先生は教えて下さいました。

受診される患者さんの数も多く、忙しい中で、一人一人の患者さんと真摯に向き合う姿勢は、とても尊いものだと感じました。

⑤ 慶應義塾大学病院を訪ねて

私は、今回初めて、信濃町にある慶應義塾大学病院を訪ねました。

最先端の医療を提供している大学病院には、活気がありつつも、患者さんへの配慮が様々なところに張り巡らされていて、「動」と「静」が交じり合って存在している空間であるように感じました。

先生が病院の中を説明して下さいましたが、特に印象に残っているのは、小児科へ行ったときのことです。

可愛い動物や花の形に作った紙の飾りがドアにかかっていたのですが、一見、街の病院にもあるような光景に思えて、私は自分が小さい頃に行った地元の小児科医院を連想していました。でも、「可愛い診察室に見えるけれど、かなり重症の子も多いんだ」という先

生の言葉が、現実でした。

今、私が何気なく見ているこの「クマさん」を、病院に診察を受けるために来た子供たちは、どのような気持ちで眺めているんだろう？ そう思うと、言葉を見つけることが出来ませんでした。

あの時先生が仰っていたことが、病院という場所の意味なのだと気づきました。私は、そんな子供達のために、何かをしてあげられる大人になりたい、と思いました。

(2) 研究

先生は大学生の時の学生実習で衝撃を受け、ALS を専門にする決意をされたそうですが、当時はまだ手探りのような部分が大きく、発見されて 150 年間誰もその治療法を見出すことが叶わなかった ALS を選択するのは、とても勇気の要ることだったと仰っていました。

2000 年代には、ALS の発症に大きな影響を及ぼす蛋白質——TDP-43 や、研究のための材料としても有益な iPS 細胞などの大発見が相次いで、ALS の理解が進み、有効な治療薬の発見も視野に入るようになってきた、とも仰っていました。

神経内科の医師として、ALS のメカニズムの解明に第一線で力を尽くしていらっしゃる西本さんに、研究の過程や意義、そして実際に先生が推されている仮説について等、お話を伺いました。

① 研究の意義

生体研究の究極の目的は、それを人間の治療に用いることである。カビ等の微小な生物から実験をはじめ、ハエ、マウス……そして、イヌやサル等の哺乳類での実験を積み重ねて行くことの最終目標は、ヒトへの応用である。

故に、「臨床のツール」としての研究の意義は大きい。研究が進み、病気の原因に関係する分子等が発見されることにより、患者さんが希望を持てるようになる。

また、昨今の生体に関する研究の発展は目覚しく、例えば、ヒトゲノム解析に関する研究などは、研究機関と企業との競争という要素も加わり、スピード・質ともに向上してきた。

西本さんが仰っていた「ALS の患者さんと向かい合った時に、ただ治療法が無いということ告げるのではなく、研究が進んでいてあと数年で治療薬ができるかもしれないと伝えられることには、とても大きな意味がある。」という言葉に、医学研究の真髄を見た思いがしました。そして自分も将来は、西本さんのように、未だ治療法が見つかっていない難病の患者さんに希望を持ってもらえるような研究をしたいと心から思いました。

また、西本さんは論文などで研究成果を公表する際、少しでも情報を公開して、世界中

の研究者達と一緒に研究を進め、患者さんに還元することを第一に考えている、とも仰っていました。1月のキャリア講座で、研究に携わる上での研究者と医師との違いについて質問させていただいた際、先生は「医師には、いつも目の前に苦しんでいる患者さんがいる。」と答えて下さいました。西本さんがお話しして下さい、研究への姿勢は、その志を物語っているように思いました。

② 慶應義塾大学医学部生理学教室について

西本さんは、慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授の研究室で、ALSの研究をなさっていて、今年の夏から3年間、アメリカのハーバード大学にいらっしゃいます。

* 慶應義塾大学医学部生理学教室岡野研について

神経幹細胞から生まれるニューロンやグリアについて、また、脳の発生の仕組み等について等の研究が行われていて、神経系の疾患や損傷の治療法の開発への応用を目指されているそうです。

私は、3月に信濃町で先生とお会いした際、研究室も見学させていただきました。

世界最先端の研究の現場である研究室には、活気が溢れていました。試験管やピペット、使い込まれた資料、……研究室の中にある全てのものが、ここは特別な場所なのだ物語っているように思いました。

数々の発見がなされてきた現場に立ち、感じた気持ちを、ずっと大切にしていきたいと思えます。

(3) 西本先生の研究内容に関連して

① 先生が推していらっしゃる ALS の原因仮説

西本さんに、先生が推していらっしゃる仮説についてお聞きしたところ、「RNA 調節の異常によって、運動神経細胞死が引き起こされる、という考え方をしている」と仰っていました。

この項では、それに関連して、RNA 調節機構異常仮説と、興奮性細胞死仮説について調べたことを述べたいと思います。

i) RNA 調節機構異常説について(詳説)

細胞の遺伝情報は、RNA に転写され、翻訳されて蛋白質に伝わっていく。細胞は、遺伝情報を増やす様々な手段を持っており、その一つとして RNA の修飾が挙げられる。RNA

の調節が遺伝子発現の微妙な調節が崩れた場合、長期的に見ると、細胞の機能を低下させ、細胞死を引き起こすことも考えられる。

※RNA の修飾とは

RNA 修飾は、RNA が持っている機能を発揮する上で欠かすことのできない、重要な情報である。

RNA 修飾は、100 種類以上もあることが知られ、ncRNA(ノンコーディング RNA)である tRNA(トランスファーRNA)や piRNA(PIWI-interaction RNA・生殖細胞に発現)などの低分子 RNA、mRNA(メッセンジャーRNA)にも存在する。

RNA 修飾の働きとしては、細胞内局在(蛋白質などが細胞内の特定の部位や領域に存在して機能すること)の決定、RNA の立体構造の安定化、RNA 結合蛋白との相互作用、遺伝情報の修飾と解読能の調節などが挙げられる。

近年の研究の進展により、RNA の修飾機能を持つ蛋白の異常が ALS の発症に関係するのではないか、と考えられるようになってきている。特に注目されているのは TDP-43 という蛋白質で、この蛋白質の遺伝子に変異が起きると ALS を発症する、という報告が相次いでいる。また、ALS を発症し、TDP-43 等の遺伝子に変異が見つからない場合にも、蛋白の代謝異常が発見されることがある。

故に、遺伝子の変異や、代謝機構が変化したことにより、RNA 修飾を担う TDP-43 蛋白の機能が正常ではなくなることが、ALS の発症と深く関わっていると考えられる。

TDP-43 の異常は前頭側頭葉変性症にも見られ、前頭側頭葉変性症は ALS と合併する(痴呆症状を伴う ALS)こともあるため、ALS と共通の原因をもつのではないか、と考えられている。これらの疾患に共通しているのは孤発性の患者さんが多いことで、脊髄運動ニューロンと大脳皮質の何らかのニューロンには、TDP-43 の代謝異常を引き起こす共通のメカニズムがあると考えられる。また、そのメカニズムが解明されれば、ALS や前頭側頭葉変性症の原因の解明につながると期待されている。

※前頭側頭葉変性症とは

60 歳以下の若年者に痴呆症状を引き起こす原因として、アルツハイマー病に次いで 2 番目に多い疾患。アルツハイマー病では、大脳の側頭葉内側や頭頂後頭葉などの萎縮が顕著であるのに対し、前頭側頭葉変性症では、前頭葉や側頭葉前部の萎縮が目立つ。

タウ異常型とユビキチン封入体型の 2 種類があり、神経に蓄積される異常蛋白の種類によって区別される。ALS を合併するのは、ユビキチン封入体型のみ。

また、興奮性細胞死の原因となる AMPA 受容体 GluR2 サブユニットの RNA 編集異常も、

RNA に働く酵素(ADAR2)の活性低下によるものなので、RNA 代謝異常により引き起こされる異常と言える。

孤発性の ALS を発症し、変性していく運動ニューロンには、RNA 編集酵素活性低下と TDP-43 の代謝異常が共にみられるので、RNA 調節機構の異常による神経細胞死と TDP-43 代謝異常に伴う神経細胞死が、同じ原因によって起こっている可能性も考えられる。

※ADAR2 とは

ADAR2 の働きによって、正常のニューロンは、編集型 GluR2 サブユニットのみを発現する。

しかし、孤発性 ALS の運動ニューロンでは、この酵素の活性が低下し、未編集型 GluR2 サブユニットが発現する。

RNA 制御の異常は、ALS の病因として有望視されているが、GluR2 サブユニットの RNA 編集異常以外に、どの RNA にどのような調節異常が生じているのかは明らかになっていない。しかし、核内蛋白質・RNA に関する研究の発展により、細胞死に至る分子経路が解明されると考えられている。

ii) 興奮性細胞死仮説について(詳説)

私達が、身体のだこかを動かしたいと思うと、その意思は運動ニューロンを介して筋肉(骨格筋)に伝えられる。

運動ニューロンには上位運動ニューロンと下位運動ニューロンがあり、大脳皮質の一次運動野にある上位運動ニューロンが軸索を通じて脳幹や脊髄前角の下位運動ニューロンに信号を送り、下位運動ニューロンが軸索を骨格筋に送って筋肉を収縮させる、という仕組みになっている。

ニューロン間の信号の伝達は、シナプスを介して行われ、下位運動ニューロンと筋肉との信号伝達は、シナプスと似た構造を持つ神経金接合部を介して行われる。運動ニューロンの場合は、上位運動ニューロンの指令が軸索を伝わると、前シナプスから、グルタミン酸という神経伝達物質が放出される。そして、グルタミン酸が後シナプスのグルタミン酸受容体に結合し、受容体が活性化される。グルタミン酸受容体の活性化により、Na イオンや Ca イオンなどが後シナプス側に流れ込み、下位運動ニューロンを興奮させ、筋肉が収縮する。

このような興奮性神経伝達のほとんどはグルタミン酸がつかさどっているが、興奮伝達が過剰になると、グルタミン酸受容体から細胞内へのイオンの流入が過剰になり、ニューロンを傷めて神経細胞死を引き起こす。神経細胞の過剰興奮が原因で起きる神経細胞死のことを興奮性細胞死と呼ぶ。興奮性細胞死は、脳梗塞や脳外傷、てんかんなどに伴う急

性脳障害のメカニズムだと考えられている。

一方、興奮性細胞死には、急性ではなく、緩やかな経過をたどるものもある。緩やかな興奮性細胞死には、グルタミン酸受容体の中でも AMPA 受容体サブタイプが関係し、カルシウムイオンの量が過剰になることが異常を引き起こすことが解明されている。運動ニューロンは、他のニューロンと比べ AMPA 受容体の過剰興奮に弱いので、この過剰興奮が ALS の原因に関係するのではないかと考えられてきた。研究により、ALS の運動ニューロンには、カルシウムイオンを多く透過してしまう、未編集型 GluR2 サブユニットを含んだ異常な AMPA 受容体が発現することがわかっている。

※AMPA 受容体について

AMPA 受容体は、GluR1・2・3・4 の 4 個のサブユニットから構成されている。

このうち、正常の RNA 編集を受けた GluR2 がサブユニットに含まれる AMPA 受容体は、カルシウムイオンを透過させない。

しかし、RNA 編集がうまく起こらないままの GluR2 サブユニットが含まれると、カルシウムイオンを透過する性質を持った AMPA 受容体が生まれてしまう。そして、カルシウムが細胞内に過剰に流入し、細胞を傷めて、緩やかな神経細胞死を引き起こす。

つまり、興奮伝達が過剰になり、神経伝達物質であるグルタミン酸がカルシウムイオンを多く流入させ、細胞を傷める、というメカニズムである。

② iPS 細胞を用いることの利点

西本さんは、研究のツールとして、ES 細胞および iPS 細胞を用いて作製したヒトの神経細胞を用いられているそうです。

この項では、iPS 細胞を研究に用いることは、どのようなメリットをもたらすのか、西本さんにお話し頂いたことについて述べたいと思います。

iPS 細胞が発見され、広く研究に使われるようになる以前は、研究のための実験には、HeLa 細胞などの腫瘍化した培養細胞が用いられていた。HeLa 細胞とは、ヒトの子宮頸がん細胞で、ヒトパピローマウイルスによって不死化しているため、ヒトの体内から取り出されて 50 年以上が経っても失われることなく世界中で使われているものである。

基本的に、生体研究のための実験は、大腸菌、カビ、ハエ、マウス、ラット、ニワトリ、イヌ、サルなどを用いて行われることが多い。しかし、実際にヒトへの治療を見据えた研究をするためには、ヒトの細胞で実験を行うことが望ましい。HeLa 細胞もヒト由来の細胞

だが、上述の通りもとは子宮頸がんの細胞なので、神経細胞とは異なる性質を多々示す場合がある。

iPS細胞は、この問題の解決に大いに役立った。iPS細胞は多能性を持ち、神経細胞を作成することも可能である。また、HeLa細胞のように、はじめから「がん」という正常な細胞との相違点を抱えていることも無い。これは、実験結果の信頼性を増し、研究の進展に貢献している。

まとめと感想

西本さんがお話しして下さった内容の中で、一番印象的だったのは、やはり「患者さんのために」研究をなさっている、ということでした。

物質を追いかける研究者としての立場ではなく、患者さんを救う医師という視点に立っていらっしゃるのだ、ということ、一つ一つの言葉から感じました。

私は、先生がなさっている研究の先には、必ず「ひと」の存在があるのだ、と思います。ALS の患者さん、家族——辛い思いをしている人のために、医学研究がある、ということ、先生の姿勢から学ばせていただきました。

今回、先生に様々なことを教えて頂いて、患者さんに直接接する臨床と、疾患の原因やメカニズムを探り治療に役立てる研究は、どちらも、決して欠かすことのできないものなのだと思います。

私は、西本さんのように、苦しんでいる人のために治療にも研究にも全力で臨む医師になりたいです。今まで、研究者になりたいと思ってきましたが、病院実習のことや研修医時代のことなどをお話頂く中で、「医は仁術」の臨床の尊さを感じました。

また、西本さんの研究なさっている ALS について勉強する中でも、沢山のことを得られたと思います。

今まで知らなかったたくさんのことに出会うこともできました。

疾患に関する知識を増やすだけではなく、ALS の患者さんの手記を読むこともしました。進行していく病気と向き合いながら、一日一日を大切に生きている患者さんたち……いつか自分も、そんな患者さんたちの支えになりたいと思います。

まだ高校 1 年生の私にとっては難しい内容も多くあり、戸惑うこともありましたが、自分にとって必要なことを見極め、少しずつ、しかし着実に勉強を積み重ねてゆくことで、理解を深めることが出来たように思います。

どんなに辛いことがあっても、西本さんが教えて下さったことを、病院で、研究室で感じた思いを糧に、決して諦めないで進みたいと思います。

このレポートを、原点として、一步一步踏みしめて、歩いて行きます。

2013 05 12 堀江美音

参考文献

ALS/LIVE TODAY FOR TOMORROW

<http://www.als.gr.jp/>

慶應義塾大学医学部生理学教室 岡野研 Weblog

<http://www.okano-lab.com/>

京都大学 iPS 細胞研究所 CiRA iPS 細胞基礎知識 iPS 細胞とは？

<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/faq/faq2.html>

このレポートの完成時に、西本先生が巻末コメントを寄せて下さいました。

私自身としては恐縮な思いもありますが、温かいご指導を下さった西本先生に心からのお礼を申し上げ、このレポートの結びとさせていただきます。

巻末コメント

母校 慶應義塾中等部での後輩達への講演後、思いがけず堀江さんからお便りを頂きました。若く可能性にあふれた躍動感のある文体で、迷いながらも将来の夢と医学研究に対するの並々な興味が行間から伝わってきました。

私のような若輩でも何か後進のお役に立てることがあれば、と直接お話しする時間をとらせて頂きましたが、若い学生と自らの原点について振り返って行く中で、改めて自分も霧の中を模索しながら歩いて来たこれまでの道の出発点と目標点、そしてこれまで支え導いて下さった多くの先輩方の存在を見つめ直す良い機会を与えられました。

今回私が彼女にお示しできたのは、医学界のほんの氷山の一角です。各分野では多くの素晴らしい医師や医学研究者が日々各々の信念をもって努力しながら輝いておられます。彼女のこの **article** を目にされた若い学生たちが新たな出会いと発見を求めて、多くの先生方のもとを自らの意志と自らの足をもって訪ねてくれることを期待しています。

医学に限ることではありませんが、どんな学者も夢をもって目を輝かせた学生たちからアプローチしてもらうことは、この上ない喜びと感じられることでしょう。司馬遼太郎氏の「坂の上の雲」の登場人物のように、多くの学生たちが時代に揺れる足元や失敗を気にすることなく、高揚感と情熱をもって自らの一朵（いちだ）の雲を目指して行って欲しいと思っています。

末筆となりますが、優秀で謙虚で、そして前向きな気持ちを常に失わない堀江美音さんに出会えたことに感謝致します。これからも頑張ってくださいね。

平成 25 年 5 月 14 日

慶應義塾大学医学部

生理学教室 / 神経内科

西本 祥仁