

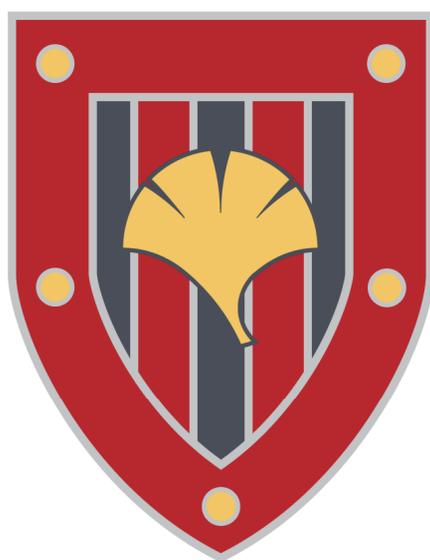
平成 30 年度 東京大学医学部医学科

基礎統合講義・

# 基礎臨床社会医学

## 統合講義

## シラバス



## はじめに

この度は、基礎統合講義・基礎臨床社会医学統合講義（通称・統合講義）にご参加頂き、誠にありがとうございます。

統合講義は、2004年度より行われている東京大学医学部医学科伝統の特別講義です。各日が学生の要望をもとに設定されたテーマについての集中講義の形を取り、最先端の知見に触れ医学の多面的な理解を図ります。準備・運営は学生が主体となり行っております。病棟実習を始める前に基礎医学・臨床医学・社会医学を座学中心に学んでいる医学科3,4年生(M1,M2)の必修講義となっておりますが、その卓越した講義は広く共有されることが望ましいという考えのもと、医学部の講義で唯一本学関係者（他学部学生・大学院生・教職員）全てに開かれた講義となっております。

いまや医学はそれを専門にする人だけのものにとどまらず、幅広い学問領域、また多職種の方々に支えられて成り立っていることは疑いようのない事実です。医学生にとっては、企業や官公庁で活躍されている先生方をはじめ、普段お話を伺うことのできない最前線で活躍されている先生方からの講義により、基礎医学の研究、臨床医学の実践、社会医学の広がりがある有機的な繋がりを持って成り立っていることを実感する機会となるはずですが、医学部学生だけでなく、医学に関心を持つ教養・薬理・工学部を始めとした他学部学生・大学院生の皆さまにとっては、医学の奥深さを感じて頂く機会となると思います。是非講義後の質疑応答にも積極的に参加していただければと存じます。

本講義が夏にふさわしい熱い学びの場となり、参加される方一人ひとりが多くのものを持って帰ることのできる機会となれば幸いです。私たち学生ワーキンググループの講義運営への叱咤激励もお待ちしております。どうぞよろしくお願い申し上げます。

平成30年8月  
平成30年度統合講義学生ワーキンググループ

## ～本シラバスにつきまして～

このシラバスは、聴講生の学習の便宜のために作られたテキストです。ご多忙の中、登壇される先生方に寄稿していただいております。本年度はペーパーレス化の試みの一環としてpdfで配布しております。

なお、本シラバスの内容は、講義の性質上基本的な医学・生物学の内容を理解している医学生を対象としていることをご了承ください。

- シラバスの項目は、
- －講義演題、お名前、ご所属、可能ならご連絡先
  - －講義概要
  - －研究内容（参考文献含む※）
  - －研究理念
  - －研究の展望
  - －ご経歴
  - －医学生へのメッセージ

※ 事前に学生が目を通すべき文献と指定されたものには☆がついております。

となっております。医学生へのメッセージをはじめ、書籍では殆ど得ることのできない先生方の想いが書かれております。是非講義前後に目を通して頂ければ幸いです。

## ～委員一覧～

基礎統合講義・基礎臨床社会医学統合講義では、「学生が講義をつくる」とのコンセプトに則り、顧問の先生方の運営に加え、テーマ選定から学生の意見の取りまとめまでの実務を医学部医学科3年生・4年生(M1・M2)を中心に構成された学生ワーキンググループが担っております。

### [顧問]

黒川峰夫 先生  
(東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授)  
廣瀬謙造 先生  
(東京大学大学院医学系研究科 神経生物学 教授)

### [学生ワーキンググループ]

#### 高齢者医療および終末期医療の諸問題

田頭祥之助 M2, テーマ長  
青木耀平 M2  
木村冬馬 M2  
藏田展洋 M2  
辻有恒 M1

#### DNA 損傷応答

大森千穂 M2, テーマ長  
関彩花 M2  
鷺見太一 M1  
吉富祐太郎 M1

## 医学と芸術の接点

増田康隆 M2, テーマ長  
伊佐地理帆 M2  
松井丈迪 M2  
秋山睦貴 M1  
今村洋介 M1  
東航平 M1

### マイクロバイオータ

友田寛人 M2, テーマ長  
岩原加奈 M2  
中野美香 M2  
濱田貴樹 M2

### 筋ジストロフィーから考える難治疾患

大島知子 M2, テーマ長  
大泉雄司 M2  
大久保竣介 M2  
村松恭祐 M2

### 事務

金井祐樹 M2, 学生代表

お問い合わせ:

[utmed.tougoukougi2018@gmail.com](mailto:utmed.tougoukougi2018@gmail.com)

(平成30年度統合講義 学生ワーキンググループ)

## 目次

---

はじめに

・・・2

～コーディネータ紹介～

統合講義は、学生と顧問の先生方との話し合いで決められたテーマにのっとり、そのテーマに近い研究をされている本学医学部医学科の先生方にコーディネータをお願いしております。コーディネータの先生方と担当の学生委員で話し合い、各分野を代表する講師の先生方をお呼びしております。この場をお借りして、多大なご協力を賜りましたコーディネータの先生方に御礼申し上げます。

8/27 Mon. 高齢者医療と  
終末期医療の諸問題  
・・・7

高齢者医療および終末期医療の諸問題  
コーディネータ：

赤林朗

(東京大学医学系研究科 医療倫理学 教授)

瀧本禎之 (同 准教授)

中澤栄輔 (同 講師)

8/28 Tue. DNA 損傷応答  
・・・17

DNA 損傷応答

コーディネータ：

宮川清

(東京大学大学院医学系研究科 放射線分子医学 教授)

8/29 Wed. 医学と芸術の接点  
・・・29

医学と芸術の接点

コーディネータ：

中島淳

(東京大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学 教授)

8/30 Thu. マイクロバイオータ  
・・・43

マイクロバイオータ

コーディネータ：

畠山昌則

(東京大学大学院医学系研究科 微生物学 教授)

8/31 Fri. 筋ジストロフィーから  
考える難治疾患  
・・・55

筋ジストロフィーから考える難治疾患

コーディネータ：

戸田達史

(東京大学大学院医学系研究科 神経内科学)

本シラバスは見開き印刷（表示）を想定して作られています。必要分印刷し活用して頂ければ幸いです。



8月27日(月)

# 高齢者医療と 終末期医療の諸問題

4人に1人以上が65歳以上という超高齢社会になったわが国はまもなく多死社会に突入するとされ、高齢者の終末期医療の在り方の再検討が急務となっている。本講義では臨床・行政・哲学・法学の4つの分野の視点から高齢者の終末期医療における現状と課題についてお話を頂き、また学生も参加するパネルディスカッションを行うことで、来る多死社会に適した終末期医療の在り方を考える。

09:20-10:20

『高齢者医療と終末期医療』—臨床現場の現状と倫理的課題

東京大学大学院医学系研究科 医療倫理学分野 客員研究員 箕岡真子

10:30-11:30

行政から見た高齢者医療の現状と課題

厚生労働省保険局医療課 吉川裕貴

13:30-14:00

年齢と権利

ホモ・コントリビューエンス研究所長 加藤尚武

14:10-14:40

終末期医療と法

武蔵野大学法学部 特任教授 樋口範雄

14:50-16:20

パネルディスカッション

箕岡真子・加藤尚武・樋口範雄

## 高齢者医療および終末期医療の諸問題

# 『高齢者医療と終末期医療』 —臨床現場の現状と倫理的課題

箕岡 真子

東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 客員研究員

### Key words

#### ◆講義概要

臨床現場には、臨床倫理に関わる様々な問題が顕在化し、医療者を悩ませている。例えば以下のケースについて、皆様はどのようなことが問題で、どのように対処すべきと考えるのだろうか？

- ①介護施設において「看取りの意思確認」を家族と施設長で決めてしまったケース、
- ②医学的アセスメントを十分にせず、施設長が「看取り」を決めたケース、
- ③在宅療養中の夫について、暴力・暴言もあるため、妻が「積極的な治療・リハビリは行わず、このまま自宅で看取る」と決めたケース、【妻は代理判断者として適切か】
- ④家族が「父は延命治療を望んでいなかった」と施設での看取りを希望したため、人工的水分栄養補給をせず看取ったケース、【家族の代理判断は適切か】
- ⑤患者の経管栄養について、家族内で意見の不一致があるケース、
- ⑥「死んでもいいから口から食べたい」と言って、摂食条件を守らず誤嚥を繰り返したケース、【摂食嚥下障害の倫理】
- ⑦大腿骨頸部骨折の術後に、点滴ルートと外転位固定を外そうとしている認知症患者の身体抑制について悩んだケース、【認知症ケアの倫理—行動コントロールの倫理—】
- ⑧身寄りがおらず、手術同意する人のいない認知症高齢者の大腿骨頸部骨折の手術に悩んだケース、【認知症ケアの倫理—医療同意の問題】
- ⑨ DNAR 指示の出ている患者（認知症あり）が、コー

ルス骨折をおこした場合、手術をするのかしないのか悩んだケース、【認知症ケアの倫理】【DNAR の倫理】

⑩認知症の母親が、毎日、夕方になると徘徊して迷子になり、警察のお世話になり、家族が皆困っているケース、【認知症ケアの倫理—翻訳の倫理—】

⑪患者の意思が不明であるのに、医師と家族で DNAR を決定したケース、【DNAR の倫理—DNAR 指示は、誰が決めるのか？】

⑫ DNAR 指示によって、漫然と積極的に治療をしなくなってしまうケース、【DNAR の倫理—DNAR 指示によって、差し控え中止される医療的処置の内容は？】

⑬地域包括ケアが推進されているにも関わらず、医療と介護が連携できないケース、【地域包括ケアの倫理】【在宅ケアの倫理】

本日は、これらの中でケース 4 を用い、終末期医療において患者本人の意思・価値観を重視することの重要性、および家族の意思・代理判断（誰が代理判断者として適切か？ 適切な代理判断の手順とは？）について、医学的・倫理的・法的バランスを考慮しながら一緒に考えてみたい。また、時間があれば、本人意思の尊重に関連した、現在、クローズアップされているアドバンスケアプランニング ACP（Advance Care Planning）についても言及したい。

# 演者紹介

## ◆役職

箕岡医院院長 / 日本臨床倫理学会総務担当理事

## ◆主な研究領域

終末期医療ケアの倫理・高齢者の介護倫理・認知症ケアの倫理

## ◆主な著書

「臨床倫理入門」（へるす出版）、認知症ケアの倫理、正しい「看取りの意思確認」、私の四つのお願いー医療の事前指示書、わかりやすい倫理ー倫理コンサルテーション、蘇生不要指示のゆくえー医療者のためのDNARの倫理、摂食嚥下障害の倫理（以上ワールドプランニング）、ケースから学ぶ高齢者ケアにおける介護倫理（医歯薬出版）、医療経営士テキスト生命倫理 / 医療倫理ー医療人としての基礎知識（日本医療企画）・在宅看取り学の実践「家で死ぬための医療とケア」（医歯薬出版）、成年後見制度と医療行為（日本評論社）、医事法と終末期医療（信山社）、事例でなっとく看護と法（メディカ出版）他

8月27日

高齢者医療および終末期医療の諸問題

## 医学生へのメッセージ

私は、医学を学び、そして臨床実践（内科）を休むことなく法律・生命倫理を学んできました。当初は明確な目標があったわけではありませんでしたが、結局、これらすべてが臨床倫理をやっていく上で役立ちました。よりよい医療者ー患者関係をつくるために、現在も地道な活動をしています。

臨床倫理は、本質的な医療の一側面であると考えています。一つのケースについて、診断・治療・予後と同様に、倫理的に考慮することは、欠かすことのできない医療の重要な要素です。そして、よりよい臨床倫理は、それぞれの臨床ケースの個性に応じた医学的事実と倫理的価値から導き出されます。したがって、臨床倫理が医療の本質的な一側面であることを認識することによって、すべての臨床に関わる人は、優れた臨床倫理学者になる可能性を秘めています。本日、講義を聴かれた皆様が、こういった認識を持たれて、今後、臨床実践に取り組んでいただければ嬉しく思います。

## 高齢者医療および終末期医療の諸問題

# 行政から見た高齢者医療の現状と課題

吉川 裕貴 yoshikawa-yuki@mhlw.go.jp

厚生労働省 保険局医療課

### Key words

地域医療構想、在宅医療、人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン、看取り、緩和ケア、認知症医療

### ◆講義概要

日本の人口はすでに減少局面を迎えている。現在1人の高齢者を2.6人で支えている社会構造は、少子高齢化が一層進行する2060年には1人の高齢者を1.2人で支える社会構造になると推測されており、この変化に如何に対応していくかは、日本の医療の喫緊の課題である。

人口構成や疾病構造の変化に伴う将来的な医療需要の変化、認知症患者の増加など、今まさに、医療のニーズが大きく変わりつつあることを踏まえ、

- ・ 地域の実情に応じた病床の機能分化・連携を推進する地域医療構想と在宅医療
- ・ 認知症、がん医療・緩和ケア
- ・ 人生の最終段階での医療の決定プロセス、看取りなど、高齢者医療に関するトピックを行政の立場から概説する。

< 参考文献 >

「命の格差は止められるか」 イチロー・カワチ著（小学館）

「日本の医療 制度と政策」 島崎謙治著（東京大学出版会）

## 演者紹介

### ◆研究内容

医政局医事課においては、医師の養成・確保について担当していました。医師の偏在対策などの「医師確保」、初期臨床研修や新しい専門医の仕組みなどの「医師養成」、医師の長時間労働是正などの「医師の働き方改革」

は、それぞれ密接に関連しており、複雑な連立方程式を解くように丁寧な対応が求められる分野です。

現在所属している保険局医療課においては、40兆円の医療費の配分を決定する診療報酬の改定に携わっています。入院医療の再編や在宅医療の推進、オンライン診療の導入、医療従事者の働き方改革の推進など、診療報酬というツールを使った政策医療の実現について、日々議論を行っています。

### ◆研究理念

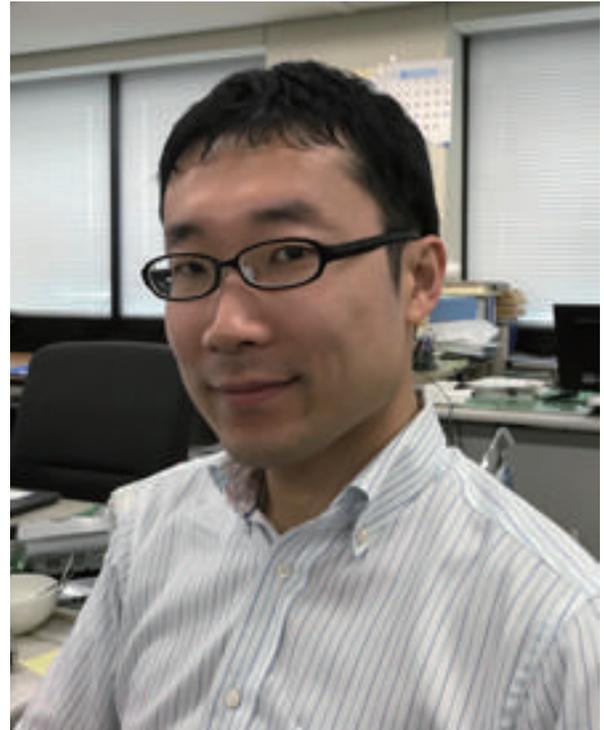
医学部時代、医療は臨床・研究・教育の三本柱であると教わりましたが、行政が四本目の柱となれば、と考えています。そのため、臨床・研究・教育の各分野と絶えずコミュニケーションを取り、現場に即した行政を実現できるよう心がけています。

### ◆研究の展望

臨床医としての知識や経験を活かしつつ、行政の現場で公衆衛生に携わってきましたが、費用対効果の評価や国民の行動変容の促進など、未だ十分対応が進んでいない分野が存在します。今後の日本にとって必要な分野について、公衆衛生大学院で学問的に体系立って学び、少子高齢化が進む日本の医療を持続可能なものにできるよう貢献していきたいと考えています。

## ◆ご経歴

2011年 東京大学医学部卒業  
2011年 沖縄県立中部病院 内科初期研修医  
2013年 同 内科後期研修医  
2014年 沖縄県立八重山病院 総合内科  
2015年 厚生労働省 医政局医事課  
2017年 同 保険局医療課 課長補佐（現職）



8月27日

高齢者医療および終末期医療の諸問題

## 医学生へのメッセージ

私は、沖縄で地域医療・総合診療に携わるうちに、若年者の飲酒や妊婦の喫煙、生活困窮者への医療提供や離島での医師不足など、医療機関単独では解決が困難な課題を直に経験し、行政の道を志しました。臨床は実にエキサイティングで素晴らしい経験を得られます。同時に、多くの課題が見つかることと思います。近い将来に臨床研修を行う皆さん、是非臨床を全力で楽しんで、生涯取り組むことのできる課題を見つけてください。そして、行政を含め、さまざまなキャリアに目を向けていただければ幸いです。

# 年齢と権利

加藤 尚武

ホモ・コントリビューエンス研究所長

### Key words

---

#### ◆講義概要

さまざまな権利が年齢によって定められる。成人年齢、少年法の適用年齢、契約が有効になる年齢である。これら年齢による権利の制限、確定は法律によって決められる。「成人年齢を何歳とするかは、成人の多数決によって決定される」という文章が無矛盾、合理的でないと法律が制定できない。「黒人に選挙権を与えるべきか否かは白人が決定する」という行為を法的に有効と見なさないと、選挙権を黒人にまで拡張することが不可能になる。

決定権の決定には、形式的なパラドックスが含まれるが、実質的な問題も含まれる。有名なのは、「14歳の少女が両親の承諾を得ないで人工妊娠中絶を受けることができるか」をめぐるジリック裁判である。「判断能力のあるものは合意する権利がある」という原則が前提になっているが、判断能力の有無を誰が判断するかという問題になると、形式的なパラドックスに陥る。形式的なパラドックスに対処する方法として「無知のヴェール」方式がある。まず理想的に公平な判断者を想定し、その特性を枚挙する。近似的にその特性に近い判断者に判断をゆだねる。「公平な判断能力」とはどのようなものであるか。その定義を考えてみよう。

8月27日

高齢者医療および終末期医療の諸問題

# 終末期医療と法

樋口 範雄 nhiguchi@musashino-u.ac.jp

武蔵野大学法学部

### Key words

延命治療 延命治療の中止と刑法 終末期医療 ガイドライン アドバンス・ケア・プランニング

### ◆講義概要

終末期医療と法について、日本ではどのような推移をたどって現在に至っているかを要説する。2007年の厚労省による終末期医療ガイドラインが1つの転機となって、法の関心も、それまでの刑法的対応の問題から、超高齢社会を迎えたわが国において、いかに適切な終末期医療を実現するかの方策が問われている。

<参考文献>

樋口範雄『続属・医療と法を考える—終末期医療ガイドライン』(有斐閣)

2018年厚労省「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」

ガワンデ「死すべき定め」(みすず書房)

### 演者紹介

#### ◆研究内容

英米法、信託法、医事法、生命倫理と法など

#### ◆研究理念

研究者の一人として、自由に研究課題を設定し、それについて調査研究をする自由と機会があることに感謝しています。

#### ◆研究の展望

今年は『アメリカ高齢者法』という本を書くつもりで、その途上です。

#### ◆ご経歴

1974年 東京大学法学部卒業

1978年 学習院大学法学部専任講師

同助教授、教授を経て

1992年 東京大学大学院法学政治学研究科教授

2017年 同上定年退職 (名誉教授)

2017年 武蔵野大学法学部特任教授

## 医学生へのメッセージ

『よいお医者さんになってください』の一言です。

ただ、どういう医師が『よい』医師かは必ずしも一義的でなく、それが難しい場面が少なくありません。

8月27日

高齢者医療および終末期医療の諸問題



8月28日(火)

# DNA 損傷応答

DNA 損傷が起きると、ミスが取り除かれる場合とミスがそのまま残されがんに繋がる場合がある。今回は、その複雑な世界を掘り下げてみたい。理解を深める手掛かりとして、まず高発がん性遺伝疾患である Fanconi 貧血、成長遅滞をきたすナイミーヘン症候群、早老症のひとつであるウェルナー症候群と先天性の遺伝子異常による病気についてお話を頂戴する。最後に、テロメアの機能異常と細胞のがん化・老化との関係についてお話を伺う。

09:30-10:50

DNA 修復とがん・ファンconi 貧血から広がる世界

東海大学医学部基礎医学系 分子生命科学 教授 谷口俊恭

11:00-12:20

NBS1 タンパクから DNA 損傷応答を読み解く

京都大学大学院生命科学研究科 放射線生物研究センター特任教授 小松賢志

13:40-15:00

ゲノム研究・基礎から応用へ：ウェルナー症候群原因遺伝子からの出立

(元)官民合同プロジェクト・エイジーン研究所 所長 古市泰宏

15:10-16:30

テロメアと老化・がん化

京都大学大学院生命科学研究科 統合生命科学専攻 細胞周期学分野 教授 石川冬木

# DNA 修復とがん ファンコニ貧血から広がる世界

谷口 俊恭 ttaniguc@tokai.ac.jp

東海大学医学部分子生命科学

**Key words** DNA 修復、ファンコニ貧血、癌抑制遺伝子、抗がん剤耐性

### ◆講義概要

DNA 修復の異常は癌の特徴の一つである「ゲノム不安定性」の原因になります。ゲノム不安定性があると細胞が突然変異を蓄積しやすくなり、その結果、癌化が促進されます。一方、DNA 修復の異常は癌細胞の抗癌剤への感受性を高める要因になります。ですからガンの発生を理解し、より優れた癌の診断・治療のストラテジーを確立するためには、DNA 修復の仕組みを解明することがとても重要なのです。

癌における DNA 修復の役割を理解する上で、Fanconi anemia (ファンコニ貧血) という疾患がとても良いモデルになります。Fanconi anemia は 高発癌、シスプラチンなどの DNA 鎖間架橋剤に対する高感受性を特徴とする非常にまれな遺伝疾患です。今までに 22 個の原因遺伝子が見つかっています。実は有名な乳癌卵巣癌感受性遺伝子 BRCA1, BRCA2 も Fanconi anemia の原因遺伝子です。これらの 22 個の原因遺伝子産物は共同して Fanconi anemia-BRCA pathway と呼ばれる pathway を形成し、DNA 修復を制御します。

癌の治療には抗癌剤が使われますが、当初効いていた抗癌剤が途中から効かなくなってしまうことがあります (抗癌剤耐性獲得)。そのために患者さんが亡くなることも多いので非常に重要な問題です。数年前、シスプラチンや PARP 阻害剤などの抗癌剤に対する耐性獲得のメカニズムに Fanconi anemia-BRCA pathway が関与することを私たちは見つけました。今回の講義では Fanconi anemia-BRCA pathway とは何か、そしてこの pathway がどのように抗癌剤耐性獲得に関わるのかを中心にお話しします。

### <参考文献>

- Sakai W, et al. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers. *Nature* 451: 1116-1120, 2008
- Cheung RS, et al. Recent insights into the molecular basis of Fanconi anemia: genes, modifiers, and drivers. *International Journal of Hematology*, 106(3):335-344, 2017

## 演者紹介

### ◆研究内容

私たちの研究室では「1.DNA 修復・DNA 損傷応答のメカニズムを分子生物学的に解明する」「2.DNA 修復・DNA 損傷応答の癌や遺伝性疾患への関与を明らかにし、それを診断・治療に役立てる」ことを長期的な目標としています。現在、1.Fanconi anemia-BRCA pathway, 2.DGCR8-mediated UV response pathway の二つに特に興味を持って研究しています

### ◆研究理念

固定観念にとらわれない、コントロールをきちんとおいた実験をして有無を言わせない結果を出す、自分にはできない研究とは何かを常に考える、時々初心に返る、といったことを心がけています。

### ◆研究の展望

1.DNA 修復・DNA 損傷応答のメカニズムの解明を通して、少しでも人々の幸福に貢献したい、2. 日本の DNA 修復研究を盛り上げたい、3. 世界に通用する医学研究者を育成したい、と思っております。

## ◆ご経歴

1990年3月

東京大学医学部医学科卒業

東大病院・分院、公立昭和病院、茨城県立中央病院の  
内科・血液内科等に勤務

1999年3月

東京大学医学系研究科大学院修了

学位取得（博士（医学））

1999年—2004年

Dana Farber Cancer Institute (Boston, USA) 博士研  
究員

2004年—2017年3月

Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle,  
USA) Assistant Member, Associate Member, Full  
Member

2009年—2015年

Howard Hughes Medical Institute, Early Career  
Scientist

2016年10月—現在

東海大学医学部分子生命科学 教授



## 医学生へのメッセージ

医学部生のころ、当時東大第四内科助教授であった黒川清先生に「君たちは東大医学部の中で偉くなることしか考えてないだろう。それではダメだ。どんどん外に出て他流試合をしろ。」と言われ、刺激を受けました。他流試合とは「外へ出てバックグラウンドの違う人々に混じって切磋琢磨する」ことです。私自身は18年間米国で他流試合をしてきましたが、実に面白かったです。若い皆さんも東大医学部から外に羽ばたいて出て、他流試合を大いに楽しんでください。

## DNA 損傷応答

# NBS1 タンパクから DNA 損傷応答を読み解く

小松 賢志 komatsu@house.rbc.kyoto-u.ac.jp

京都大学生命科学研究科放射線生物学研究センター

### Key words

ナイーミーヘン症候群、NBS、毛細血管拡張性運動失調症、ATM、DNA 二重鎖切断、  
相同組み換え修復、非相同末端再結合

### ◆講義概要

我々は 1998 年に、東ヨーロッパを中心に患者が報告されている放射線高感受性の劣性遺伝病「ナイーミーヘン症候群」の原因遺伝子 NBS1 のクローニングに成功した。その後、相同組み換え修復の蛋白であることを明らかにしたが (Nature, 2002)、蛋白ドメインの解析からクロマチン・リモデリングや損傷乗り越え DNA 合成の蛋白でもあることを示した。また、他の研究者によって細胞周期チェックポイントの蛋白でもあることが報告された。講義では、希少性疾患を研究材料にした経緯と、我々が用いたユニークな遺伝子クローニング法、また、蛋白の解析により明らかになった、あるいは今でも説明が難しい NBS1 の機能について述べる。また、最近の我々の研究成果として、大学院生時代に扱った「放射線の亜致死損傷からの回復」という古典的課題の解答が NBS1 研究から得られたことについても触れる。

#### <参考文献>

「現代人のための放射線生物学」小松賢志著、京都大学学術出版会、340 ページ、2017 年。  
特に第 3-4 章が今回の講義と関連する。

### 演者紹介

#### ◆研究内容

放射線は細胞内の DNA 二重鎖を切断して、様々な放射線障害を引き起こす。DNA 二重鎖切断は最も重篤な DNA 損傷であるので、高 fidelity で修復されなければならない。このため、細胞周期チェックポイントやクロマチン・リモデリング、アポトーシスなどと協調的に働くことが知られており、その研究内容は損傷応答の多岐にわたる。また、人類の放射線の歴史はレントゲンによる X 線発見から始まるが、それ以前に DNA 二重鎖切断の修復機構が人体細胞に存在していたことは自明である。このことから DNA 二重鎖切断は普段でも細胞内で自然発生すると思われる。生命進化はこの DNA 修復機構を DNA 切断後に組み換える経路に利用してきたので、免疫組み換えや遺伝的組み換えなどの他の研究分野とも関わることになる。

#### ◆研究理念

患者の症状や実験で得られる断片的な事実から、全体を描くのはまるで推理小説を読むように楽しいことである。その一方で、我々の分野では過去に、DNA 二重鎖切断は再結合できないと高名な研究者による誤報告が研究を遅らせた事件がある。このため、偏見や流行に惑わされることなく考え方が公正であるかどうかには注意を払いながら、研究の読み解きを行っている。

## ◆研究の展望

放射線被ばくは人体に様々な障害を与え、また晩発効果として知られる発がんや遺伝的障害を引き起こす。これらは、放射線による DNA 二重鎖切断自体よりも、それを再結合するための修復の誤りによる生物学的因子が大きいと私は長年の研究から考えるように至った。DNA 二重鎖切断の再結合には、相同組み換え修復と非相同末端再結合の二種類があり、特に後者の経路が放射線障害の原因になっている。この二つの経路の選択機構を明らかにして、その人為的な制御を可能にしたいが、研究者としての時間切れで終わりそうである。

## ◆ご経歴

1978年 東北大学大学院医学研究科博士課程終了  
1984年 ニューヨーク市コロンビア大学留学  
1994年 広島大学原爆放射能医学研究所教授  
2002年 京都大学放射線生物研究センター教授  
2003年 同センター長（2009年まで）  
2015年 退職、同センター特任教授として研究を続ける



## 医学生へのメッセージ

ナイミーヘン症候群はナイミーヘン大学の小児科医 C. Weemae 先生の患者を、同病院の細胞遺伝学者が解析して 1981 に報告した疾患である。当時は臨床と基礎研究が連携した同病院のシステムが羨ましいと思ったものである。現在では日本でも当たり前（多分）のシステムになっていると思うので、研究心を持ったお医者さんとして医療の進歩に貢献していただきたい。

# ゲノム研究・基礎から応用へ： ウエルナー症候群遺伝子からの出立

古市 泰宏 連絡先：(株) ジーンケア研究所

(元) 官民共同プロジェクト・エイジーン研究所・所長

遺伝子の発現と調節、mRNA キャップの役割、ゲノム維持（修復）の重要性、R O S 炎症の慢性化

### Key words

#### ◆講義概要

老化に伴って、病気の発症頻度はふえる。遺伝的な要素と、生きてきた環境が、病気の種類を決めるが、それは、どのようなパスウェイで起るのであるのか？ そのあたりの因果関係を、分子生物学的な言葉で説明できないものであろうかと考え、早老症と言われている、本邦に患者数の多いウエルナー症候群（以下WSと略す）を選んで研究をおこなった。WSは、遺伝学的解析から劣性遺伝病であり、一つの遺伝子が働かないために発症することがわかっているが、一体それはどのような遺伝子なのか、わかっていなかった。劣性遺伝であることから、患者はその一つの遺伝子に関してノックアウト人間であることは想定できた。やがて、問題の遺伝子は、連鎖解析という手法から、第8番染色体の短腕にあることが判り、ポジショナルクローニングという方法で、該当するエリアのDNA上を、一一順に、網羅的に調べつつ進み一一「患者では変異があるが、正常人では健全なタンパクをコードする未知の遺伝子」の探索を行った。その結果、WS患者では、DNAヘリカーゼと思われるタンパクを作る遺伝子に欠陥があることがわかった。このタンパクは、大腸菌のRecQヘリカーゼに似ていること、および、遺伝子工学的に蛋白質を作ってみると、ATPをエネルギー源として、二本鎖のDNAを一本鎖にほどこきながら、DNA上の障害を修復するヘリカーゼ活性を示すことから、RecQ型ヘリカーゼであることが判り、WRNヘリカーゼと名付けられた。さらに調べてみると、大腸菌ではRecQ型ヘリカーゼは一種類であるのに対し、ヒトでは5種類あることがわか

り、世界へ発信すると共に、そのうちの一つはウエルナー症候群より以前から知られていて、やはり、早老症状を示し癌多発性の遺伝病であるロスムンド・トムソン症候群の原因ヘリカーゼであることが判った。以来、ヒトRecQヘリカーゼの分野は、ゲノム修復・ゲノム維持の観点から、世界の注目を集める研究となった。すなわち、ヒトの5種類のヘリカーゼは、RecQ1、BLM（ブルーム症候群）、WRN（ウエルナー症候群）、RTS（ロスムンド・トムソン症候群）、RecQ5の5種類で、このうち3種類はすでに早老症状と癌多発の症状を示す遺伝病として知られる病気の原因となっていることがわかった。さて、これらの5種類のヘリカーゼは、我々の細胞や組織の中でどのように働いているのであろうか？

種々の観点から、これらのヘリカーゼが欠失すると細胞にとってどのような不具合が生じるのかについて、正常人の細胞とウエルナー症候群患者由来の細胞について比較して調べたところ、これらRecQ型ヘリカーゼは「ゲノムの守護エンジェル」として重要な役割を果たしていることがわかった。動物モデルとして、WRNヘリカーゼについて、患者と同じ変異を持つノックアウトマウスを作成したが、残念なことに、マウスでは人間とは異なり、WRNヘリカーゼ単独のノックアウトでは、ヒトWSの症状を確認することはできなかった。

さて、これら5種類のRecQヘリカーゼの意義はヒトにとって何なのか、また、これらのヘリカーゼは加齢に伴ってどのような挙動をとるのか、などについて講義の中でお話したく思っています。最後に、WSの原因となるWRN変異遺伝子がどのように日本社会に

広がったのか推理すると共に、これらのヘリカーゼが、癌細胞の中ではどのように働いているのか、老化を知らない癌細胞中での挙動について触れ、その、性質を逆手に取った癌細胞退治の戦略による抗がん剤の開発戦略など、創薬への応用についても紹介したい。

<参考文献>

1. "Methylation-coupled" transcription by virus-associated transcriptase of cytoplasmic polyhedrosis virus containing double-stranded RNA .Y. Furuichi: Nucleic Acids Res. 1, 809-22 (1974).
2. Discovery of m7G-cap in eukaryotic mRNAs (Review). Y. Furuichi: Proc. Jpn. Acad.Ser. B 91, 394-408 (2015).
3. Caps on Eukaryotic mRNAs (Review). Y. Furuichi: In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd.Chichester.DOI:10.1002/9780470015902.a0000891.pub3 (2014)
4. Molecular biology of Werner syndrome. A. Shimamoto et al. Int J Clin Oncol. 9, 288-98 (2004).
5. RECQL1 and WRN DNA repair helicases: Potential therapeutic targets and proliferative markers against cancers. (Review) K. Futami and Y. Furuichi Frontiers in Genetics. (2015) doi:10.3389/fgene,
6. 「健康寿命を伸ばす！」アンチエイジングへの取り組み：杉本正信、古市泰宏著、東洋出版（株）（2014）

## 演者紹介

### ◆研究内容

薬学部学生のころ、ワトソン・クリックの二本鎖DNAのNature論文を読む機会があり、遺伝子DNAからmRNAをへてタンパク合成にいたる遺伝子発現が行われる道筋を、おぼろげに感じた。その後、mRNA上のコドンがアミノ酸をコードすることが米国の研究者により明らかにされ、どのような仕組みで遺伝情報が伝わるのかに興味を持ち、東京大学・薬学部大学院で核酸化学を学び、1970年、博士号を得た後、国立遺伝学研究所（三島市）へ就職した。そこでは、故三浦謹一郎博士と協力して分子遺伝部を創設し、蚕に感染するRNAウイルス（CPV）の遺伝子やmR

NAの構造について、研究をスタートした。1974年、CPVウイルスのmRNA合成が、5'末端へのメチル化とカップルして起こることを発表し、翌年、ウイルスmRNAが $\text{---m7GpppAm---}$ という、奇妙な構造を持つことを世界に先駆けてNature誌へ発表した。この構造は、mRNAの頭にかぶる帽子に似ることから、後年、キャップ（m7G-Cap）というニックネームをつけられ、mRNAのHallmarkとして教科書でも紹介され、またその多彩な重要性について、現在においても世界中で研究が続けられている。

1974年から、米国ロシュ分子生物学研究所へ留学し、故Aaron Shatkin博士とmRNAキャップに関する研究を約10年間行い、キャップが高等生物やウイルスのmRNA中に普遍的に存在すること、タンパク合成など遺伝情報の発現に必須であることを解明した。最近、これらの知見に基づき、抗インフルエンザウイルス治療薬が開発されたり、mRNAワクチンへの応用が臨床試験されている。1985年、帰国し、（株）日本ロシュ・研究所に分子遺伝部を創設、エンドセリン受容体阻害剤に関するスイス・ロシュ社の創薬研究に携わり、肺高血圧症・治療薬・ボセンタンの発見と開発に成功した。1993年からは、厚生省・医薬品機構のプログラムに採択され、官民共同プロジェクト（株）エイジーン研究所を立ち上げ、所長として、老化のメカニズムについて、早老症として知られるウエルナー症候群を中心に、分子遺伝学的な研究を行った。その結果、「講義概要」に記したように、ゲノムDNAの修復が $\text{---}$ ヘリカーゼなどの欠損により $\text{---}$ 不十分である時、細胞は分裂死（Mitotic death）を起こし、アポトーシス様の自死を起こすことが判った。このようなDNA修復の欠損は、加齢や変異源によるDNA傷害と相まって、組織特異的に細胞の自死と減少を惹起させる。そして、そのような現象が、活発に増殖・再生する組織、 $\text{---}$ たとえば、髪や皮膚などによく起るため $\text{---}$ 、組織の“見かけの老化（衰退）”を早期に招くことになる。このため、遺伝的なヘリカーゼ欠損症が、あたかも、老化を加速したように錯覚され、WSなどは早老症とまで呼ばれるようになったと思われる。

ゲノムDNAの修復不全は、また、癌細胞の発生を促進することが知られている。放射線や炎症により発生するROS（reactive oxygen species）は、恒常的に

DNAにヒットし、DNAに傷害を引き起こすため、癌発症を抑えるためにも、ヘリカーゼなどDNA修復チームの役割は重要である。これらの知見を総合的に利用して、RecQヘリカーゼをターゲットとする「副作用の少ないsiRNA抗がん剤」を作り出せないものかと、模索しているところである。

## ◆研究理念

自分自身、常に、未知なるものへの挑戦と、“役に立つもの”への創造を目指しています。一方、発見・発明など快挙を成し遂げた人を公正に評価することが大切で、フェアであることを心がけています。昨今の研究は、個人ではなくチームでなければ立ちゆきません。研究費を集めてくる人、ベンチサイドで手を動かす人、論文作成を迅速に進める人など、分業めいた体制であっても、心をつにして共通のゴールへ向かえることが重要です。走攻守にバランスがとれた強い野球チームのような研究チームを、創れば最高でしょう。弟子がやった仕事を盗ってしまうボスであったり、学生の知恵を自家薬籠中のものにしてしまう教官であってはけません。

研究の歴史の中で、誰が、どのような発見や創造を、どのような考えのもとに挑戦し、苦勞し、為し遂げて成功したのか、その背後にある物語（エピソード）を、少なくとも、私の得意とするRNA研究の領域では書き残しておきたいと思っています。このため、日本RNA学会の機関誌ニュースレターへ、連載エッセイ「走馬灯の逆廻し」と題した連載エッセイを現場サイドの描写で描き配信しています。興味があれば、ご覧ください。

RNA研究発見のエピソードについて：「走馬灯の逆廻し」連載エッセイ <http://www.rnaj.org/newsletters/>（6月1日現在13話まで）

## ◆研究の展望

基礎生物学の教科書に、私が発見したmRNAキャップに関する紹介や説明が載ったところから、「何か別の新しいこと、特に、ヒトの病気に関すること、治療薬の創薬に関することなど、“人の健康に直に役立つ研究”をやりたい」と思うようになった。つまりは、いまだ未知なるものへの挑戦である。そして、最初は、小児下痢症の原因であるロタウイルスや、非A非B肝炎ウイルスと呼ばれ、当時は未知であった肝炎ウイル

ス（現在のHCV）の探索研究にとり組んだ。そんなとき、帰国後、ロシュ社での数年間の創薬研究のあと、厚生省・医薬品機構から声がかかり、日本の創薬に役立つ基盤研究をやってくれないかとの、嬉しい依頼があり、大筋では「ヒト老化の原因を探る研究」、具体的には、「ウエルナー症候群の原因を解明」することを目的とする、ハイリスクで挑戦的な研究を行いました。この研究では、「老化のモデルマウスの作成」や「抗老化遺伝子の発掘や、メカニズムの解明」を目指す研究を、官民共同で設立した（株）エイジーン研究所でスタートし、製薬会社から出向してきた若い研究者（主には修士卒）を指導して研究を進めました。その結果、WSの遺伝子診断法の確立を始め、ヘリカーゼ病の新しい研究分野を確立することができました。7年間という時限付きの研究でしたが、エイジーン研究所は、多くの発見に寄与し、数十報の論文を世界へ発信し、幾多の特許も獲得するなど、実りの多い研究となりました。そのようなことで、一時期、エイジーン研究所は世界のヘリカーゼ研究の中心拠点にもなりました。もちろん、このプロジェクトに参画した若い研究者には、全て博士論文を書かせ、博士号を持たせて帰社させたことも良い思い出になっています。残り少ない人生ですが、今一度、挑戦的な大型研究プロジェクトで血を沸かせることはできないものかと、——果たせぬ夢を見えています。

## ◆ご経歴

- 1940年 日本統治下の北朝鮮（城津：現キムチャク）で生まれる。日本人。
- 1946年 終戦後家族と共に父祖の故郷富山市へ引き揚げ。
- 1964年 富山大学薬学部卒業。
- 1970年 東京大学薬学部大学院博士課程修了・薬学博士、国立遺伝学研究所・分子遺伝部へ研究員として入所
- 1974年 ウイルスマRNA 5'末端のメチル化やキャップ構造を発見
- 1974年 米国ロシュ分子生物学研究所・Research Associateとして留学
- 1975年 キャップ発見論文により“The most cited paper author in 1975”
- 1976年 ロシュ分子生物学研究所・細胞生物部室長  
米国永住権取得

1976年 日本生化学会奨励賞受賞（mRNAキャップ構造の発見に関して）  
1985年 帰国、日本ロシユ研究所（鎌倉）分子遺伝部長  
1986年 同上 生物工学研究部門・部門長  
1993年 官民共同プロジェクト（株）エイジーン研究所・所長  
2000年 （株）ジーンケア研究所を設立、代表取締役社長に就任  
2006年 同上 取締役会長  
2015年 同上 経営第一線を辞し、RNA創薬の研究に専念  
2009～2014年 文科省・「ほくりく健康創造クラスター」事業総括  
2001～2016年 東京大学医学部遺伝子研究倫理委員  
2014～2016年 東京大学疾病生命工学研究所・評価運営委員  
2001～2017年 JSTさきがけアドバイザー3期：「細胞と情報」、「RNAと生体機能」、「炎症の慢性化」  
1980年～客員教授：ケベック大（ウイルス学）、聖マリアンヌ医科大（分子生物学）、新潟薬科大学（薬学）



## 医学生へのメッセージ

東大医学部の医学生の皆さんは、秀才中の秀才です。言わずもがな、——であるかもしれないが、英語で話す能力、書く能力を磨いて、日本の知性を世界へ知らしめてほしい。私は、10年間、米国で研究生活を送り、幸い研究が当たったこともあり、講演する機会が多かった。米国で、大学研究室を訪問するたびに、60分間ほどのプレゼンテーションを求められるので、全てフリートークでやってきた。自分でもうまくいったと思えるプレゼンは多くはないが、終わりに、聴衆がスタンディングオベーションで拍手してくれる時は、最高にうれしいひと時だ——完璧に理解して、満足してくれた時でなければ、スタンディングオベーションはないからだ。

講演後、教授たちのオフィスを廻って、その人達の研究について Discussion することが通例であるが、ここでも背筋を立ててシッカリこなすということは、日本人研究者として重要であり、この修羅場をシッカリこなす英語力を是非身に付けて頂きたい、——というのが私からのメッセージだ。

その後にも、学生たちとの Dinner もあることが多い。ここでは、ジョークの一つや二つが言えるようになってもらいたい。君達なら必ずできる。

米国にいて、日本からの客を迎えるとき、これがきちんとできる人は多くはなかった。（故）早石修先生、杉村隆先生（健在）などが、数多くない記憶で残っている。

# テロメアと老化・がん化

石川 冬木 fishikaw@lif.kyoto-u.ac.jp

京都大学大学院生命科学研究科

**Key words** テロメア、細胞老化、ダーウィン進化、クローン進化、減数分裂

### ◆講義概要

全ての真核生物は例外なく線状染色体をもち、その末端部分はテロメアと呼ばれる。脊椎動物では、テロメア DNA は TTAGGG/CCCTAA の直鎖繰返し配列であって、特異的に結合するタンパク質複合体であるシェルタリン、テロメラーゼ、CST 複合体などによって維持されている。本講義では、テロメアの機能・構造と細胞老化、がん、生殖との関係について概説する。

#### <参考文献>

Ishikawa, F., and Naito, T. (1999). Why do we have linear chromosomes? A matter of Adam and Eve. *Mutat Res* 434, 99-107.

## 演者紹介

### ◆研究内容

テロメア研究と弱いストレス研究の2グループがあって、分裂酵母、哺乳類培養細胞、マウス個体を使って研究している。野生界に生きるあらゆる生物がとりまく環境は刻々変化し、ある意識的な行動をしているときであっても、意識下であって来たるべき危機が予見される変化を感じたときには、現在の行動を中止してたとえば逃避行動にでる。ストレスグループは、そのような弱い環境変化の応答機構を分子レベルで解析している。

### ◆研究理念

ダーウィン進化学（適応度）に基づいた一生の理解

### ◆研究の展望

いまだ顧みられていないが、生物の生存に重要な生体応答を遺伝学的スクリーニングによって必要な遺伝子を同定し、その産物を生化学的に解析して、マウスモデルを開発したい。

## ◆ご経歴

1982年 東京大学医学部卒業  
1984年 東京大学医学部第三内科入局  
1984年 国立がんセンター研究所発癌研究部研究員  
1987年 東京大学附属病院助手  
1990年 コロラド大学化学生物学部 post-doctoral fellow (Dr. Thomas Cech)  
1992年 東京工業大学 生命理工学部 助教授  
1998年 東京工業大学 生命理工学部 教授  
2002年～ 京都大学 大学院生命科学研究科 教授  
2013年～2017年 京都大学 大学院生命科学研究科 長  
2013年～2017年 日本学術会議第二部会員・幹事  
2017年～ 日本学術会議第二部会員・部長  
2018年～ 京都大学 大学院生命科学研究科放射線生物研究センター教授兼坦



## 医学生へのメッセージ

私がはじめて独立研究室を持ったときには、指導する学生も研究機器ありませんでした。研究室の掃除はどんなに頑張っても1カ月以内に終わってしまいます。そのような何もやることのない時期が1年間ありました（それは後にも先にもこのときだけでした）。その時に読んだ本・教科書の知識が現在活きていると思います。



8月29日（水）

# 医学と芸術の接点

有史以来のほとんどの間、美の定義や芸術の価値についての議論は個々人の想像や妄想の域を出てこなかった。しかし、最近の医学研究により、何を美しいと感じるか、芸術をどのように我々は認知するのか、そして芸術は我々にどのような影響を与えるのかが明らかになりつつある。本講義では、先駆的な芸術の医学的研究をされている先生方からご講演いただき、両分野の学問的融合の現在を知り、今後を展望する。

09:00-09:05

開講のご挨拶

コーディネーター 中島淳 東京藝術大学学長 澤和樹

09:05-10:05

脳は美をどのように感じるのか？多様な美の正体を科学で探る

慶應義塾大学文学部 心理学専攻 教授 川畑秀明

10:15-11:15

音楽脳を視る

上智大学理工学部 情報理工学科 教授 田中昌司

11:25-12:25

音楽認知の脳内機構と治療への応用：神経心理学的アプローチ

三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学講座 准教授 佐藤正之

13:10-14:10

楽器演奏を医学的視点から考察する

東北大学大学院医学系研究科 音楽音響医学分野 教授 市江雅芳

14:20-15:20

不可能立体の数理と心理

明治大学先端数理科学インスティテュート 特任教授 杉原厚吉

15:30-16:20

音楽の進化と共感覚をめぐる話題

新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター 助教 伊藤浩介

# 脳は美をどのように感じるのか？ 多様な美の正体を科学で探る

川畑 秀明 kawabata@flet.keio.ac.jp

慶應義塾大学文学部心理学専攻

**Key words** 美, 報酬系, 価値体験, 芸術, 対人魅力

### ◆講義概要

美しさとはヒトにとってどのような意味を持つのでしょうか？なぜ美に駆り立てられるのでしょうか？有史以来、様々な文化において美に関する人文学的論考は非常に多くなされてきました。しかし、実証的研究がなされるようになったのは、その歴史の中でごく最近のことです。美への科学的アプローチは近年急速に広がりを見せつつあります。美は芸術だけに限定された体験ではなく、身体や顔、行為、心、言葉、自然、技術など様々なところに感じられます。芸術美も顔の魅力やデザインの良さ、さらには道徳のような善に対する判断や、欲求の充足等についても、脳機能上は共通しています。また、文脈によってよっても美しさの感じ方は変化します。さらに、ドーパミンをはじめとして様々な脳内物質やホルモンが美しさの感じ方の基盤や影響因となりえることも分かりつつあります。また最近の脳研究では、電流刺激や磁気刺激によって脳活動を変容させることで美の感じ方が変化することも示されつつあります。本講義では、芸術美と対人魅力を中心に、ヒトがどのように様々な対象に美を感じるのか、その心理的な側面と脳機能について概説するとともに、なぜヒトが美に惹きつけられるのかについて進化的視点も踏まえお話しします。時間が許せば、対象に対する美だけでなく、美への自己意識や美容、美にまつわる経済学、さらに医学との接点等についてもお話しできればと思います。

### <参考文献>

川畑秀明『脳は美をどう感じるか ～アートの脳科学』ちくま新書、2012。  
川畑秀明・森悦朗（編著）『情動と言語・芸術～認知・表現の脳内メカニズム』、2018。  
三浦佳世・川畑秀明・横澤一彦『美感』勁草書房、2018。（近刊予定）

## 演者紹介

### ◆研究内容

実験心理学を学術的背景とした感性科学を展開しています。ヒトが価値や美を体験・実感し、評価や判断に至る心や脳の働き（機能・過程）や仕組み（機構・機序）について、その個性と多様性を含め、実証的な研究を行っています。最近では、欧米の研究者との異文化間比較を積極的に行っています。また、新しい美術鑑賞や観光に関する体験技術等についても研究を進めています。文系と理系の積極的な融合科学を目指しています。

### ◆研究理念

心理学では、人の行動や生活に関わるほとんど全ての事象が対象となりえます。そのため、自身の専門領域だけに閉じることなく人に関わるあらゆる事象や問題について、広くアンテナを張り巡らせておく必要があります。私自身は、心理学を学問的背景として感性科学を展開していますが、脳神経科学や情報科学、美容科学や抗加齢医学、さらには哲学や美学、美術史といった人文科学、観光学や経済学、マーケティング科

学など多くの領域との有機的な研究の連携や、国際共同研究、企業との共同研究を積極的に展開しています。また、心理学の行動実験、脳機能イメージング（fMRIやEEG）、経頭蓋電気刺激、ウェブ調査やウェブ実験等、アプローチも多様です。いろいろなことをしようとするだけで何かと中途半端になりがちなのですが・・・、人の「感性」は非常に曖昧だけに狭い世界だけで理解しようとしても難しいので、完璧主義に陥らず、その点はある程度割り切っています。

### ◆研究の展望

美への欲求を、生物学的生理的レベルから社会文化的レベルまで、報酬に対する反応や動機付けとして捉え直して、新しい理論を構築したいと考えています。また、美容科学や抗加齢医学、形成外科学等の医学分野とのコラボレーションを展開したいと思っています。

### ◆ご経歴

1997年 鹿兒島大学教育学部小学校教員養成課程卒業

1999年 九州大学大学院文学研究科心理学専攻修士課程修了

1999年 日本学術振興会特別研究員DC1，その後PDに資格変更

2001年 同大学院人間環境学研究科心理学専攻後期博士課程修了，博士（人間環境学）

2001年 ロンドン大学（UCL）認知神経学研究所神経生物学研究室研究員

2002年 鹿兒島大学教育学部専任講師，その後，同助教授，同准教授

2009年 慶應義塾大学文学部心理学専攻准教授

2018年 慶應義塾大学文学部心理学専攻教授



## 医学生へのメッセージ

心理学も医学も同じ「人／ヒト」を対象にしている点では共通しています。最終的には人類の幸せに貢献できる分野だと確信しています。自分の専門分野以外にも積極的に目を向け、そのことを自分の立場や分野から理解することで、新しい発見があると思います。

# 音楽脳を視る

田中 昌司 tanaka-s@sophia.ac.jp

上智大学・理工学部・情報理工学科

**Key words** default mode network; episodic memory; mental imagery; operculum; precuneus

### ◆講義概要

・音楽脳の特徴：局所的体積変化

VBM (voxel-based morphometry) によって同年代の女性の音大生と一般大生の脳を比較した結果、right inferior frontal gyrus (IFG), right superior parietal lobule (SPL), left middle occipital gyrus (MOG), bilateral lingual gyrus (LG) などに有意差が認められた（音大生の方が大きかった）。逆に線条体は音大生の方が有意に小さかった（Sato et al., 2015）。

・音楽脳の特徴：機能的ネットワークの変化

体積が減少している線条体は、機能的ネットワークも小さかった（Tanaka and Kirino, 2016b）。このネットワークは手続き記憶を担うネットワークの一部で、その縮小は長期にわたる音楽トレーニングによって刈り込まれたためであると解釈される。心的イメージを構築する precuneus のネットワークや視床・皮質ネットワークは、音大生の方が強化されていた（Tanaka and Kirino, 2016a, 2017b）。

・イメージ演奏時の脳内ネットワーク

演奏時に脳内でどのような情報処理がなされるかを知りたいが、MRI装置内での演奏は事実上不可能である。そこで、イメージ演奏時のfMRIデータから機能的ネットワークを抽出した。注目したのは運動プランニングを司る補足運動野で、イメージ演奏時に、補足運動野のネットワークが音楽シンタックス、視覚・聴覚、社会的感情などの情報を統合することを示す結果が得られた（Tanaka and Kirino, 2017a）。

<参考文献>

Tanaka S, Kirino E (2018) The parietal opercular auditory-sensorimotor network in musicians: A resting-state fMRI study. *Brain Cogn* 120:43-47.

Tanaka S, Kirino E (2017a) Dynamic Reconfiguration of the Supplementary Motor Area Network during Imagined Music Performance. *Front Hum Neurosci* 11:606.

Tanaka S, Kirino E (2017b) Reorganization of the thalamocortical network in musicians. *Brain Res* 1664:48-54.

Tanaka S, Kirino E (2016a) Functional Connectivity of the Precuneus in Female University Students with Long-Term Musical Training. *Front Hum Neurosci* 10.

Tanaka S, Kirino E (2016b) Functional Connectivity of the Dorsal Striatum in Female Musicians. *Front Hum Neurosci* 10:1-9.

Sato K, Kirino E, Tanaka S (2015) A Voxel-Based Morphometry Study of the Brain of University Students Majoring in Music and Nonmusic Disciplines. *Behav Neurol* 2015:274919.

## 演者紹介

### ◆研究内容

1. 核融合プラズマ
2. Working memory (神経回路モデルとシミュレーション)

3. 統合失調症脳の計算論的研究（最新は Okimura T, Tanaka S, Maeda T, Kato M, Mimura M (2015) Neuroscience 295:80-89) およびイメージング研究 1985.04 - 1986.03  
日本原子力研究所（那珂核融合研究所）博士研究員  
1985.02  
名古屋大学大学院 工学研究科 電気電子工学専攻 工学博士
4. マウスの行動解析と4因子行動モデル（UCSD との共同研究）
5. 音楽脳（今回の講義でお話します）

### ◆研究理念

アインシュタインに憧れて学生時代を過ごしたせいか、研究者になりたての若い頃は見事に空回りしていました。研究理念と言えるような立派なものはありませんが、今は生きていることの喜びを表現できる研究をしたいと考えています。

### ◆研究の展望

一番取り組みたいのはオペラと脳科学の統合です。

### ◆ご経歴

2008.04 - present  
上智大学 理工学部 情報理工学科 教授

2000.04 - 2008.03  
上智大学 理工学部 電気電子工学科 教授

2005.03 - 2006.03  
Dept. of Psychiatry, Columbia University Medical Center, New York, USA 客員教授

1998.03 - 1999.04  
Section of Neurobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, USA 客員科学者

1989.04 - 2000.03  
上智大学 理工学部 電気電子工学科 助教

1986.04 - 1989.03  
上智大学 理工学部 電気電子工学科 専任講師



## 医学生へのメッセージ

いつも喜んでいなさい。絶えず祈りなさい。どんなことにも感謝しなさい。これこそ、キリスト・イエスにおいて、神があなたがたに望んでおられることです。（テサロニケの信徒への手紙一 5:16-18 新共同訳）。最近両親を天に見送り、人生を振り返ることが多くなりました。小さな自分にどれだけ多くのものが与えられてきたかを想い、この御言葉にしたがって生きることができたらすばらしい！

# 音楽認知の脳内機構と治療への応用： 神経心理学的アプローチ

佐藤 正之 [bruckner@clin.medic.mie-u.ac.jp](mailto:bruckner@clin.medic.mie-u.ac.jp)

三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学・准教授

### Key words

神経心理学、脳賦活化実験、失音楽症、音楽療法、認知症

### ◆講義概要

音楽の脳内認知への関心は古く、1861年のBrocaによる最初の失語症(aphasia)の報告の数年後には、脳の障害により音楽能力の障害されることが明らかになった。長らく失音楽症(amusia)の症例研究が中心であったが、1990年代からのコンピュータ技術の発展に伴い、脳機能画像研究も盛んに行われるようになった。両者は車の両輪と言える。当初の関心の対象は音楽の受容メカニズムであったが、近年は情動や鑑賞にまで拡大しつつある。今回の講演では、私がこれまで行ってきた失音楽症の症例研究やpositron emission tomography (PET)を用いた脳機能画像研究とともに、音楽を活用した実臨床での取り組みの一端を紹介する。

#### <参考文献>

- ・佐藤正之「音楽療法はどれだけ有効か：科学的根拠を検証する」化学同人, 2017, 京都
- ・ケルシュ著・佐藤正之編訳「音楽と脳科学：音楽の脳内過程の理解をめざして」北大路書房, 2016.
- ・佐藤正之「カルテと楽譜の間から：音楽家くずれの医者随想」2011, 新風書房, 大阪
- ・佐藤正之「失音楽症例からみた音楽の脳内メカニズム」Brain and Nerve, 69: 615-627, 2017.
- ・佐藤正之「ラヴェル：脳に閉じ込められた音楽」神経内科, 82(2): 187-194, 2015.

### 演者紹介

#### ◆研究内容

神経内科専門医、認知症専門医としての臨床経験に根差した研究を行っている。専門は神経心理学で、失語症を初めとする高次脳機能障害の病態機序と、音大卒という経歴を活かして音楽認知の脳内機構の解明を目指している。また、それらの成果を実臨床に応用し、音楽療法の効果の科学的評価を行っている。高次脳機能障害を縦糸、音楽療法を横糸とした世界でも稀有な研究活動といえる。

#### ◆研究理念

“科学的であること” “他の領域の医学者にも通用するものを示すこと”

世間にとって魅力的で受け入れられやすいものほど科学的でなければならない。音楽についても同様で、効果とその機序が他の領域の研究者からみても首肯される形で明らかにされなければならない。

#### ◆研究の展望

音楽認知を研究する究極の目的は、美を感じ作品を生み出す脳のメカニズムを明らかにすることである。つまり、美しい音楽を聞いて感動し、新たな芸術作品を創造する脳の仕組みを解明することである。そして、実臨床にその知見を活かすことである。愚直に科学に徹することこそが、音楽が臨床場面で広く用いられるための最短の道であると信じる。

## ◆ご経歴

1963年 大阪生まれ。  
1982年 大阪府立三国丘高等学校卒業、相愛大学音楽学部器楽科入学。  
1986年 相愛大学卒業。府立高校音楽教諭を経て、  
1988年 三重大学医学部入学  
1994年 同 卒業、同大学神経内科に入局  
2003年 三重大学医学部神経内科助手  
2009年 東北大学大学院医学系研究科 高齢者高次脳医学 准教授。  
2010年 三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学 准教授 に就任、現在に至る。  
2012年から 新設された三重大学医学部附属病院 音楽療法室 室長  
2013年から // 三重大学医学部附属病院 認知症センター 副センター長  
2018年から 同センター長 を兼任



## 医学生へのメッセージ

“それでも前を向く”

平成29年12月26日夜、大学の研究室で仕事中大動脈解離を発症、緊急手術で奇跡的に一命をとりとめた。しかし後遺症として、脊髄梗塞による対麻痺が残ってしまった。発症一週間後、半ば朦朧とした意識の中でこれからの人生を貫くライトモチーフを考え、到達したのがこの言葉である。今後どこまで、何をできるかはわからない。だが逆境の中でも前進しようとする姿勢が、周りにいるひとたちに何らかの示唆を与えられると信じ、今日も前を向く。

# 楽器演奏を医学的視点から考察する

市江 雅芳 ichie@music.med.tohoku.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科音楽音響医学分野

**Key words** 共鳴、副鼻腔、胸腔、レーザードップラー振動計

### ◆講義概要

♪私はこれまで、「音楽活動による健康増進」をテーマに研究や講演を行ってきましたが、最近の興味は「楽器演奏時の身体の共鳴」にあります。声楽家は、身体そのものが楽器であり、自分の身体をいかに響かせるかというトレーニングを受けています。管楽器奏者も、喉や胸腔を拓げることでその奏者特有の楽器の響きを作り出していると考えられます。では、実際にどのように身体を響かせているのか？昨年末、レーザードップラー振動計を使って予備的な実験を行う機会がありましたので、今回はそのことについてお話する予定です。また、演奏家の間では、パワーストーンのプレスレットによって音が変わることが良く知られていますが、この現象を副鼻腔の共鳴状態の違いとして捉えることができましたので、合わせてご紹介したいと思います。

#### <参考文献>

♪市江雅芳：音楽でウェルネスを手に入れる・リハビリ専門医の体験的音楽健康法(単行本)、音楽之友社刊、東京、2007

♪市江雅芳：音楽する脳ー音楽療法、「脳とソシアル」 脳とアートー感覚と表現の脳科学（医学書院）：183-196、2012

♪市江雅芳：第5章 医学的音楽療法実施上の留意点、医学的音楽療法～基礎と臨床～（北大路書房）：23-27、2014

### 演者紹介

#### ◆研究内容

- ♪音楽とウェルネスの融合
- ♪医療の場における補完代替医療
- ♪音楽、音響、波動による人体の共鳴現象

#### ◆研究理念

- ♪先入観にとらわれず、自分の感性を大事にする。

#### ◆研究の展望

- ♪これまででは、音楽活動による高齢者の健康増進などをテーマにしてきましたが、今後は演奏家のパフォーマンスに関する研究をテーマにしていく予定です。

## ◆ご経歴

1983年  
信州大学医学部医学科 卒業

1987年  
信州大学大学院医学研究科 博士課程修了（医学博士）  
信州大学医学部第二解剖学教室 助手  
米国ルイジアナ州立大学メディカルセンター 整形外科学講座 客員助教授

1989年  
東北大学医学部 解剖学第一講座 助教授

1990年  
石巻赤十字病院 内科 医師

1991年  
医療法人社団陵泉会 北陵クリニック 院長

1995年  
秋田大学医療技術短期大学部 理学療法学科 教授

1997年  
山梨医科大学 解剖学第二講座 助教授

1998年  
東北大学大学院医学系研究科 運動機能再建学分野 助教授

1999年  
東北大学大学院医学系研究科 運動機能再建学分野 教授  
東北大学病院 運動機能再建リハビリテーション科 科長（併任）

2004年  
東北大学未来科学技術共同研究センター 音楽音響医学創製分野 教授  
東北大学病院 音楽療法室 室長（兼務）

2010年  
東北大学大学院医学系研究科 音楽音響医学分野 教授（現在に至る）



## 医学生へのメッセージ

♪様々な競争の中でベスト・ワンになることも重要ですが、学際的な領域でフロンティアとして試行錯誤を繰り返しながらオンリー・ワンを目指すことも研究の醍醐味です。「なぜだろう?」、「どうしてそうなるの?」といった疑問や好奇心を、大切に育てていってください。

♪私は、大学卒業以来、ずっと機能的電気刺激による運動機能再建の研究に携わってきましたが、ある事件をきっかけに研究を継続できなくなり、音楽音響医学分野という独自の研究分野を立ち上げました。長い人生、いつ何が自分の身に降りかかってくるかわかりません。時には、大学で学んだことが全く役に立たないこともあります。自分の視野を広げ、自分の引き出しを数多く持てるようになるには、様々な場での経験が必要です。医学部という狭い枠の中に留まらずに、広い世界を知ってください。

# 不可能立体の数理と心理

杉原 厚吉 kokichis@meiji.ac.jp

明治大学先端数理科学インスティテュート

**Key words** 不可能立体、錯視、だまし絵、計算錯覚学、視覚モデル

### ◆講義概要

不可能立体は、絵には描けるけれど実際には作れない構造を表すだまし絵として最初は表現されました。でも、数学を使って調べると、そのようなだまし絵の中には、立体として作れるものもあることがわかってきます。この発見から出発して、ありえない動きが見えてくる「不可能モーション」、鏡に映すと形が変わる「変身立体」など、新しいタイプの錯視も創作できるようになります。この背景にある数理的構造と心理学的知見を紹介します。数理的には、一枚の画像には奥行きがないため、同じように見える立体には無限の可能性があります。しかし心理学的には、人は、画像を見たときそれらすべての可能性に思い至るわけではなく、特定の立体を知覚します。そこでは、可能な立体の中から直角ができるだけ多い構造を知覚するように見えます。この数理的知見と心理学的知見のギャップが、立体錯視を生み出す原因となっています。このことを理解すると、立体の形を正しくわかりやすく伝える方法も、逆に脳をあざむいて実際とは違う形に知覚させる方法も得られるようになります。これらの性質を、新しく創作した不可能立体を通して体験していただくと同時に、目でものを見るという視覚認識機能の偉大さと危うさをお伝えしたいと思います。

### <参考文献>

杉原厚吉：「立体イリュージョンの数理」、共立出版、2006.

杉原厚吉：「だまし絵と線形代数」、共立出版、2012.

K. Sugihara: Topology-disturbing objects: A new class of 3D optical illusion. Journal of Mathematics and the Arts, vol. 12 (2018), issue 1, pp. 2-18.

## 演者紹介

### ◆研究内容

専門は数理工学。その中でも、図形や立体などの形に関する情報処理とその応用が中心。形に関する情報処理は数値誤差に弱い。発生する数値誤差が小さくてもそれに基づいて図形の位相の判定を誤ると、矛盾が生じて計算が破綻するからである。それを克服するロバストな計算法を開発している。その応用の一つとして、目でものを見て網膜像から立体の奥行きを理解する数理モデルをつくり、それに基づいて立体錯視の仕組みを探ると同時に、新しい錯視立体を創作している。

### ◆研究理念

流行を追わない。好きで、心から楽しめる研究テーマに専念する。

### ◆研究の展望

構築中の視覚の数理モデルをさらに精密化し、それに基づいて、立体錯視の強さを制御する方法を開発する。その制御法で錯視量を最大化することによって新しい錯視を創作してエンターテインメントの素材を提供し、錯視量を最小化することによって錯覚の起こりにくい安全な生活環境の整備に役立てる。研究成果を大規模な錯視作品に応用し、錯視をテーマとしたテーマパークを作りたい。

## ◆ご経歴

1973年東京大学大学院工学系研究科修士課程修了後、電子技術総合研究所、名古屋大学、東京大学などを経て、2009年4月より現職。専門は数理工学。ロボットの目を開発する研究の中で、不可能図形のだまし絵を立体化する手法を見つけ、立体錯視の分野へも研究を広げてきた。さまざまな不可能立体を創作し、立体錯視アーティストとしても活躍している。国際ベスト錯覚コンテスト優勝2回（2010年、2013年）、準優勝2回（2015年、2016年）。著書には、「だまし絵のトリック」（化学同人）、「エッシャー・マジック」（東京大学出版会）、「錯視図鑑」（誠文堂新光社）、「大学教授という仕事」（水曜社）、「理科系のための英文作法」（中公新書）、「スウガクってなんの役に立ちますか？」（誠文堂新光社）などがある。



8月29日

医学と芸術の接点

## 医学生へのメッセージ

月並みですが、よく学びよく遊んでください。どんな体験も、人生において無駄にはならないと思います。

# 音楽の進化と共感覚をめぐる話題

伊藤 浩介 itoh@bri.niigata-u.ac.jp

新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター

**Key words** 脳、進化、音楽、言語、霊長類

### ◆講義概要

脳と音楽に関連する、2つの独立した話題を紹介いたします。

ひとつは共感覚 (synesthesia) という、音や音楽を聞くと色を感じる脳の現象です。共感覚を持つ人には周りには少ないかもしれませんが、F. リスト、N. リムスキー＝コルサコフ、E. ヴァン・ヘイレンなど、音楽家には比較的多くみられます。共感覚の特徴として、色の感覚には個人差が大きいことが知られています。しかし本当に、音と色の対応には、何の規則もないのでしょうか。あらためて詳しく調べたところ、ドレミファソラシの7音が虹の7色に順序良く対応する、不思議な関係が明らかになりました。原因は不明です。

もうひとつは、脳の音楽機能の進化です。音楽は心を深くから揺さぶるように感じられますが、これには動物にも共通するような神経学的な基盤があるのでしょうか？ サルに和音を聞かせて、脳の反応を脳波で記録しました。和音を時間的に滑らかにつなげて(レガートで)演奏すると、サルの脳は和音の変化に反応しました。しかし、まったく同じ和音を時間的に区切って(スタッカートで)演奏すると、サルの脳は反応しなくなりました。和音と和音の間にわずか数100ミリ秒の無音が挟まるだけで、和音の変化に反応しなくなるのです。無論ヒトの脳は、どちらの和音変化にも反応します。なぜこのような種差が生じるのか、ヒトやサルの聴覚の仕組みに基づいて説明します。

### <参考文献>

1. Itoh K, Sakata H, Kwee IL, Nakada T. Musical pitch classes have rainbow hues in pitch class-color synesthesia. Scientific Reports, 2017 Dec 19;7(1):17781.
2. Itoh K, Nejime M, Konoike N, Nakamura K, Nakada T. A wider time window for auditory integration in humans: is staccato unmusical to monkeys? (submitted)

## 演者紹介

### ◆研究内容

ヒトや動物の脳が外界をどのように知覚し認識するかに興味があり、脳波やMRIや心理学実験のような非侵襲的な方法で、ヒトやサルの脳を調べています。音楽が好きなので、協和・不協和の知覚や絶対音感など、音や音楽に関する研究が主体ですが、興味は幅広く持っています。

### ◆研究理念

面白がり、面白がらせる。  
ライバルのいない研究をし、早さ競争(レース)はしない。

## ◆研究の展望

“No music, no life”というキャッチコピーがあるように、音楽は生活の潤いに不可欠です。しかし何故でしょう？ 生存に役立つとは思えない音楽を、ヒトはなぜ進化で獲得したのでしょうか？ 音楽とは何か、芸術とは何か、人とは何か、という問いの答えを探し求めて、研究をしています。

## ◆ご経歴

- 1991年 筑波大学附属駒場高等学校卒業
- 1995年 京都大学理学部卒業
- 2000年 京都大学理学研究科（霊長類研究所）博士課程修了
- 2000年 新潟大学脳研究所研究員（学術振興会 PD）
- 2002年 新潟大学脳研究所助教



## 医学生へのメッセージ

仮に太陽系に新しい惑星が発見されたとします。すると、その惑星は何からできているのか、なぜこれまで発見されなかったのかなど、様々な疑問が湧いてきます。新しいことを知ると、分からないことが創造されるのです。

皆さんは、たくさんの事を知っていると思います。つまり、それに応じて、分からないことも、人一倍多く抱えているはずです。

知っているからこそ分からないことを、“知識の影”とでも呼びましょう。多くを知る者は、その義務として、“知識の影”に光を当て続けて下さい。



8月30日(木)

# マイクロバイオータ

近年、腸内細菌を代表としてマイクロバイオータがヒトに及ぼす影響に大きな注目が集まっている。免疫や炎症との関連をはじめとして、がんとの関連、代謝や肥満との関係、そして精神疾患との関連までもが示唆されている。本講義では、マイクロバイオータの多様な働きと、多様な疾患にどのように結びついているのかの展望を考える。

09:00-10:10

ヒトマイクロバイオータ研究の現状と展望～細菌研究からヒトを理解する科学の最前線～  
早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科 教授 服部正平

10:20-11:30

メタゲノム解析概論

東京工業大学生命理工学院 生命理工学系 准教授 山田拓司

12:30-13:40

マイクロバイオータと疾患

大阪大学大学院医学系研究科 免疫制御学 教授 竹田潔

13:50-15:00

マイクロバイオータと精神健康・精神疾患

九州大学大学院医学研究院心身医学 教授 須藤信行

15:10-16:20

ヘリコバクター・ピロリ除菌による胃がん予防はどこまで可能か？

北海道医療大学学長・がん予防研究所所長 浅香正博

## マイクロバイオータ

# ヒトマイクロバイオータ研究の現状と展望 ～細菌研究からヒトを理解する科学の最前線～

服部 正平 m-hattori@aoni.waseda.jp

早稲田大学 理工学術院

### Key words

マイクロバイオータ、メタゲノム、常在菌、次世代シーケンサー、微生物

### ◆講義概要

本講義では、今日に至るヒトマイクロバイオータ研究に関する世界・国内の流れ、技術開発を含めたヒトマイクロバイオータ研究の現状と将来展望を解説する。具体的には、1) ヒトゲノム計画からヒトマイクロバイオータ計画へ、2) ヒトマイクロバイオータ研究の研究戦略と技術開発、3) ヒトマイクロバイオータに関する基礎知見（個人間、集団間における生態学的・機能的多様性等）、4) 疾患との関連、5) 今後の展開としての臨床応用研究の動向などについて、いくつかの事例、論文等を紹介しながら解説する。

### <参考文献>

1. ☆ Atarashi K, Suda W, Luo C, et al: Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science* 358, 359-365 (2017).
2. Takayasu L, Suda W, Takanashi K, et al: Circadian oscillations of microbial and functional composition in the human salivary microbiome. *DNA Res.* 24(3), 261-270 (2017).
3. Kakhana K, Fujioka Y, Suda W, et al: Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood* 128, 2083-2088 (2016).
4. ☆ Nishijima S, Suda W, Oshima K, et al: The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res.* 23(2), 125-133 (2016).

5. Atarashi K, Tanoue T, Ando M, et al: Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell* 163, 367-380 (2015).
6. Miyake S, Kim S, Suda W, et al: Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to Clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS One.* 10(9), e0137429 (2015).
7. ☆ Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al: Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 500, 232-236 (2013).
8. ☆ Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486, 207-214 (2012).
9. Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, et al: Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res.* 14, 169-181 (2007).
10. 大野博司, 服部正平編: 常在菌叢が操るヒトの健康と疾患, *実験医学増刊* 2014; 32(5).

## 演者紹介

### ◆研究内容

演者の研究室は次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析によるマイクロバイオータ研究を主テーマとして、これにかかるウェットと情報学の技術開発や解析パイプラインの構築、並びにこれらの基盤技術を用いた健常者と様々な疾患のヒトマイクロバイオータ

(腸内、口腔、皮膚等) 解析を国内外との共同研究により進めている。

### ◆研究理念

- ・良い研究の多くは、その初めはマイナーで周りからはすぐに理解されない。よって、それにめげず諦めずにやり続ける意志と、ときにはアウトリーチも必要。
- ・良い研究には、いずれ追い風となる社会情勢とその研究を援護する新技術が現れる。

### ◆研究の展望

マイクロバイオームに潜在する未知の生理作用や生態を明らかにして、これらのデータ・知見を新たな医療技術・産業の開発・創出につなぐ。

### ◆ご経歴

1979：大阪市立大学大学院工学研究科博士課程修了(工学博士)

1979-1984：化学会社勤務

1984-1988：九州大学遺伝情報実験施設 助手

1987-1989：米国スクリプス研究所及びカルフォルニア大学サンディエゴ校 研究員

1990-1990：九州大学遺伝情報実験施設 助手

1991-1998：東京大学医科学研究所ヒトゲノムセンター 助教授

1999-2002：理化学研究所ゲノム科学総合研究センター チーム長

2002-2006：北里大学北里生命科学研究所 教授

2006-2015：東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

2015- ：早稲田大学理工学術院先進理工学研究科 教授

2015- ：慶應義塾大学医学部 特別招聘教授(兼任)

2017- ：理化学研究所生命医科学研究センター チーム長(兼任)



8月30日

マイクロバイオーム

## 医学生へのメッセージ

私は工学(化学)出身なので生物・医学・農学出身者とは少し異なった観点・視点が無意識に身に付いています。これは長所かもしれません。

# ヒト腸内環境と疾患

山田 拓司 takuji@bio.titech.ac.jp

東京工業大学生命理工学院

### Key words

バイオインフォマティクス、腸内細菌、マイクロバイオーム、代謝パスウェイ、メタゲノミクス

### ◆講義概要

ヒトの腸管内には 1000 種 100 兆個体を超える細菌が共生している。これらの細菌はヒト腸内細菌と呼ばれ、腸管内に群集構造を形成し、複雑なエコシステムをなしている。ヒト腸内環境の研究は近年多くの発展を見せ、肥満、糖尿病、炎症性腸疾患、肝臓がんなどの様々な疾患との関連性が明らかになりつつある。本講義では疾患と腸内細菌がどのようにかかわっているかについて、最新の研究内容を紹介します。

#### <参考文献>

1. Nishimoto Y, et al. High stability of faecal microbiome composition in guanidine thiocyanate solution at room temperature and robustness during colonoscopy. *Gut* ;65(9):1574-5. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311937, 2016.
2. Zeller G et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol*;10:766 , 2014
3. Arumugam, M., et al. *Nature*, 473 (7346):174-180 (2011).
4. 細菌が人をつくる (TED ブックス) 単行本 (ソフトカバー) - ロブ・ナイト (著), ブレンダン・ビュラー (著), 山田拓司 (翻訳)

### 演者紹介

#### ◆研究内容

近年研究の進捗が著しいヒト腸内環境についての研究を行っています。ヒト腸内に共生する細菌は群集構造を形成しながらヒトの健康や疾患と関わりを持っていると考えられています。山田研究室では、腸内環境由来のメタゲノムデータ、メタボロームデータというオミクスデータを最大限に活用し、疾患とヒト腸内細菌との関係を明らかにすることを目指しています。具体的な研究内容としては、大腸がん腸内環境データを用いたコホート研究、ヒト腸内環境マルチオミクスデータ解析パイプラインの構築、腸内環境ビッグデータのデータベース構築などを進めています。

#### ◆研究理念

研究を進める上、生きている上で「人類の知的空間を広げる」というのが一つの喜びです。

#### ◆研究の展望

目指すところはヒト腸内環境の制御とデザインです。ヒトゲノムと異なりヒト腸内環境は可変です。ただ、現在はまだどのような方法論で制御するかがほとんどわかっていません。個人ごと、さらに個人においても年齢やおかれてる条件によって制御方法が異なる可能性があり一筋縄では行かない可能性が高いですが、挑戦すべき価値のある課題だと考えています。

## ◆ご経歴

2001年 京都工芸繊維大学 繊維学部 卒業  
2003年 京都大学理学研究科 修士課程 修了  
2006年 京都大学理学研究科 博士課程 修了  
2006年 学位取得 博士(理学)  
2006 - 2007年 京都大学化学研究所特任助手  
2008 - 2010年 European Molecular Biology  
Laboratory(EMBL) Postdoc  
2010 - 2012年 EMBL Senior technical officer  
2012 - 2016年 東京工業大学生命理工学研究科 生  
命情報専攻 講師  
2016年 - 現職



8  
月  
30  
日

マ  
イ  
ク  
ロ  
バ  
イ  
オ  
ー  
タ

## 医学生へのメッセージ

学生時代は友人や先輩、後輩と夜通し多くの議論をしました。研究や生き方、そのほかくだらない内容に至るまで、議論を交わし、自身の考えを伝えていく中で自分自身の価値観が確立していったと思います。是非、多くの議論をして、自分の価値観を相手に伝え、さらには相手の価値観を許容するようになってほしいです。価値観は変わって行くものですが、自分の人生の軸となる考え方の一つが見つかると思います。

この数年は臨床医の先生方とよく仕事をしています。彼らの研究に対して情熱を持っており、それが伝わってきます。患者さんを治す研究を行うのだ、という気迫が感じられ引き込まれます。是非、そのようなドクターになってほしいと思います。

# マイクロバイオータと疾患

竹田 潔 ktakeda@ongene.med.osaka-u.ac.jp

大阪大学大学院医学系研究科・免疫制御学

### Key words

粘膜免疫、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸内細菌

### ◆講義概要

私たちの消化管に棲息する腸内細菌の多くは偏性嫌気性菌で、少しでも酸素に触れると死んでしまうこともあり、これまで実験室内で培養することができず、その実態解明が進んでいなかった。近年、次世代シーケンサーが開発され、ヒトのゲノム配列ばかりでなく、腸内細菌のゲノム配列の解読が進んだ。その結果、腸内には1,000種類を超える細菌種（腸内細菌叢：microbiota）が存在していることが明らかになるとともに、私たちの健康維持に栄養素の提供や感染抵抗性付与を介して貢献していることも明らかになっている。また、腸内細菌叢が様々な疾患と関わっていることが明らかになってきている。実際、様々な疾患で多種類存在する腸内細菌叢の割合が健常人と異なること（dysbiosis）が報告されるようになってきている。この疾患には、炎症性腸疾患のような消化管の疾患だけでなく、多発性硬化症や関節リウマチなど、消化管とは離れた組織の免疫疾患が含まれている。さらには、肥満などの代謝疾患や自閉症などの神経発達疾患でもdysbiosisが認められる。

このように、健康維持、免疫系の発達、さらに様々な疾患とも関わる腸内細菌叢の宿主との相互作用について、特に炎症性腸疾患を題材に議論したい。

### <参考文献>

Okumura R, et al: Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. Nature 532, 117-121 (2016)

Tsai SH, et al.: Ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) negatively regulates ATP-dependent chronic allergic responses by basophils and mast cells. Immunity 42, 279-293 (2015).

Atarashi K, et al: ATP drives lamina propria TH17 cell differentiation. Nature 455, 808-812 (2008).

## 演者紹介

### ◆研究内容

近年我が国で患者数が急増しているクローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の病因・病態の解明を目指して、腸内細菌という免疫系にとっての異物（非自己）が存在する腸管の恒常性が維持される分子機構を解析しています。

### ◆研究理念

医学に携わる基礎研究者として、ヒトの疾患克服を可能にする基礎研究、すなわち生命現象の根本原理を明らかにすることができる研究を常々目指しています。決して、研究のための研究、論文のための研究ではなく、将来疾患克服に至るような真髓をついた基礎研究を目指しています。

### ◆研究の展望

難病として知られる炎症性腸疾患の病因・病態を解明して、その治療法開発の基盤となる研究成果をあげていきたい。

## ◆ご経歴

- 1992年 大阪大学医学部 卒業  
1998年 大阪大学大学院医学系研究科 修了  
1998年 兵庫医科大学学生化学講座 助手  
1999年 大阪大学微生物病研究所 助手  
2003年 九州大学生体防御医学研究所 教授  
2007年 大阪大学大学院医学系研究科 教授  
2007年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター  
教授（兼任）



## 医学生へのメッセージ

医学の発展により様々な疾患の治療法が確立されてきています。しかし、現代の医学では克服できない疾患がまだ多く残されています。このような疾患を克服できるような医学士をめざしてください。

皆さんと同じ医学部生の時、何か特色を持った医師になりたいと考えていました。そんなとき、インターロイキン6を発見し、その作用を抑える抗体で関節リウマチの治療を後に実現させた岸本忠三先生（後に大阪大学総長となる）が内科の教授にご就任され、関節リウマチなどの自己免疫疾患に関して、見事なまでに理路整然とした講義をされました。患者の症状の原因が何か？から始まり、何故か？何故か？と順番に問いかけていき最終的に疾患の原因を解き明かし、その治療法を新たに提案するものです。このことに非常に感銘を受け、生命原理を突き詰める基礎医学研究を進めることのできる医学士を目指そうと思うようになりました。皆さんも、よき師に出会い、日本の医学を背負って立つ医学士となってください。

## マイクロバイオータ

# マイクロバイオータと精神健康・精神疾患

須藤 信行 nobuyuki@med.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院医学研究院・心身医学

**Key words** ストレス反応、ストレス関連疾患、脳腸相関、腸内細菌

### ◆講義概要

ヒト腸内には 1000 種を超える腸内細菌が常在しており、これら細菌叢は宿主の生理機能ばかりでなく病態形成にも深く関与しています。

私たちのグループは、生後に外界より宿主へ定着する常在細菌叢は、宿主にとって重要な外界因子のひとつであることから、“腸内細菌叢は成長後の神経発達や神経機能にも関与している”、という作業仮説のもとに、人工菌叢マウスを用いて研究を進めてきました。その結果、腸内細菌叢は宿主のストレス反応や行動特性を制御している重要な外界因子であることを明らかにしました。

近年、精神健康や精神疾患の病因や病態を修飾する因子として腸内細菌由来の物質が注目されています。今回の講義では、最近の研究動向を紹介し、精神健康や精神疾患と腸内細菌との関係について議論したいと思います。

#### <参考文献>

- 1.Sudo N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004 Jul 1;558(Pt 1):263-75.
- 2.Morita C, et al. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145274.
3. 須藤信行. 脳神経系と腸内細菌叢 Microbiota: 脳機能と腸内細菌叢. *腸内細菌学雑誌.* 2017;31(1):23-32.

### 演者紹介

#### ◆研究内容

心身症やストレス関連疾患と腸内細菌との関連について研究しています。最近は神経性やせ症 (anorexia nervosa) の病態形成における腸内細菌の役割について臨床研究と動物モデルの両面から解析しています。

#### ◆研究理念

医学者、医師としての視点を大切する

#### ◆研究の展望

心身症やストレス関連疾患の病態を解明し、新しい治療法を開発したい。

#### ◆ご経歴

- 1988年 九州大学医学部 卒業
- 1997年 九州大学大学院医学系研究科 修了
- 1997年 九州大学医学部 助手 (精神身体医学講座)
- 2000年 九州大学大学院医学研究院 講師 (心身医学)
- 2001年 九州大学大学院医学研究院 助教授 (医療経営・管理学)
- 2007年 カナダ国マクマスター大学 客員教授 (Brain-Body Institute)
- 2009年 九州大学大学院医学研究院 教授 (心身医学)



## 医学生へのメッセージ

私は元々、文学や心理学に興味があり、医学部に入学してからも生物学的な内容に興味を持たず怠惰な時間をすごしていました。そういう時に心療内科の存在を知り心身相関に興味を持ち、卒業後は心療内科に入局しました。しばらく臨床に従事した後、研究生活を開始しました。アレルギーに関する研究で学位論文を仕上げ、そろそろ臨床に戻ろうと考えていた時、偶然、無菌マウスと出会いました。それから20年以上の年月が経ちましたが、いまだに腸内細菌の世界に魅了され続けています。

私が腸内細菌研究をはじめた頃、研究の中心は農学部出身の先生によって担われており、病気と腸内細菌との関わりという視点からの仕事は少なかったように思います。現在は多くの医学部出身者が研究に加わり、疾患の病因・病態における腸内細菌の役割について活発に研究が進められています。私自身の研究生活を振り返ると、私が腸内細菌の素人であったこと、心療内科の専門であったこと、から他の研究者とは違う切り口で研究を進めることができたのかもしれない。

将来、日本の医学を背負って立つことになる皆さんに私の経験が少しでもお役に立てれば幸いです。そして皆さんの中からこの分野のブレークスルーが達成されることを祈りたいと思います。

# ヘリコバクター・ピロリ〔ピロリ菌〕 除菌による胃がん予防はどこまで可能か

浅香 正博

北海道医療大学 学長

**Key words** 胃がん、ピロリ菌、がん予防

### ◆講義概要

ピロリ菌感染によって発生する慢性活動性胃炎（ピロリ菌感染胃炎）を抑制すれば、萎縮性胃炎はもとより、胃・十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、胃ポリープなどのピロリ菌関連胃疾患すべてが抑制される可能性が高い。もちろん胃がんもその中に含まれる。2011 年暮れに日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会および日本ヘリコバクター学会の理事長名で慢性胃炎へのピロリ菌除菌の保険適用拡大を公知申請にて行ってほしい旨の要望書を厚労大臣宛に提出した結果、2013 年 2 月 21 日に慢性胃炎の除菌療法への保険適用がなされた。

今回の保険適用には、ピロリ菌の診断だけではなく胃炎の診断も内視鏡を使用して行うべきという厚労省の意向が反映されている。今回の慢性胃炎への除菌の保険適用によって保険を使用した内視鏡検診ともいえる状況が作り出されてきた。ピロリ菌の除菌とその後の継続的な内視鏡検査によって、胃がんの発生が減少し、発生したとしても早期のうちに発見可能となるので、胃がん関連死は劇的に減少していくと考えられる。実際、2016 年の胃がん死亡者数は保険適用後 4 年間で約 10% の減少を示した。40 年にわたって年間約 5 万人が死亡している胃がん死亡者数の減少は、ピロリ菌除菌の慢性胃炎への保険適用の効果以外には考えられない。

このような胃がん撲滅計画が実行できるのは、早期胃がんの診断、内視鏡治療が世界で最も進んでいるわが国だけである。WHO のがん研究機関 (IARC) は 2014 年ピロリ菌除菌の胃がん抑制効果を正式に認

め、世界各国にピロリ菌除菌による胃がん予防を各国ごとに行うよう勧告した。同時にわが国が胃がん撲滅政策において最も進んだ国であることも認めてくれた。わが国が 2020 年の東京オリンピック開幕までに胃がん関連死を 50% 減少させることはこの会議での国際公約であり、どうしても実現させなければならない重要事項である。

### <参考文献>

書籍：胃の病気とピロリ菌〔中公新書〕2010 年、がんはどこまで防げるのか〔三省堂〕2014 年など

重要文献：Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer. *Lancet* 372,2008

ピロリ菌関連英文論文 128 編、英文論文総数 521 編

## 演者紹介

### ◆研究内容

学位論文は“アルドラーゼアイソザイムによる癌の診断”であり、腫瘍マーカーの研究を 10 年ほど行っていた。ピロリ菌の研究は 1987 年から開始した。以後、個人的にはピロリ菌と胃がんの研究に邁進した。

### ◆研究理念

臨床医であるので、患者に還元できる研究を行うことが基本である。

## ◆研究の展望

ピロリ菌除菌による胃がん予防の試みはこれまで通り進めていくが、北海道医療大学では歯学部との共同研究で口内細菌叢と膵がんととの研究が進んでいる。

## ◆ご経歴

1972年、北海道大学医学部卒。1978年北海道大学医学部附属病院第3内科助手。1981年4月から1982年9月まで文部省在外研究員として米国テキサス州ベイラー大学医学部消化器科へ留学。57年4月よりベイラー大学医学部講師。1984年1月から3月までサウジアラビア厚生省の招きでジェッダ市にある内視鏡センターへ行き、アラビア人医師を指導。

1994年、北海道大学医学部内科学第三講座教授。2000年、北海道大学大学院医学研究科消化器内科学教授。平成2007年から2010年まで北海道大学病院院長。2009年第95回日本消化器病学会総会会長。2011年から2015年まで北海道大学大学院医学研究科がん予防内科学講座特任教授。2016年4月より北海道医療大学学長。

2009年、高松宮妃癌研究基金学術賞、朝日がん大賞。2011年、日本医師会医学賞。2013年、Marshall & Warren Medal (欧州ヘリコバクター会議)を受賞。



8月30日

マイクロバイオータ

## 医学生へのメッセージ

東京大学医学部はわが国の医学の原点であり、これまで多くの優れた臨床医や研究者を輩出してきた。近年、東大において内科学講座が細分化されたことなど研究分野がより専門色を強めている。世界に具して行くためにはある程度必要と思われるが、大きな視野に立つ網羅的な考え方を学ぶことがすべての研究の始まりではないかと個人的に考えている。



8月31日(金)

# 筋ジストロフィーから 考える難治疾患

筋ジストロフィーは、全身の骨格筋が壊れていき次第に呼吸不全、循環不全をきたす病気で、病型によっては40年前の患者の平均寿命が16歳前後という悲惨な疾患であった。現時点でも根治療法は開発されておらず、依然として患者の予後やQOLに著しい影響を及ぼしている。一方、基礎医学の研究対象としてとらえれば、責任遺伝子の同定やエクソンスキッピングによる遺伝子治療など、分子生物学の最新の知見が次々に応用されている非常にホットな領域である。本講義では、筋ジストロフィーという難治疾患の一例を多方面から掘り下げて学ぶことを通して、希少性・難治性疾患全般に対する理解も深めることを目指す。

09:00-10:10

筋ジストロフィーに関する基礎知識と福山型筋ジストロフィーの原因遺伝子発見・系統的な解明・治療を目指して

東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 神経内科学 教授 戸田達史

10:20-11:30

筋ジストロフィー医療のこれまでとこれから

独立行政法人国立病院機構刀根山病院 臨床研究部長 松村剛

12:30-13:40

筋ジストロフィーの治療に関する基礎研究の最前線

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター理事 武田伸一

13:50-15:00

筋ジストロフィーは治るか？

東京理科大学理学研究科 科学教育専攻 教授 松田良一

15:10-16:20

希少疾患での医薬品開発 筋ジストロフィーを通じて

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター 臨床研究室長 中村治雅

## 筋ジストロフィーから考える難治疾患

### 筋ジストロフィーに関する基礎知識と 福山型筋ジストロフィーの原因遺伝子発見・ 系統的な解明・治療を目指して

戸田 達史

東京大学大学院神経内科学

#### Key words

#### ◆講義概要

1990年代以降ポジショナルクローニングによって、単一遺伝性疾患の病因遺伝子の解明は急速に進んだ。単一遺伝性疾患については、研究の焦点は、その病態機序を解明することに移ってきており、原因療法の開発が射程距離に入ったものも多い。その病態に基づいて、アルツハイマー病ではA $\beta$ 凝集阻害をめざした抗体療法、Duchenne型筋ジストロフィーや脊髄性筋萎縮症ではスプライスを変更させ正常化するアンチセンス療法などがトライされており、市販になっているものもある。福山型筋ジストロフィーはわが国に多い常染色体劣性遺伝疾患で、レトロトランスポゾンのスプライシング異常により発症し、是正するアンチセンス核酸治療により分子標的治療に道がひらかれつつある。ジストログリカンの糖鎖にリビトールリン酸が発見され、フクチン、FKRP、ISPDなどジストログリカン異常症はリビトールリン酸を合成・転移する酵素の欠損である。ここでは筋ジストロフィー全般につき概説し、分子標的治療など難病への挑戦について概説する。

#### <参考文献>

1. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondo-Iida E, Nomura Y, Segawa M, Yoshioka M, Saito K, Osawa M, Hamano K, Sakakihara Y, Nonaka I, Nakagome Y, Kanazawa I, Nakamura Y, Tokunaga K, Toda T. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 394:388-392, 1998

2. Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, Yu CC, Mori K, Oda T, Kuga A, Kurahashi H, Akman HO, DiMauro S, Kaji R, Yokota T, Takeda S, Toda T. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature* 478:127-131, 2011

3. Kanagawa M, Kobayashi K, Tajiri M, Many H, Kuga A, Yamaguchi Y, Akasaka-Many K, Furukawa JI, Mizuno M, Kawakami H, Shinohara Y, Wada Y, Endo T, Toda T. Identification of a Post-translational Modification with Ribitol-Phosphate and Its Defect in Muscular Dystrophy. *Cell Reports* 14:2209-2223, 2016

4. 戸田達史, 福山型筋ジストロフィーのアンチセンス核酸治療, 神経疾患治療ストラテジー p362-367 2017.8 Review

## 演者紹介

#### ◆研究内容

神経内科学、分子遺伝学、遺伝医学  
中でも筋ジストロフィー、パーキンソン病

#### ◆研究理念

なかなかそうは簡単にいきませんが、教科書を書き換える研究をする  
必要は発明の母ではなくて発明は必要の父  
今役に立つ研究はすぐに役に立たなくなる

## ◆今後の展望

今後は薬事承認をめざして福山型のアンチセンス核酸の医師主導治験を成功させるとともに、パーキンソン病、アルツハイマー病やALSの治療薬も開発していきたい。

ベッドサイドで生じた疑問をベンチで研究し（from bedside to bench）、ベンチで得られた成果をもとに治療をベッドサイドで実現させるよう（from bench to bedside）、神経疾患の解明、克服をめざした最先端の研究を幅広く推進していきたいと考えています。

## ◆ご経歴

- 1985年 東京大学医学部卒業、内科研修後
- 1987年 東京大学医学部 脳研神経内科・医員
- 1988年 国立療養所下志津神経内科・医師
- 1989年 東京大学医学部 脳研神経内科・医員
- 1994年 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学・助手
- 1996年 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター・助教授
- 2000年 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学・教授
- 2009年 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学・教授
- 2017年 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学・教授

日本学術会議会員、日本神経学会代表理事、日本小児神経学会理事、日本人類遺伝学会理事長補佐、日本筋学会理事、日本内科学会評議員

日本人類遺伝学会・学会賞、第1回日本神経学会・学会賞、朝日賞、文部科学大臣表彰、日本学士院賞などを受賞



## 医学生へのメッセージ

内科の教科書に、「筋萎縮性側索硬化症（ALS）：予後絶対不良である」と書いてあった事が頭に残り、研究して絶対不良をよくなるようにしたいというのが、神経内科に興味を持った理由です。

私の好きな言葉に「雪埋梅花、不能埋香」という中国の諺がございます。「梅の花はいくら雪に埋もれていても、その素晴らしい香を埋めることはできない。自分から宣伝しなくても、真に良い仕事をすれば必ず人はこれを見出す」ということで、謙虚に、いい仕事をしようという意味があります。

## 筋ジストロフィーから考える難治疾患

# 筋ジストロフィー医療の これまでとこれから

松村 剛 tmatsumura-toneyama@umin.org

独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科 臨床研究部長

### Key words

筋ジストロフィー、集学的医療、ノーマライゼーション、自己実現

### ◆講義概要

本邦における筋ジストロフィー医療は1964年の「進行性筋萎縮症児対策要綱」によって始まる。当時は、障害者には学校教育が保証されておらず、遺伝性疾患に対する偏見も強かったため、患者・家族の置かれた状況は過酷であった。このため、学童期の患者を収容して医療と教育の場を与えることのできる専門病棟の設置は、患者・家族にとって切実な願いであった。初期の医療はリハビリテーションが主体で、代表的疾患であるDuchenne muscular dystrophy (DMD)の平均寿命は20歳未満であったが、1980年代の呼吸ケア、1990年代の心筋保護治療の普及により、今では40歳近くまで改善した。さらに、1981年からの国際障害者年によるノーマライゼーション思想の普及で、学校や地域での障害者受け入れが進んだこと、医療保険制度の改定・携帯型医療機器の開発等で在宅人工呼吸療法が可能になったことで、患者の生活の場は施設から地域へと移行している。未だ根本的な治療法が無い中で、このような成果を挙げたことは、集学的医療の賜物で、筋ジストロフィーは医療の恩恵が最も大きい疾患といえる。しかし、在宅患者の増加は受診機関の分散化をまねき、標準的医療の均霑化が課題となっている。さらに、長命化に伴う在宅期間の長期化は介護者の健康問題など新たな課題も生じさせている。近年、筋ジストロフィー領域では新規治療開発が盛んに行われており、機能予後の改善が期待されている。このためには、円滑な治験の遂行が必須で、患者登録や臨床評価指標整備・評価者育成・自然歴調査なども精力的に実施されている。これからの筋ジストロ

フィーは、治験を含むエビデンス構築、在宅患者を対象とした地域単位での標準的医療、セーフティーネット医療の3層で進むと予想されるが、相互に連携しながら各層の課題解決を図ることがQOL/ADL改善に重要である。

### <参考文献>

Saito T, et al. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul Disord* 2017; 27(2): 107-114

松村 剛ら. Duchenne muscular dystrophy 患者の経時的死因分析. *臨床神経学* 2011; 51(10): 743-750

## 演者紹介

### ◆研究内容

呼吸管理・呼吸理学療法、心筋保護治療、耐糖能障害治療、社会的支援など、筋ジストロフィーの抱える臨床課題全て

### ◆研究理念

臨床の現場で感じる疑問・課題に対して、その正体が何であるか、解決できる方法はないか、解決できないとしても改善できる余地は無いか考える。それができない場合も、せめてその苦痛をきちんと理解し、相手の人生を全うするために必要な支援を考える。

## ◆研究の展望

筋ジストロフィーの生命予後・機能予後・社会的地位改善

## ◆ご経歴

1989年 大阪大学医学部卒業

1991～1998年：国立療養所刀根山病院

1998-2000年：国立精神・神経センター神経研究所  
疾病研究第一部

2000年～現在：独立行政法人国立病院機構刀根山病院



## 医学生へのメッセージ

私が筋ジストロフィー患者に出会ったのは、大学に入った1年目でした。障害者の存在を知らずに育ってきた私にとって、同じ年代で、動けない、でも普通に会話でき、呼吸不全・肺炎であっけなく亡くなってしまふ患者との出会いは大きな衝撃でした。根本治療がなく、関心も持たれることの少なかった領域で、微力でも何か貢献できることがあればと思って、この世界に飛び込みました。医学は不確かな世界で、医療の現場では出来ないことの無力感を常に意識させられます。しかし、AIの時代になってみると、出来ない世界にこそ専門家の存在意義があると感じます。実際、筋ジストロフィーの生命予後を大きく伸ばしたのは、根本治療ではなく、合併症の一つ一つに対する細やかな集学的ケアでした。科学の進展によって問題解決を図ることは意義深いことですが、医療者としては現場の出来ないことから目をそらさず、患者が抱える苦痛に寄り添い共に悩む力を持ち続けることが重要と思います。

## 筋ジストロフィーから考える難治疾患

# 筋ジストロフィー治療の最新の進歩

武田 伸一 takeda@ncnp.go.jp

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

**Key words** Duchenne 型筋ジストロフィー、ジストロフィン、エクソン・スキップ、モルフォリノ

### ◆講義概要

希少性疾患の代表であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は X-染色体連鎖性遺伝形式をとり、ジストロフィンの欠損を原因とする進行性で重症の遺伝性筋疾患であるが、副腎皮質ステロイド剤の進行抑制効果が認められているものの、未だ筋変性・壊死を阻止する決定的な治療法はない。現在、最も注目されている治療法としてアンチセンス・オリゴヌクレオチド (AON) を用いたエクソン・スキップ誘導療法がある。我々は、ジストロフィン遺伝子のイントロン 6 のスプライシング変異によりエクソン 7 が欠失し、ジストロフィンの発現を欠く筋ジストロフィー犬に対し AON を投与した結果、全身骨格筋でジストロフィンが発現し、骨格筋障害の進行が抑制されることを明らかにした (Ann Neurol, 2009)。次に、企業と共同開発契約を結んだ上で、ジストロフィン遺伝子のエクソン 53 スキップを誘導する治療薬を創製し、医師主導治療に向けた準備を進めた。2013 年 6 月に早期探索的臨床試験として開始し、大きな有害事象なく投与を終了することができた (Sci Transl Med, 2018)。本薬は 2015 年 10 月厚生労働省により「先駆け審査指定制度の対象品目」として指定され、2016 年 10 月には米国 FDA から Fast track 並びに Orphan drug の認定を受け、同年初頭から、日本と米国において次相試験が行われている。

本講演では、これまで我々が取り組んできた DMD に対する治療薬開発と最新の動向について概説する。

### <参考文献>

Ann. Neurol, 2009 Mar 13;65(6):667-676.  
Nature 2011 Oct 5;478(7367):127-31.  
Proc Natl Acad Sci USA. 2012 Aug 21;109(34):13763-8.  
Brain. 2017 Feb 23;140(4):887-897.  
Sci Transl Med. 2018 Apr 18;10(437).

## 演者紹介

### ◆研究内容

筋ジストロフィー、殊にジストロフィン欠損による Duchenne 型筋ジストロフィーについて、病態を解明し、治療法を開発することを目標に研究を進めてきた。DMD 患者さんを対象としたモルフォリノ人工核酸によるジストロフィン遺伝子のエクソン 53 スキップに関しては、日本と米国で臨床試験が順調に行われており、承認申請のプロセスが近付いてきている。

### ◆研究理念

この世の中で一番大切なことは「命と健康」である。この考え方の根本にあるのは、大学卒業以来、35 歳まで臨床医学、しかも医療の最前線に身を置き、その後 5 年間はフランスで片時もパスポートを離すことができない異国の地で、分子生物学研究に打ち込むことができたことにあるのだろう。今後もその身上を守りながら、研究を続けたいと思うこの頃である。

## ◆研究の展望

2015年に日本筋学会が発足したが、これまで進めてきた筋ジストロフィーに対する研究を出発点として、加齢に伴なう筋萎縮（サルコペニア）、慢性疾患に伴なう筋萎縮（カケキシア）の病態に関する研究、運動と身体機能や認知機能に関する研究に挑むことができると考えている。

## ◆ご経歴

1977年 秋田大学医学部医学科卒業  
1981年 信州大学大学院博士課程修了（医学博士）  
1987年 フランス・パリ・パストゥール研究所 博士研究員  
1992年 国立精神・神経センター神経研究所 室長  
2000年 同研究所 遺伝子疾患治療研究部長  
2008年 同センタートランスレーショナル・メディカルセンター長  
2015年 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所長  
2018年 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター理事 現在に至る

兼任職務等：日本筋学会（理事長）、日仏医学会（理事）、日本神経学会（代議員）、Am J Pathology (Associate editor)、J Neuromuscular Diseases (Associate editor)、徳島大学大学院医学部・栄養生命科学教育部客員教授、山梨大学客員教授他。



## 医学生へのメッセージ

医学生時代の6年間は、秋田という恵まれた風土の中で、同級生たちと伸び伸びと過ごすことができた。私たちの生活ぶりはその後、芥川賞作家となった南木佳士さんの筆によって「医学生」という作品の中に活写されている。同期生の中からは、大学教授や病院の院長だけでなく、日本医師会の役員や厚生労働省の官僚になった仲間がいて、あの時の生活が今の自分の基盤になっていることを思い知らされる。

## 筋ジストロフィーから考える難治疾患

# 筋ジストロフィーは治るか？

松田 良一 cmatsuda@rs.tus.ac.jp

東京理科大学理学研究科科学教育専攻

### Key words

筋ジストロフィー、mdx マウス、筋変性、エバンスブルー、リン、炎症、血液凝固

### ◆講義概要

城を攻略するには、はじめから本丸に攻め込むだけでなく、外堀を埋め、内堀を埋めることも重要である。現に両堀を埋められた大阪城は大阪夏の陣で陥落した。

筋ジストロフィーという難治性疾患を治すには、外堀や内堀がどこにあるかを知り、それらを攻略するのも有効だ。本講義では筋ジストロフィー治療という城の両堀に関する私たちの研究の現状を紹介したい。

#### <参考文献>

Matsuda R., Nishikawa A., and Tanaka H.. (1995) Visualization of degenerating muscle fibers in mdx mouse: Evidence of apoptosis in dystrophin-deficient muscle. J. Biochem. (Tokyo) 118: 959-964.

Arakawa M., Shiozuka M., Nakayama Y., Hara T., Hamada M., Ikeda D., Takahashi R. Sawa, Y., Nonomura Y., Sheykholeslami K., Kondo K., Kaga K., Takeda S., and Matsuda R. (2003) Negamycin restores dystrophin expression in skeletal and cardiac muscles of mdx mice. J. Biochem. 134: 751-758.

Wada E., Yoshida M., Kojima Y., Nonaka I., Ohashi K., Date M., Higashi T., Nishino I, Matsuda R. Dietary Phosphorus Overload Aggravates the Phenotype of the Dystrophin-Deficient mdx Mouse. American J. of Pathol. 184:3094-3104. (2014)

### 演者紹介

#### ◆研究内容

ジストロフィン遺伝子にナンセンス突然変異がある mdx マウスを Duchenne 型筋ジストロフィーの疾患モデルとして以下のことがわかってきた。

1) mdx マウスの骨格筋には異所的石灰化が認められる。成分はリン酸カルシウムであり、餌料から摂取するリン量を3割減らすと石灰化と炎症は軽減され、筋機能は改善される。逆にリンを2倍に増やすと石灰化と炎症にともなう筋変性は重篤化する。

2) mdx マウスに甲状腺ホルモン T3 を投与すると心筋の炎症と筋変性が促進される。その際、炎症マーカーであるプロスタグランジン D2 合成酵素の発現が促進し、同酵素の阻害剤の同時投与により、心筋の変性（生体染色色素エバンスブルー陽性領域の拡大、筋繊維化領域の拡大とマクロファージの増加、心筋疾患マーカーである心筋トロポニン I の血中濃度の上昇等）が抑制される。（大阪大バイオサイエンス研の裏出良博博士（現東大医学部）との共同研究）

3) mdx マウスの筋変性部位（エバンスブルー陽性領域）に限定して血液凝固系の活性化が起こる。筋変性部位からの組織因子の漏出が凝固系を惹起していると考えられる。この現象が筋変性における重篤化に寄与しているのであれば、凝固系の阻害、あるいは線溶系の活性化により、筋変性の軽減化が望める。逆に凝固系の活性化が筋変性の拡大を阻止しているのであれば、凝固因子の投与による新たな筋ジストロフィー治療法を提案できると期待される。

## ◆研究理念

マウス1匹には数え切れない数の研究テーマが詰まっている。どんな小さなことでもいい。それに耳を傾け、謎を読み解くのが研究の醍醐味だ。筋ジストロフィーは治る。

## ◆研究の展望

筋ジストロフィーという難治性疾患の治療には、遺伝子治療や幹細胞移植法以外にも、筋変性の軽減効果があると期待される手法の組み合わせが、大きな効果をもたらす可能性がある。その中には、リン摂取の抑制等、すぐにでも応用可能な方法も含まれている。

## ◆ご経歴

1971 - 1976年 東京都立大学理学部生物学科卒業

1977 - 1979年 千葉大学大学院理学研究科 理学修士

1979 - 1981年 東京都立大学大学院理学研究科

1980 - 1983年 Specialist & Postdoc, Dept of Zool, Univ of California, Berkeley

1983 - 1988年 助手 東京都立大学理学部生物学教室

1988 - 1991年 Senior Scientist, W. Alton Jones Cell Science Center (NY., USA)

Adjunct assistant professor, Dept of Biology, University of Vermont (VT, USA) Adjunct assistant professor, Dept of Biology, Clarkson University (NY, USA)

1991-2018年 助教授、准教授、教授 東京大学大学院総合文化研究科・教養学部

2018年より 東京理科大学理学研究科教授



## 医学生へのメッセージ

柔軟な思考を持ち続けよう。Made in Japan の科学雑誌を大切にしよう。

## 筋ジストロフィーから考える難治疾患

# 希少疾患での医薬品開発 筋ジストロフィーを通じて

中村 治雅 hnakamura@ncnp.go.jp

国立研究法人 国立精神・神経医療研究センター

トランスレーショナルメディカルセンター 臨床研究支援部 臨床研究支援室長

希少疾患、オーファンドラッグ、医薬品開発、レギュラトリーサイエンス、患者レジストリ

### Key words

### ◆講義概要

希少疾患とは非常に患者数の少ない疾患を呼び、それらの疾患に対して使用される医薬品を、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ、オーファンは孤児の意）と呼びます。一つ一つの疾患の患者は少ないものの、多くの疾患は病態の解明や診断法の確立がされておらず、治療も十分でないため、中には生命を脅かし永続的な障害を負うものも多くあります。なお希少疾患全体で考えれば、患者数は少ないわけではなく、非常に重要な領域です。ただ、オーファンドラッグの開発には、様々な困難が伴うために世界各国でもその開発に向けた制度が存在しています。

昨今、研究の進歩により様々な希少疾患の病態が解明され、多くのシーズ（将来は薬になるかもしれない種のこと）が発見、開発されてくるようになりました。しかしながら、疾患の希少性等のために、その臨床開発（人への応用）は困難であることは変わりはありません。医薬品開発は非臨床試験と呼ばれる人以外の動物実験を経て、医薬品開発のための人の試験（国内では治験と呼ばれます）が実施されますが、一般的に行われるような探索的試験から検証的試験を実施していくことは困難です。そのため、多くの取り組みが行われていますが、そのなかでもリアルワールドデータ（RWD）の活用、患者レジストリなどによる医薬品開発の促進が注目されています。

本講義では、希少疾患や難病についてその現状を理解し、アンメットメディカルニーズの高いこれらの疾患を対象とするオーファンドラッグの開発の困難さや、開発促進に向けた各国の制度、また筆者の取り組

む開発促進に向けた取り組みを概説します。

### <参考文献>

中村治雅. 新規治療の開発と承認、治験のデザインと実施に向けて 神経疾患治療ストラテジー, 中山書店, 321-328, 2017

中村治雅. 希少疾患への取り組み、オーファンドラッグの開発に向けて 日内会誌 102: 2009-2014, 2013

Austin CP, et al. International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Future of Rare Diseases Research 2017-2027: an IRDiRC Perspective. Clin Transl Sci. 2018; 11: 21-27

Nakamura H, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet J Rare Dis. 2013 ;8 :60

Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. Drug Discov Today. 2013; 18: 163-172.

## 演者紹介

### ◆研究内容

医薬品評価学、レギュラトリーサイエンス、臨床研究基盤整備、患者レジストリ、オーファンドラッグ開発、臨床神経学

#### ◆研究理念

自身の研究の先には、患者さんがいることを忘れない。まず将来の進むべき方向性を見据え、その上で目の前の物事に真摯に向き合う。

「大いなる精神は静かに忍耐する」

#### ◆研究の展望

希少疾患における医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発が進むように、臨床研究基盤構築や新たな医薬品開発戦略を進めるとともに、オーファンドラッグの承認に向けた新たな制度についても検討したい。それらをもとに、一つでもオーファンドラッグが世にできることを望んでいます。

#### ◆ご経歴

1999年 京都府立医科大学医学部医学科卒業

1999年 京都大学医学部附属病院内科研修医

2000年 浜松労災病院で内科、神経内科研修医

2002年 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科レジデントを経て医員

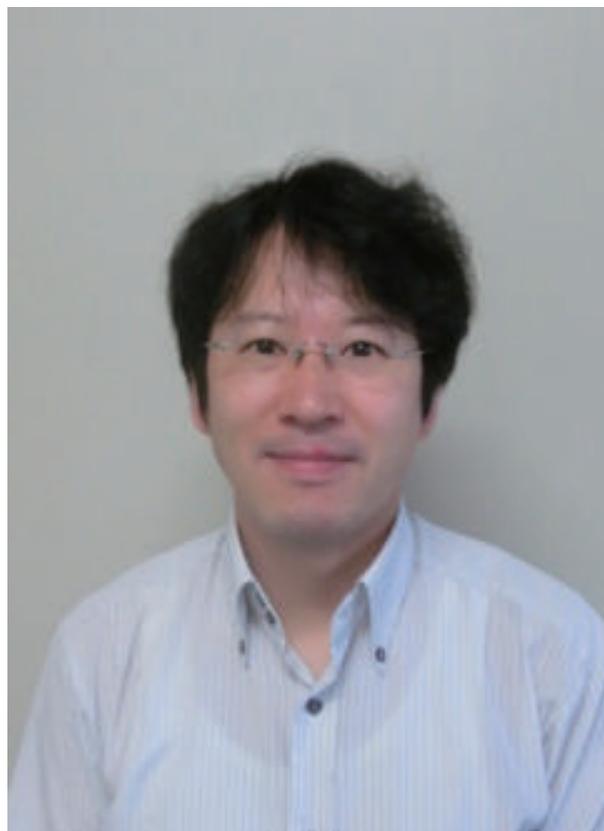
2005年 医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）新薬審査第3部

2008年 国立精神・神経センター病院神経内科医師、神経難病中心に外来・病棟診療、患者登録システム等の開発・運営、倫理委員会事務局等に関わる。

2011年 Institute of Human Genetics, Newcastle University, U.K. 客員研究員

2012年 PMDA 新薬審査第3部審査役代理

2014年 現職



## 医学生へのメッセージ

医学部を卒業した後のキャリアプランは、我々の時代と比べより大きくなっています。医学という領域にとらわれず、学生時代に多くのことを学ぶことが、皆さんの将来をより幅広いものにします。私の講義が、その一助となれば幸いです。

2018 年度東京大学医学部医学科  
基礎統合講義・基礎臨床社会医学統合講義  
2018 年 7 月 10 日発行

発行所：東京大学医学部医学科  
〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1  
東京大学医学部鉄門会内  
©2018 University of Tokyo, Faculty of Medicine  
Students Working Group.