

2024年2月5日

第3552号

週刊(毎週月曜日発行)
発行=株式会社医学書院
〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
TEL (03) 3817-5694 FAX (03) 3815-7850
E-mail: shinbun@igaku-shoin.co.jp
JCOPY 出版者著作権管理機構 委託出版物

New Medical World Weekly

週刊医学界新聞



医学書院 www.igaku-shoin.co.jp

今週号の主な内容

- [寄稿特集] My Favorite Papers(西浦博, 森壘, 三谷幸之介, 白石淳, 南野徹) 1-3面
- [寄稿] 患者をエンパワメントするpeer-to-peerのつながり(北村温美)…… 4面
- [寄稿] AI医療機器開発と保険適用までの道のり(沖山翔)…… 5面
- MEDICAL LIBRARY/[連載] 逆輸出された漢字医学用語…… 6-7面

寄稿特集 My Favorite Papers

キャリアを照らし、いつまでも輝き続ける論文を発掘する

研究者のためめ努力により、日々新しい論文が発表されています。自身が関心を持った研究分野を探求し続ける中で、将来のキャリアに光を与えるダイヤモンドの原石とも言える一編に出会うこともあるでしょう。

今回は、識者の方々にこれまでの医師・研究者としてのキャリアの中で「印象深い論文」を紹介していただきました。読者の皆さんも、自身のキャリアを照らす原石となる、光り輝き続ける論文をぜひ探してみてください。



西浦博

京都大学大学院
医学研究科社会健康
医学系専攻 教授



全く退屈しないことを確信しました。

①の論文をはじめ、感染症の理論疫学論文に圧倒されたのは、その領域が生き生きとして面白いということはもちろん、感染症が集団内ではやるメカニズムに対して真っ向からサイエンスとして向かい合っている事実を知ったためでした。90年代、AndersonとMayはHIV/AIDS流行の数理的分析を通じて、毎月のようにNature/Science誌へ原著論文を報告していました。1編ずつひもとくと極めて面白い! 「誰と誰が性的に接触するかを決める嗜好性1つで大きく流行サイズが変わりそう」ということや「開発途上国ではHIV流行が人口学的成長に多大な影響を与えそう」など、流行一つひとつの疫学的側面に真摯に向かい合い、ゲームを大きく左右する要素を特定し、エレガントに数理で記述していました。単にモデルが楽しいだけでなく、数理的アプローチを取ることで流行の本質やキーポイントを見抜く技術が披露されたのです。

晴眼を持つ研究者のインテリジェンスには驚くばかりです。例えば、流行統計を熟知した上で行われた、②の天然痘伝播の研究には魂を揺さぶられました。当時、米国で9・11テロが起こり、西側諸国では天然痘のバイオテロが危惧された一方で、1970年代までに根絶された感染症ですから、天然痘

の基本再生産数や流行対応について理論化することは困難を極めました。しかし、天然痘は臨床診断が簡単で、歴史統計でカウントされた症例はほぼ全例が天然痘で間違いありませんので、EichnerとDietzは19~20世紀の天然痘の流行に関する資料をひもといて同課題に対峙しました。そして彼らは、1967年のナイジェリアにおける詳細な接触歴調査データを今日的な数理モデルで分析し、基本再生産数を6.9と推定しました。②の研究以前はエビデンスに限られており、天然痘の基本再生産数を3と誤って想定した数理的計算が英米で多数見られました。ずっと昔の流行の再分析のみによって極めてシャープに一石を投じるのを見て、私は迷わずEichnerとDietzの下で修業させてもらうことを決めました。

方法論は日進月歩で進みます。2002~3年に中国で重症急性呼吸器症候群(SARS)の流行が発生し、香港を起点に世界中に拡大しました。HIV/AIDSに引き続いて世界はパンデミックを経験し、理論疫学の研究者たちは本格的なパンデミック対応の分析に目覚め始めました。各国グループが競ってリアルタイムでSARS流行データの分析に対峙し、人口レベルで客観的に流行対策を評価する手法についてそれぞれの研究者が悪戦苦闘する毎日が続きました。そのような中、流行曲線だ

けを基に実効再生産数がいとも簡単に推定できて、それが対策評価に便利に使えるという事実をズバツと定式化したオランダで行われた③の研究は最も衝撃的でした。2003年初期に世界保健機関はSARSで非常事態宣言を発令して対策を強化しましたが、同論文では宣言発令後に実効再生産数がほどなく1を下回りました。これが極めて簡易的な方法で実証され、Wallingaらは流行対策の成功を客観的に示すことに成功しました。こうして生まれた実効再生産数を基にした議論が、15年近く後にCOVID-19パンデミックから私たち社会を守る礎になったのもうれいす(ただし、近縁のコロナウイルスで苦しめられたことは本当の因縁のようなものであり、皮肉なものでもありましたが)。お伝えしたいのは、新興感染症のイベントごとに本研究領域ではホームラン級の技術革新が起こっているということです。現状に満足することなく、感染症理論疫学の研究領域は絶えず成長し続けています。

皆さんも、心底ビックリする研究に出会うことがあると思います。驚きを肌で感じつつ自分の研究に還元できると「ほんとうに楽しいな」と思いつつ日々暮らせると思いますよ。

- ① Anderson RM, et al. Epidemiological parameters of HIV transmission. Nature. 1988; 333 (6173): 514-9. [PMID: 3374601]
- ② Eichner M, et al. Transmission potential of smallpox: estimates based on detailed data from an outbreak. Am J Epidemiol. 2003; 158 (2): 110-7. [PMID: 12851223]
- ③ Wallinga J, et al. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. Am J Epidemiol. 2004; 160 (6): 509-16. [PMID: 15353409]

1990年代後半、「良い臨床医」の育成に注力する地方国立医大に通っていた自分は臨床現場に強い魅力を感じず、面白い情報に飢えていました。状況を変えてくれたのはAndersonとMayによる『Infectious Diseases of Humans』(Oxford University Press, 1991)という感染症の数理モデルの専門書でした。感染症の理論疫学に関する論文をさらに読み進めていくと、本領域に

February 2024

新刊のご案内

医学書院

●本紙で紹介の和書のご注文・お問い合わせは、お近くの医書専門店または医学書院販売・PR部 ☎03-3817-5650 ●医学書院ホームページ (https://www.igaku-shoin.co.jp) もご覧ください。

これだけは気をつけたい! 高齢者への薬剤処方 (第2版)

編集 今井博久
B6 頁432 定価: 4,840円[本体4,400+税10%]
[ISBN978-4-260-05273-3]

がん薬物療法副作用管理マニュアル (第3版)

監修 吉村知哲, 田村和夫
B6変型 頁416 定価: 4,400円[本体4,000+税10%]
[ISBN978-4-260-05367-9]

がん患者の皮膚障害アトラス

編著 宇原 久
B5 頁428 定価: 14,300円[本体13,000+税10%]
[ISBN978-4-260-05084-5]

標準微生物学 (第15版)

編集 鏑谷達夫, 松本哲哉
B5 頁688 定価: 7,920円[本体7,200+税10%]
[ISBN978-4-260-05344-0]

標準脳神経外科学 (第16版)

監修 富永倂二
編集 齊藤延人, 三國信啓, 吉本幸司
B5 頁464 定価: 7,920円[本体7,200+税10%]
[ISBN978-4-260-05328-0]

コアカリノート

臨床医学まるごと整理
編 「コアカリノート」編集委員会
A5 頁2016 定価: 19,800円[本体18,000+税10%]
[ISBN978-4-260-04864-4]

PT・OT・STのための

これで安心
コミュニケーション実践ガイド (第3版)
山口美和
B5 頁304 定価: 3,300円[本体3,000+税10%]
[ISBN978-4-260-05351-8]

日本臨床栄養代謝学会 JSPENコンセンサスブック③

リハビリテーション/在宅/小児/摂食嚥下/
周術期・救急集中治療
編集 日本臨床栄養代謝学会(JSPEN)
B5 頁416 定価: 4,620円[本体4,200+税10%]
[ISBN978-4-260-05383-9]

精神科の薬がわかる本 (第5版)

堀井昭男
A5 頁240 定価: 2,530円[本体2,300+税10%]
[ISBN978-4-260-05377-8]

ナースポケットマニュアル (第2版)

編集 北里大学病院看護部
A6変型 頁148 定価: 1,650円[本体1,500+税10%]
[ISBN978-4-260-05437-9]

新任保健師でもできる! おもしろ健康教育のつくり方

伊藤純子, 高橋佐和子
B5 頁136 定価: 2,420円[本体2,200+税10%]
[ISBN978-4-260-05352-5]

訪問看護師による在宅療養生活支援を可視化する希望実現モデル

編著 川村佐和子
A5 頁224 定価: 3,300円[本体3,000+税10%]
[ISBN978-4-260-05337-2]

看護教育学 (第8版)

杉森みどり, 舟島なをみ
B5 頁728 定価: 6,050円[本体5,500+税10%]
[ISBN978-4-260-05336-5]

看護教育のための自己点検・評価・改善

現場発のカリキュラム・マネジメント
糸賀暢子, 山口麻起子, 西岡加名恵
B5 頁388 定価: 3,960円[本体3,600+税10%]
[ISBN978-4-260-05366-2]

看護教員のためのデジタルツール活用法 [Web動画付]

動画で学んでオンライン授業の質向上!
板谷智也
B5 頁136 定価: 2,860円[本体2,600+税10%]
[ISBN978-4-260-05379-2]

医療安全ワークブック (第5版)

川村治子
B5 頁248 定価: 3,190円[本体2,900+税10%]
[ISBN978-4-260-05340-2]

寄稿特集 My Favorite Papers

森 壱

自治医科大学医学部
放射線医学講座 教授



① Kanda T, et al. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration. Radiology. 2015; 275(3): 803-9. [PMID: 25633504]

② Takanashi J, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology. 2006; 66(9): 1304-9. [PMID: 16682659]

③ Sevigny J, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. Nature. 2016; 537(7618): 50-6. [PMID: 27582220]

①を読んで、日常診療の中で出会う疑問には、きちんと対峙して深掘りしなければいけないと(のちに)痛感しました。ガドリニウム造影剤を何度も投与すると、直鎖型製剤ではキレート遊離によって脳実質内に重金属イオンが沈着するという報告です。これは論文発表前から学会で聞いており、「そんな現象もあるね」ぐらいの甘い認識でした。その重要性をキャッチしそこねていたのです。しかし、この論文がRadiology誌に発表されるやいなや世界中を巻き込む大混乱を引き起こしました。治療薬ではない、安全であるべき検査薬が生体に影響を及ぼすことがわかったからです。著者の神田知紀先生は製薬会社からの脅しに近い「アドバイス」にもめげずに、着々とエビデンスを固めて続報で主張を続け、最終的には世界的なコンセンサスを得ました。これを機に直鎖型製剤は駆逐され、環状型製剤へと一気にスイッチすることになります。歴史的な変遷期に立ち会えたのは、とても印象深い経験でした。

②も日常臨床で出会った症例はきちんと分類しておかなければいけないと思知らされた論文です。急性脳炎脳症の中には、二相性発作と遅発性拡散

低下を特徴とする一群(AESD)があるという報告です。非典型的で既知の病名がつかず分類不能とされた中には新たな疾患概念が隠れています。それを精緻にえり分けてまとめあげ、今後の診断や治療につなげるのが臨床の醍醐味の一つでしょう。画像所見は、その疾患の分類に役立つ指標となり得ます。著者の高梨潤一先生は、そのような観点から新しい疾患を次々に確立して治療に役立てており、現人神かと思えるほど驚異的な研究成果を出し続けています。忙しい日常臨床の中での、臨床情報のまとめ方や着目の仕方がとても勉強になります。

③は目に見えている画像上の改善が、短絡的に臨床でも役立つとは限らないと思知らされた論文です。同論文は疾患修飾薬がアルツハイマー型認知症で認める老人斑を著しく減少させるという報告です。この論文を初めて読んだ時には、一度形成されてしまった老人斑が除去されるのであれば、アルツハイマー型認知症は攻略できるのではないかと単純に希望を抱き、とても高揚しました。画像の改善があり得ないほど素晴らしいからでした。しかし、その後の解析では臨床的な認知機能の改善効果は非常に小さいことが明らかとなり、FDA(米国食品医薬品局)では新薬として条件付き承認にとどまった経緯はご存じの通りです。疾患病理の仮説に沿っていろいろな研究が行われるわけですが、その仮説に瑕疵がある場合は、疾患のバイオマーカーと臨床症状はリンクしないのです。考えてみれば当たり前ですね。

*

医用画像は読むほう(読影)だけでなく撮るほう(描出)も奥が深いです。今回は画像を解釈する論文ばかり挙げましたが、Paul LauterburによるMRI発明の論文(Nature. 1973; 242: 190-1、最初の投稿時には先進的すぎてNature誌にrejectされたそうです。さもありなん)など、撮像技術に関する印象深い論文も山ほどあります。業務時間外の「自己研鑽」として夜な夜な論文を読みふけるのは楽しいですよ！論文を契機に著者へ会いに行き、その生きざまを学ぶのも良いでしょう。

三谷 幸之介

埼玉医科大学医学部
ゲノム応用医学 教授



① Friedmann T. Gene therapy: fact and fiction in biology's new approaches to disease. Cold Spring Harbor Laboratory; 1983.

② Smithies O, et al. Insertion of DNA sequences into the human chromosomal beta-globin locus by homologous recombination. Nature. 1985; 317(6034): 230-4. [PMID: 2995814]

③ Friend SH, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature. 1986; 323(6089): 643-6. [PMID: 2877398].

私は卒業論文でウイルス学の研究に携わっていて、まれに見かける遺伝子治療という言葉に憧れていましたが、その現状を当時は知りませんでした。その頃たまたま大学生協で①を見つけました。1980年に米カリフォルニア大ロサンゼルス校(UCLA)のMartin Cline博士がマウス実験もそこそこに欧州でβサラセミアの患者の骨髄細胞に対して遺伝子治療を試みました。この本はその不祥事をきっかけに、1982年にコールド・スプリング・ハーバー研究所で行われた会議の内容をまとめた報告書です。Cline博士を含むそうそうたる研究者が参集して、体細胞遺伝子治療だけでなく、遺伝子修復(今で言うゲノム編集)や生殖細胞の遺伝子治療のことまで話し合っています。スナップ写真から、名前しか知らなかった著名な研究者たちの顔がわかり、また、日本と違いカジュアルな格好で議論していることに、米国の研究のパワーと自由さを痛感して胸が踊りました。偶然にもこの20年後に、UCLAの当時Cline研があった同じ建物に、自分の研究室を持ちました。

大学院修士課程の頃、遺伝病の治療には相同組換え(Homologous Recombination: HR)を利用して変異を正確に修復することが理想的であると知り、ちょうどその当時、哺乳類の染色体遺伝子でHRが可能であることを初めて示したのが②のOliver Smithies博士の論文です。所属研究室のジャーナルクラブで、外国人留学生のためにこの論文を苦勞して英語で紹介したのを覚えています。本論文の実験デザインは非常にエレガントで、ヒト細胞株でのHRの頻度が染色体組込みの

約1000分の1であると測定していました。この結果のインパクトが大きいため、同論文では遺伝子治療への応用の可能性まで議論されていますが、約1000分の1では遺伝子治療を行うにはまだまだ十分ではありませんでした。しかし、その後の多くの研究者による貢献で、CRISPRなどの人工ヌクレアーゼ技術の開発を経て、ついには昨年の英米におけるβグロビン異常症に対するゲノム編集治療薬の認可につながりました！Smithies博士は、マウスES細胞でHRに成功したCapecchi博士とともに、2007年にノーベル生理学・医学賞を受賞しました。

当時は、遺伝子治療の対象は単一遺伝子疾患が中心でしたが、実際に単離されている疾患遺伝子はわずかでした。そこで、連鎖解析から染色体上の位置が決まっている疾患に対して、phageなどのgenomic libraryからreverse geneticsによって、染色体欠失や転座を頼りに少しずつ遺伝子に迫る競争が盛んでした。そのような中、最初の成功例としてNature誌に報告されたのが③のRb遺伝子のクローニングに関する論文です。なお、同様に重要な論文として、同じ号のこの論文の直後にdystrophin遺伝子の論文も掲載されています(Monaco AP, et al. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. Nature. 1986; 323(6089): 646-50. [PMID: 3773991])。タイトルからもわかるように、これらは候補遺伝子の断片がクローニングされた報告であり、内容そのものは簡潔です。しかし何年にも及ぶ研究の成果であり、ついにこの時代が来たのかと感動した記憶があります。当時博士課程に在籍していた私はこのような研究に携わりたいと決心し、いろいろな研究者に手紙を送った結果、運よく米ベ일러医科大学のTom Caskey研にポスドクで採用されました。結局、想定外の遺伝子治療プロジェクトに配属されましたが、多くの素晴らしい研究者と共同研究ができたことは、私の研究者人生の宝物です。

*

気に入った論文を見つけたら隅々までじっくり読んで、また引用文献もきちんと読んで、その論文を完全に理解しましょう。さらに同じ著者や関連論文について広げることで、その研究領域を誰よりも勉強してください。そうすることで、そのテーマに関するディスカッションに自信を持てます。そうして得た知識は、自分の研究の展開やアイデアを形成する上でも役立つと思います。

ウォーモルド直伝 Web動画付

内視鏡下鼻副鼻腔手術トレーニング

監修 本間 明宏・中丸 裕爾 編集 鈴木 正宣・中園 彬・志津木 健

- ▶ 内視鏡下鼻副鼻腔手術(ESS)の術式を難易度ごとに3Dプリンターモデル・ビデオ・イラストで詳説
- ▶ 姉妹書『ウォーモルド内視鏡下鼻副鼻腔・頭蓋底手術』に掲載しきれなかったコツも一挙掲載
- ▶ ESSの最難関とされる前頭洞手術を中心に美しい手術イラストを多用することで、よりわかりやすく実践的な書となっている。
- ▶ 本書と姉妹書とを併せ読むことで、ESSに対するさらに深い理解につながる

前頭洞手術のわかりやすい解説書

美しい手術イラスト、ビデオ、平易な解説による

世界的トップサージャンのESSトレーニングを完全書籍化!

医学書院

●A4 2024年 頁264 定価:15,400円(本体14,000円+税10%) [ISBN978-4-260-05240-5]

医学書院IDの登録はお済みですか?

最新の医学界新聞がメルマガで届きます

医学書院ID 登録

本邦初 日本救急医学会監修による救急超音波診療テキスト

救急超音波診療ガイド [Web動画付]

「日本救急医学会救急point-of-care超音波診療指針」に準拠した救急超音波診療テキスト。指針をもとに実践的な内容を解説し、上級者向けのPOCUSや、知識として知っておくべきことについても適宜言及。手技や病態・疾患に関する画像・動画を豊富に盛り込み、独学でも知識と技術の習得に役立つ内容とした。救急科専門医・専攻医だけでなく、研修医や急性期診療に従事する医師の手引きとして活用できる1冊。

監修 編集 一般社団法人日本救急医学会 日本救急医学会Point-of-Care 超音波推進委員会

編集協力 一般社団法人日本集中治療医学会 公益社団法人日本超音波医学会 一般社団法人日本小児救急医学会 一般社団法人日本ポイントオブケア超音波学会

救急超音波診療ガイド

本邦初 学会監修による 救急超音波診療テキスト

B5 頁392 2023年 定価:8,800円[本体8,000円+税10%] [ISBN978-4-260-05346-4] 医学書院

キャリアを照らし、いつまでも輝き続ける論文を発掘する

白石 淳

亀田総合病院救急救命科
部長



- ① CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9734): 23-32. [PMID: 20554319]
- ② McDonald RJ, et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology*. 2014; 273 (3): 714-25. [PMID: 25203000]
- ③ Cohen-Stavi CJ, et al. BNT162b2 Vaccine Effectiveness against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2022; 387 (3): 227-36. [PMID: 35767475]

科学研究を通じて介入と転帰との因果を知るためには、正しく比較すること、すなわち、背景が一致し介入の有無のみが異なる集団を比較することが必要です。この比較はランダム化比較試験(RCT)でのみで可能と狭義的に理解されていましたが、疫学統計学の手法の進歩は正しい比較を観察研究にも拡張し可能にしつつあります。本稿で選んだ3つの異なる研究デザインに基づいた論文は、この疫学統計学手法の進歩を理解し論文を読み解く助けとなるだけでなく、研究者にとっては洗練された研究デザインと、報告の書き方もお手本になります。私自身も臨床研究で、これらの論文の研究デザインを大いに参考にした上で導入してきました。そうした経験も踏まえ、本稿では結果のインパクトよりもデザインを重視した記載をしています。

①の論文は、出血している外傷患者へのトランエキサムの早期投与がプラセボ投与と比較して28日死亡を改善するという仮説を証明しました(14.5% vs. 16.0%, リスク比0.91, 95%信頼区間 [0.85, 0.97], P=0.004)。RCTが備えるべきお手本のようなデザインで正しく比較していることに加え、40か国から2万211例という幅広い対象を「出血している」という緩い選択基準で組み込み安価で入手しやすい介入を行う、つまり、高い一般化可能性をテストした部分はとりわけ優れていま

た。

マッチングコホート研究では、観察研究では特徴が大きく異なるはずの介入群と対照群から1例ずつ特徴が似ているペアを繰り返し選び、RCTのように均質な介入群と対照群を仮想的に作り出します。「似ている」を評価する指標が必要で、多くの研究では共変量から多変量解析で算出した介入の予測確率(傾向スコア)を用います。②の論文では腹部骨盤のCTを受けた5万例以上の患者群から、傾向スコアマッチングを用いて造影CT群と単純CT群(1万673例ずつ)を作り出し、その後の急性腎障害の頻度が大きく変わらないことを示しました(4.8% vs. 5.1%, オッズ比0.94, 95%信頼区間 [0.83, 1.07])。マッチングコホート研究は、研究倫理や規模の点でRCTが非現実的な比較を可能とする優れた点がある一方、観測された背景因子のみが調整可能であること、多くのサンプルを除外するため一般化可能性が低いという限界があります。

もし、時間とともに環境や患者の状態が変化する場合、多くの観察研究のように介入と対照とに割り付ける時点が不明確なため、均質な2群を抽出することができなくなります。そこで、マッチングに加えて、ランダム化の時点を作り出すことでこのバイアスの解決を試みることがあります。イスラエル全国の小児の大規模データから5~11歳の小児への新型コロナウイルスワクチンの効果を検証した③の論文では、研究期間の1日ごとに、ワクチンを接種した対象者と、その日にまだ接種していない背景因子の似通った対象者でマッチングを繰り返し、背景と仮想的なランダム化が一致した仮想現実を作りだしました。介入群と対照群のそれぞれ9万4728例を比較し、症候性COVID-19がワクチン2回接種後7~21日時点で減少したことを示しました(ワクチン有効性48%, 95%信頼区間 [29, 63])。もしこのような時間依存性共変量の調整を行わなければ、刻々と変わる流行状況や生存性バイアスに効果量の算出が大きく歪められることになったでしょう。

*

仮説をテストする医学研究の王道がRCTであることは今も間違いのないものの、統計学的因果推論を組み合わせた観察研究がRCTを補完する時代が来ています。選んだ論文がその理解の入り口になることを期待します。

南野 徹

順天堂大学大学院
医学研究科 循環器内科
教授



- ① Kim NW, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*. 1994; 266 (5193): 2011-5. [PMID: 7605428]
- ② Baker DJ, et al. Naturally occurring p16 (Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 2016; 530 (7589): 184-9. [PMID: 26840489]
- ③ Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373 (22): 2117-28. [PMID: 26378978]

①は、当時研究が盛んになりつつあったテロメラーゼの活性をPCRベースの簡単な方法で測定できること、その方法によってヒトがん細胞ではテロメラーゼの活性が高いが、正常細胞ではほとんど検出されないことをはじめ明らかにした論文です。これまでテロメラーゼの活性の測定は数日がかかりで行われ、その感度もかなり低かったことから、ヒトの細胞でその活性を簡単に検出できるようになったことは大きなインパクトがありました。この研究をベースにさまざまな研究が展開され、テロメラーゼを標的にしたがん治療の開発、テロメラーゼのサブユニットの同定、活性調節、細胞不死化に対する関与などが明らかとなりました。私自身はこの頃、動脈硬化に関する学位論文を仕上げ、次にライフワークとなる研究領域を模索していた時期でした。この論文をきっかけに細胞老化の研究を開始し、「老化細胞の生活習慣病に対する病的役割の解明」や「老化細胞を標的とした治療開発」に関する研究へとつながっていきました。

これまでわれわれを含めた老化研究者が、加齢やストレスによって組織に蓄積する老化細胞の加齢関連疾患に対する関与について研究を進めてきました。その結果、加齢や加齢関連疾患において組織の老化細胞蓄積が見られること、老化細胞の蓄積は細胞・組織特異的に老化分子を欠失させることで抑制され、それに伴い病的老化形質が改善することなどが明らかとなってきました。しかしながら、老化分子を欠失させることは、がん化を促進する可能性があるため、臨床的には標的となり得ません。これに対して②の論文は、特異的にアポトーシスによる細胞死を

老化細胞で誘導できるように設計された遺伝子改変マウスモデルを用いて、老化細胞除去(セノリシス)が、さまざまな病的老化形質を改善するとともに、寿命を延長させ得ることを初めて明らかにしたものです。特記すべき点は、老化細胞除去によって、むしろ、がん化が抑制されたという点です。この論文の発表以前から、私たちは老化抗原を標的とした治療の開発を行っていましたが、本論文によってその方向性に確信を持って研究を進めることができました。

Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2)は腎臓の近位尿細管に局在し、グルコースとナトリウムのトランスポーターとして機能します。SGLT2の阻害は、数百カロリー分のグルコースを尿中に排出することになるため、SGLT2阻害薬は、2型糖尿病治療薬として開発されました。私は以前から、カロリー制限による寿命延長効果におけるインスリンシグナルの重要性に注目して研究を進めていました。具体的には、過剰なインスリンシグナルは、老化を促進するという研究結果です。当初、尿糖を増やすことで糖尿病を治療するというストラテジーに対して異を唱える研究者や医師も多かったのですが、老化の観点からとらえると、SGLT2阻害薬は「カロリー制限を誘導しつつインスリン抵抗性を改善し得る点において理想的な治療薬である」と私は考えていました。③の論文で発表されたEMPA-REG OUTCOME研究は、SGLT2阻害薬が心血管リスクの高い2型糖尿病患者において、安全に血糖を改善し得るかを検証するためのランダム化比較試験でしたが、結果は驚くべきものでした。本論文で、SGLT2阻害薬が2型糖尿病患者の心血管死亡や総死亡を有意に改善し得る初めての治療薬であることが示されました。その後、SGLT2阻害薬がどのような分子機序で、このような有効性を発揮しているかについて盛んに研究が行われていますが、全貌は明らかになっていません。最近、SGLT2阻害薬が心不全や腎不全にも有効であることや細胞老化にも関与し得ることも示されており、さらなる研究の発展が期待されています。

*

以上のように、自分自身の研究の内容やその方向性に影響を及ぼす論文は確かに存在します。論文を読む際には、その内容をまねるのではなく、哲学や考え方を学んでいくことが重要であると考えます。

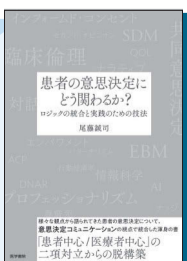


さあ、意思決定のテーブルへ。「患者の意思決定」の理論と実践を1冊にまとめました

患者の意思決定にどう関わるか? ロジックの統合と実践のための技法

意思決定の連続である医療職の仕事。臨床倫理、EBM、プロフェッショナリズム、SDM、ナラティブなど、これまで様々な切り口で示されてきた理論をもとに、「患者にとって最善の意思決定」に専門家としてどのように考え、関わっていくかをまとめた渾身の書。AIの発展、新型コロナの流行など、社会が変わっていくなかで、これからの患者-医療者関係の在り方を示す1冊。さあ、意思決定のテーブルへ。

尾藤誠司



Effective clinicianとして内分泌代謝疾患と並走する

内分泌代謝疾患レジデントマニュアル 第5版

数多い内分泌代謝疾患の中でも臨床的に重要な疾患を取り上げて解説する決定版。近年のトピックである免疫チェックポイント阻害薬をはじめとする「薬剤性の内分泌障害」および「電解質異常」については、今回新たに「日常診療のなかの内分泌代謝疾患」章を設けて、スッキリ解説する。各項の最初に、疾患を見逃さないためのチェックリストをまとめ、さらにわかりやすくなった。

編集 吉岡成人
和田典男
永井 聡

