

DOEFF

[dɔʁf ドゥーフ]

アートな
からだ
体躯

超 | 常 | 識

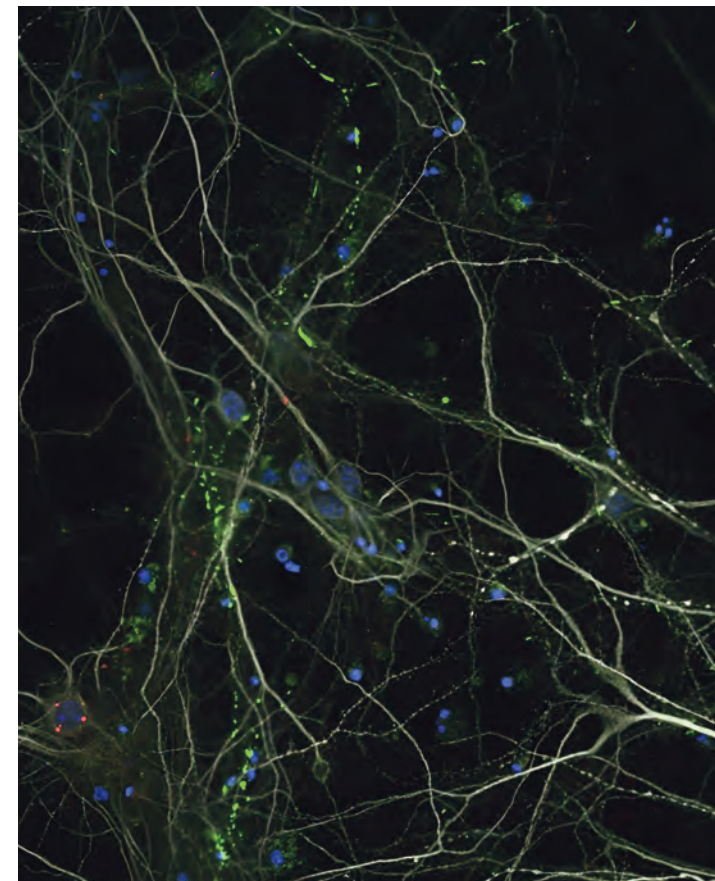
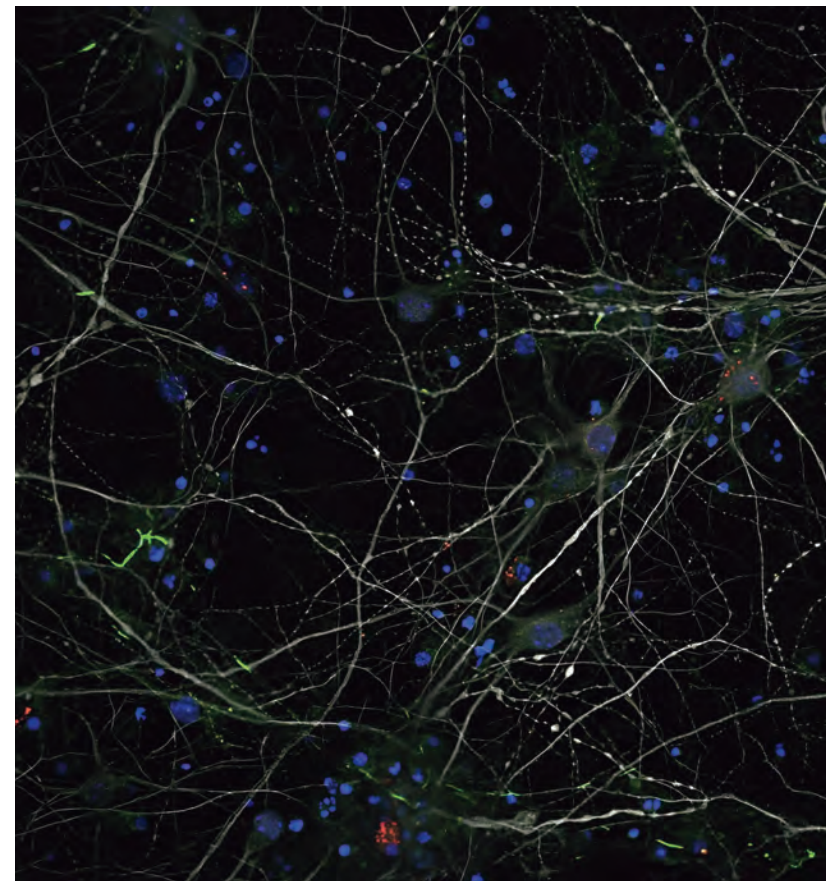
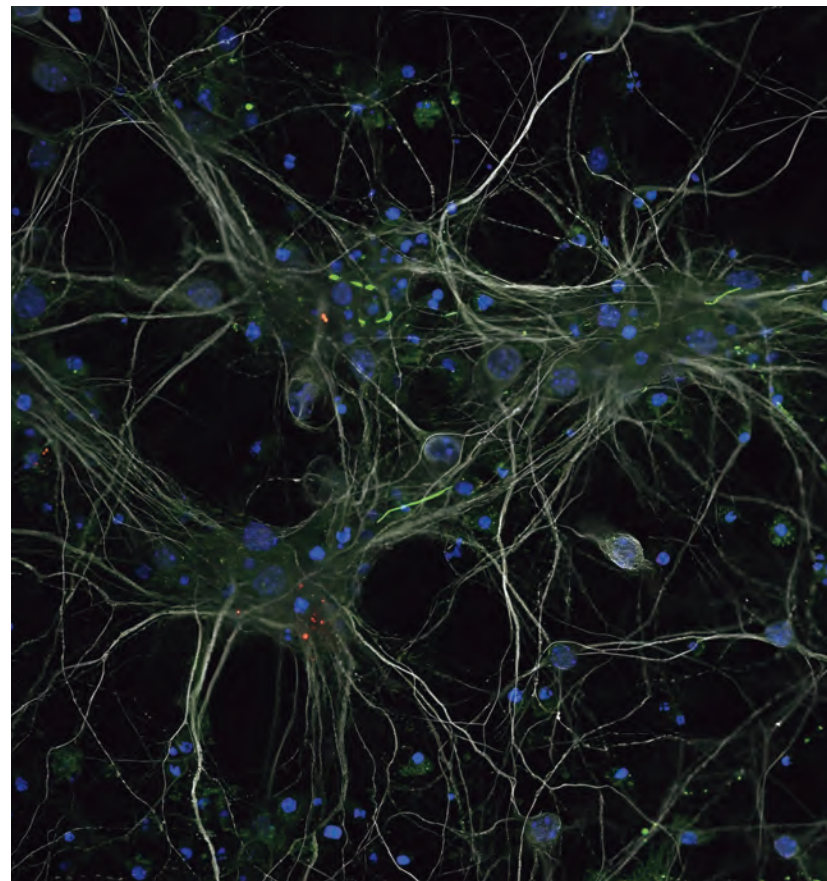
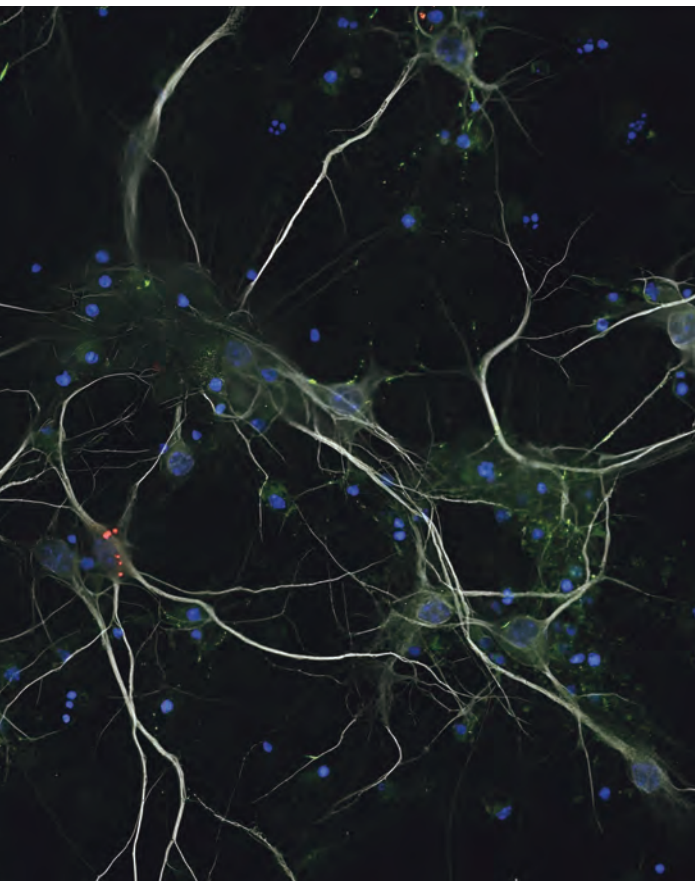
第3回…がん

医療の
フロントラインを語る
5つのキーワード

Dr. の
肖像

山下 俊英

Vol. 14



アートな からだ 体躯

01

かき分けても
かき分けても
夜の森。

神経細胞に α シヌクレインの凝集体を投与し、伝播の状況を観察。リソソーム膜を破綻させる薬剤を併せて投与する（右から1、2枚目）のと、オートファジーの機能を低下させる（右から1、3枚目）のを同時に行った場合（右から1枚目）で、伝播が促進されることを突き止めました。

赤：投与した α シヌクレイン凝集体、緑：伝播した α シヌクレイン凝集体、青：核

（提供：神経内科学 角田深太 特任助教、池中建介 助教、望月秀樹 教授）

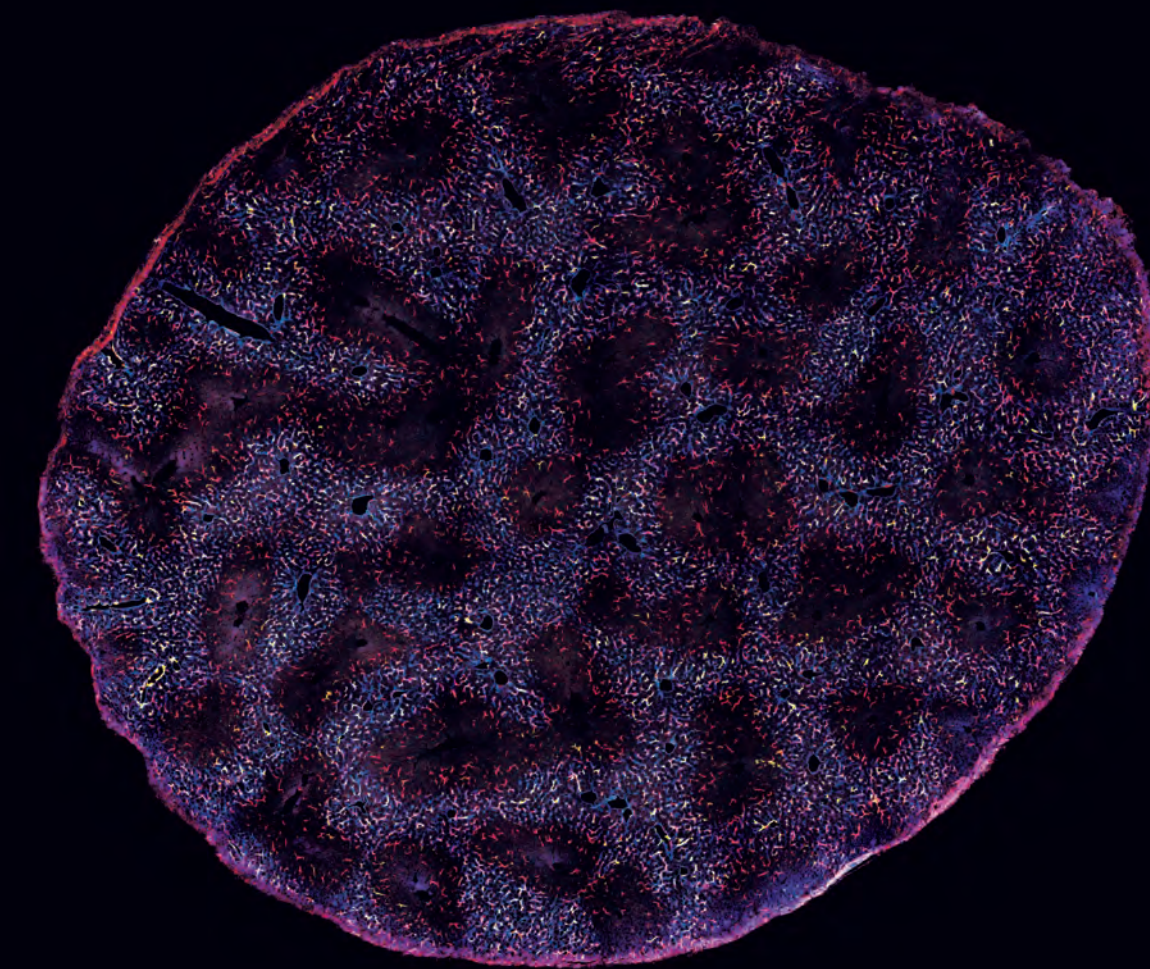
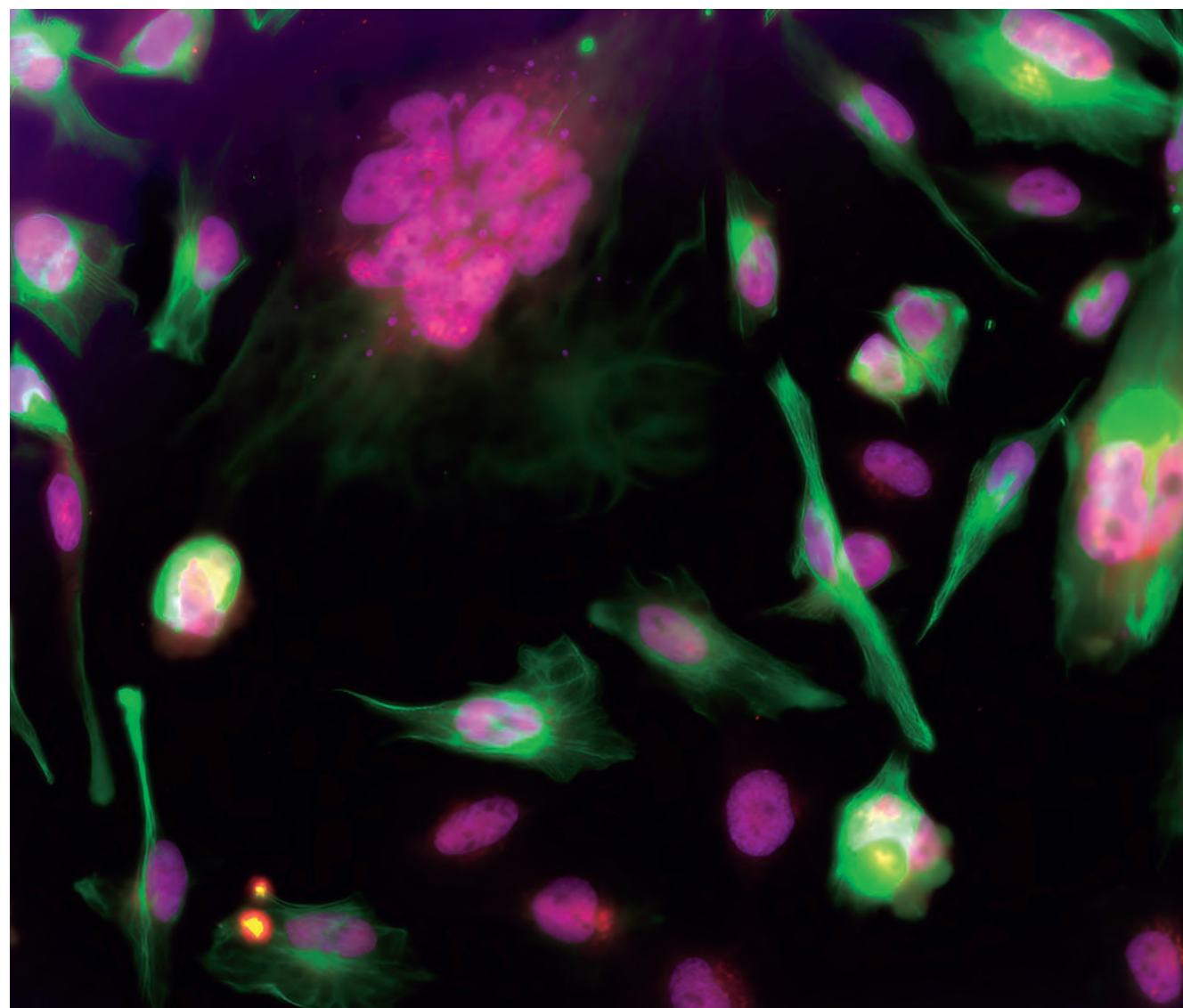
02

プランクトンだって
たまにはクラブで
踊り狂いたい。

血流や神経伝達に関して中枢神経系で重要な役割を果たしているアストロサイト（緑）という細胞に、インフルエンザウイルスを接種して、病原性を調査。すると、細胞の形態が変化し、24時間後には、インフルエンザウイルスタンパク質（赤）が核に蓄積していることが判明しました。

※P25 KEYWORD No.3 「インフルエンザ脳症」参照

（提供：ウイルス学 木村志保子 特任助教、上田啓次 教授）



03

あれが地球に
落ちてきたら
ひとたまりもないね。

画像はマウスの肝臓。免疫細胞のマクロファージ（赤）のうち、マルコ（Marco）という受容体を発現するもの（黄）が、肝臓の入り口となる門脈付近で、腸管から侵入した細菌などを処理し、炎症を抑えていることが明らかに。いわゆる“衛兵マクロファージ”の役割を果たしていました。

※P25 KEYWORD No.2 「肝臓の炎症」参照

（提供：免疫細胞生物学 宮本佑 特任助教、石井優 教授）



Treg

HPV Vaccine

Chimeric Antigen Receptor-T cell



Times are Changing

GENOMIC MEDICINE

Astatine

既成概念を打ち破る。打ち破ろうとチャレンジする。

そのことが医療の進歩を促してきた。

本企画では、研究の最前線に立つドクターが、

「常識」を超えた新しい医療の形を提示する。

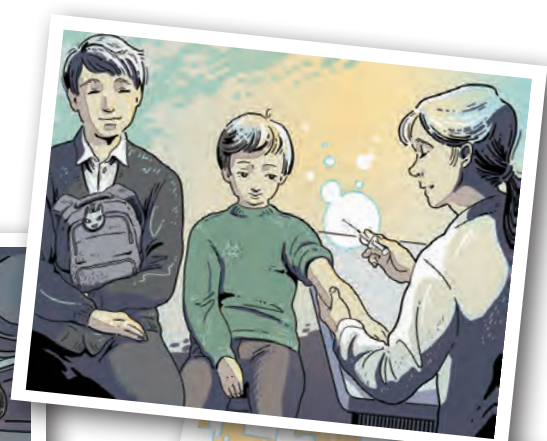
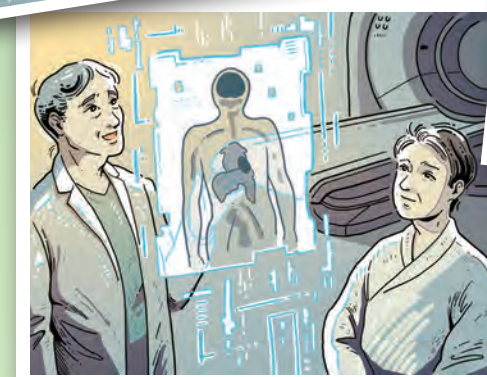
まさに今、希望に満ちた未来が切り拓かれているのを

実感してほしい。

Immunotherapy

Natural History of Cancer

Splicing



第3回...がん

Storytellers :

01 大倉 永也 OKURA Naganari

Keywords 免疫療法、制御性 T 細胞

02 井上 大地 INOUE Daichi

Keywords スプライシング、核酸医薬

03 上田 豊 UEDA Yutaka

Keywords HPV ワクチン、オルガノイド

04 谷内田 真一 YACHIDA Shinichi

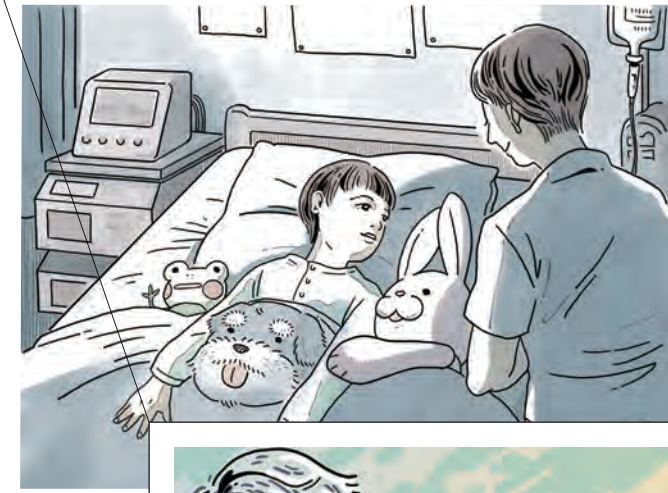
Keywords がんの自然史、腸内細菌

05 渡部 直史 WATABE Tadashi

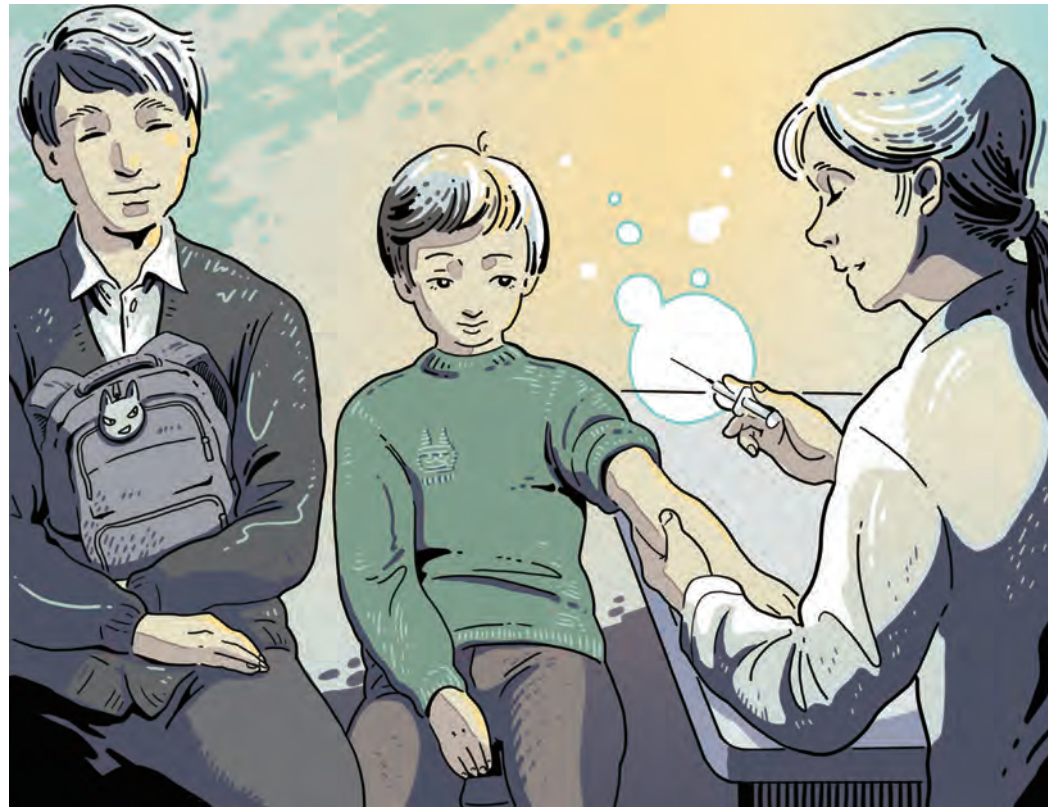
Keywords セラノスティクス、アスタチン

06 保仙 直毅 HOSEN Naoki

Keywords CAR-T 細胞療法、メッセンジャー RNA



免疫力を生かした治療を注射一本で。
小児がんの子どもたちも救える。



注射1本で「お大事に」の時代がやってくる。

一般的にがんの治療というと、手術や抗がん剤、放射線治療をイメージすると思います。近年では第4の選択肢として免疫療法が加わりました。免疫療法の最大のメリットは副作用が少ない点です。よく知られている薬剤として、京都大学の本庶佑先生のチームが開発に貢献したオプジーボが挙げられるでしょう。私の研究室では、そのオプジーボに続くような薬を開発するべく、日々努力を積み重ねています。

私が注目しているのは制御性T細胞（^{ティーレグ}Treg）です。免疫とは、ウイルスや細菌といった外敵を攻撃して排除する仕組みのこと。ただ、その攻撃性が自分に向いたときには自己免疫疾患を引き起こします。攻撃を担うT細胞やB細胞と、それとは逆にブレーキをかけるTregのバランスが免疫の要です。Tregが弱くなると攻撃力が増して自己免疫疾患を起こしやすくなり、逆にTregが強くなると攻撃力が低下する分、感染症などにかかりやす

くなります。そのバランスを人為的にコントロールし、あらゆる治療に役立てようとする動きが、この10年ほどで活発になりました。

がんの場合、Tregを除去して免疫を活性化し、自らの免疫力でがんを排除するアプローチが数多く試みられてきました。マウスを用いた実験では、体内のTregを除去すると、腫瘍がだんだん小さくなって、ついには完全に消滅します。しかし同時に、自己を激しく攻撃して、命に関わる自己免疫疾患を引き起こします。そのため、これらの方法はこれまで実用化には至りませんでした。実は、がん細胞の中にはTregがたくさん集まっています。というのも、がん細胞がTregを巧みに「利用」して、免疫が攻撃してこない環境をつくっているからです。であれば、全身にあるTregのうち、がんを守っているTregだけを取り除けばいいのではないか。これが私の研究のコンセプトです。がんを守るTregを判別できる「目印」のようなものを探り当てるために、膨大なデータを収集して分析したところ、どうもCCR8という物質が目印の役割を果たしていそうだと推定できるところまでいきました。胃がんであろうが大腸がんであろうが卵巣がんであろうが、どんながんであっても腫瘍の中のTregの3割ぐらいにCCR8が発現していますが、正常な細胞や通常のTregには見当たりません。CCR8を発現する細胞を除去する抗体をマウスに投与して、腫瘍のサイズを観察すると、みるみるうちに縮小して効果はてきめんでした。特筆すべきは、自己免疫疾患が起きなかったこと。さら

に、この抗体でがんを一度完全に排除すると、がんに対する長期の免疫記憶が成立し、同じがんを二度と受けつけない体に変化したことです。通常のがん治療は再発のリスクがありますから、これは大きなメリットといえるでしょう。

これらのことから、CCR8を標的とした免疫療法はがんの排除のみならず、長期間にわたる再発・転移の抑制をも期待できます。すでにCCR8を標的としたがん治療の特許を取得し、ヒトで有効な抗CCR8抗体も作製し、製薬会社による臨床試験が2021年から始まっています。CCR8を発現するTregはほとんどのがんで確認できることから、現在、多くのがん種で試験が進行中です。投与は点滴で済みますから、負担が少ないのも注目に値するでしょう。

将来的には、がんになっても注射1本で「お大事に」となる時代がやってくると思います。私の目標は、がんを結核のように治る病にすること。100年前、結核は死に至る病でしたが、今はそうではありません。遅かれ早かれ、がんもそうなる時がきっと来ます。

免疫療法を難治がんや小児がんの治療に役立てたいという思いもあります。特に、成長期にある子どもたちにとって、抗がん剤や放射線の治療は体へのダメージが大きく、精神面・知能面への負の影響も計り知れません。本人の免疫力を活かした治療なら、そんな小児がんの困難さをも乗り越えられるはずです。免疫療法の可能性は限りなく広がっています。

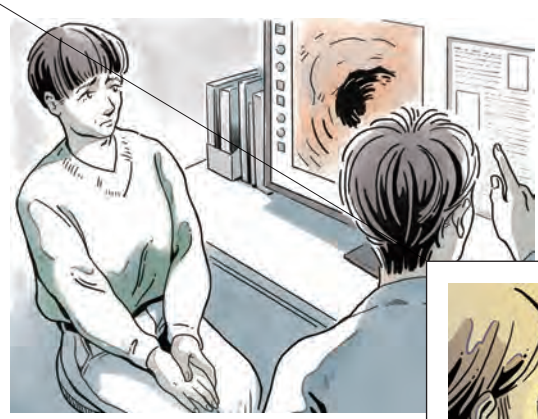


大倉 永也

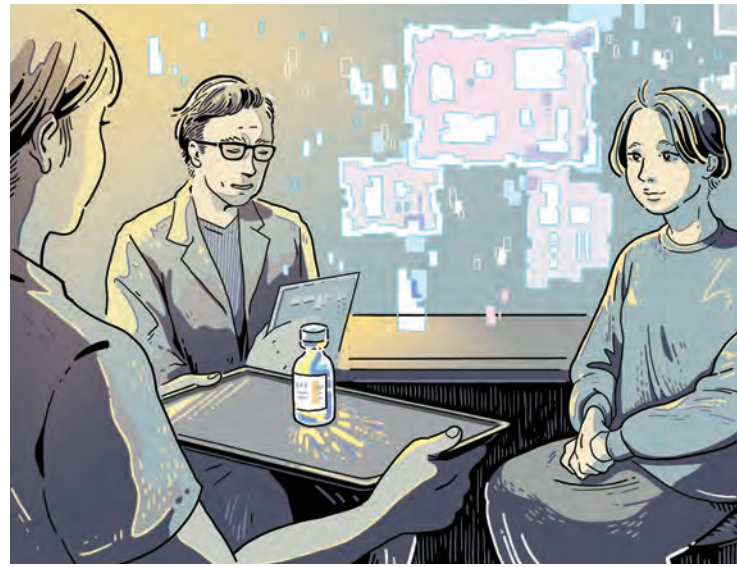
大阪大学大学院医学系研究科
基礎腫瘍免疫学共同研究講座 特任教授

（おくら・ながなり） 2014年より大阪大学大学院医学系研究科 基礎腫瘍免疫学共同研究講座 特任教授。名古屋大学農学部で博士号を取得後、国立がんセンターでがん研究に従事する。2008年、大阪大学に移籍後は免疫を研究。1細胞ごとに遺伝子を調べるシングルセル解析の手法を用い、自己免疫疾患のメカニズムの解明に注力している。製薬会社と共同でがん治療薬の開発が進行中。

がんを排除した「記憶」ができれば、一生再発しない。



DNAのみならずRNAにも着目。
核酸医薬でスプライシングを正常化
する治療が普及する。



RNAをコントロールしてがん治療。

血液は、体に針を刺せば容易にサンプルを採取でき、リアルタイムでモニターが可能です。そのため、血液がんの治療はあらゆるがん治療の先駆けとなってきました。遺伝子解析に基づくがんゲノム医療の発展も血液から始まっています。私が研修医だった頃、がんの診断は、細胞の形を観察する「形態学」に依存していましたが、現在は遺伝子を調べて治療方針を決めるのが当たり前の時代を迎えています。まさにパラダイムシフトの真ただ中を私は走り続けてきました。

DNAの遺伝情報がRNAに転写されて、タンパク質が生成される一連の流れを「セントラルドグマ」といいます。従来は、DNAの遺伝情報に変異が生じた結果、タンパク質が異常をきたし、がん化すると考えられてきました。しかしそこでは、RNAへの理解が不十分だったのです。私の研究成果のひとつは、RNAに転写される際の不具合ががんを引き起こす可能性を見出したこと。転写において、不要な塩基配列を除去し、必要な部分を新たに組み合わせる「スプライシング」はたいへん精密な仕組みであるため、少しでも歯車が狂うと情報がゆがめられてしまうと考えられます。現在は、異常なスプライシングを正常に戻すという発想で実験を続けており、核

酸医薬を使うとマウスのがん組織が縮小するのを確認しました。

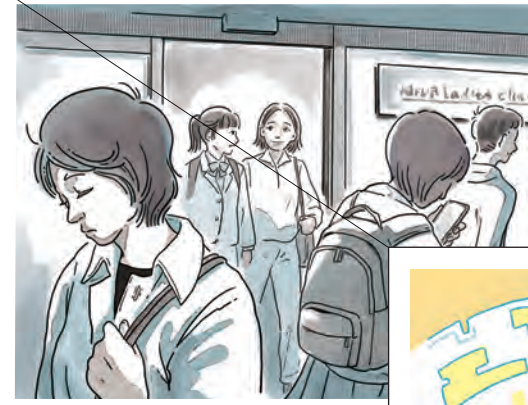
将来的にはがんの個別化医療が進むでしょう。阪大のほかの研究室と協力し、患者さんの遺伝情報をリアルタイムでモニターする研究が進行中です。そもそもDNAは、4つの塩基が30億対並ぶ遺伝情報を収めた大容量の「記録媒体」と見なせます。そこでがんにつながる微細な異常を早期に検知し、人為的にその信号を書き換えることで、がん化を防げるかもしれません。技術的に乗り越えるべきハードルはありますが、いずれそれが可能になると信じています。



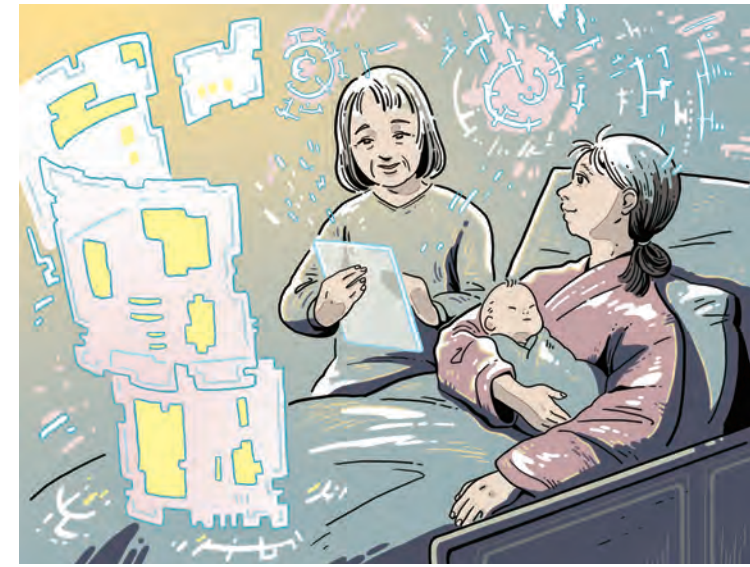
井上 大地

大阪大学大学院医学系研究科
病理学講座 がん病理学 教授

(いのうえ・だいち) 2024年より大阪大学大学院医学系研究科 がん病理学 教授。血液内科医として臨床に従事した後、研究の道へ。RNAに遺伝情報が転写される際の「スプライシング」の異常が発がんに関わっていることを突き止めた功績により、小林がん学術賞を受賞。固形がんにも対象を広げ、基礎と臨床が融合した研究領域を開拓している。



HPVワクチンが普及し、
子宮頸がんの根絶が視野に。
女性は安心して出産できる。



子宮頸がんの根絶に向けて。

子宮頸がんは、ヒトパピローマウイルス（HPV）の感染によって引き起こされます。日本では2013年にHPVワクチンの定期接種が始まりました。しかし開始間もなく副反応が大きく報じられて、接種の勧奨が控えられ、わずか3カ月で実質的な停止状態に陥ったのです。子宮頸がんは20～30代の若い女性にもよく見られ、産婦人科の医師として心を痛めていましたので、予防できるようになると喜んでいた矢先の事態にショックを受けました。その後、ワクチンの安全性に問題はないとする調査結果がいくつも示されるようになります。私も現状を打開しようとデータの収集・分析や情報発信に力を注ぎました。

2016年の論文では、接種勧奨が再開されない場合の感染リスクを生まれ年度別に算出。2018年の論文では、接種上限の16才を超えたキャッチアップ接種などを提言しました。やがて社会の風向きが変わり、政府が方針を再転換。2020年に対象者への個別案内、2022年に接種勧奨が再開し、光が見え始めました。

ただ、肝心の接種率は上がっておらず、長らく1%未満だった時期より改善したとはいえ、10%程度にとどまっています。当初の70%程度に戻るまでは安心できませ

ん。数あるがんの中で、ワクチンと検診でほぼ完ぺきに予防できるのは子宮頸がんだけです。2018年、WHO（世界保健機関）は子宮頸がんの根絶を目標に掲げました。日本におけるHPVワクチンの普及は自分のライフワークだと考えています。

目の前の患者さんを治すため、化学治療の開拓にも取り組んでいます。がん組織のオルガノイド（＝ミニ臓器）にさまざまな薬剤を投与して効果のあるものを選び止め、臨床試験につなげるのが目標です。「社会のためになる」と信じることを原動力に、臨床と研究の二本柱で今後も努力を続けていきます。

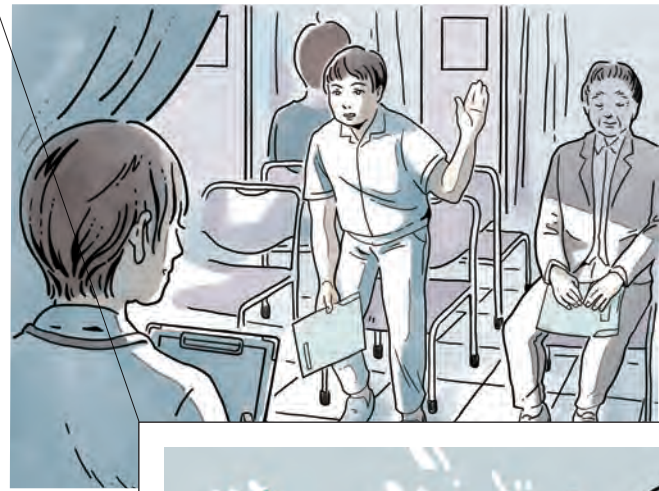


上田 豊

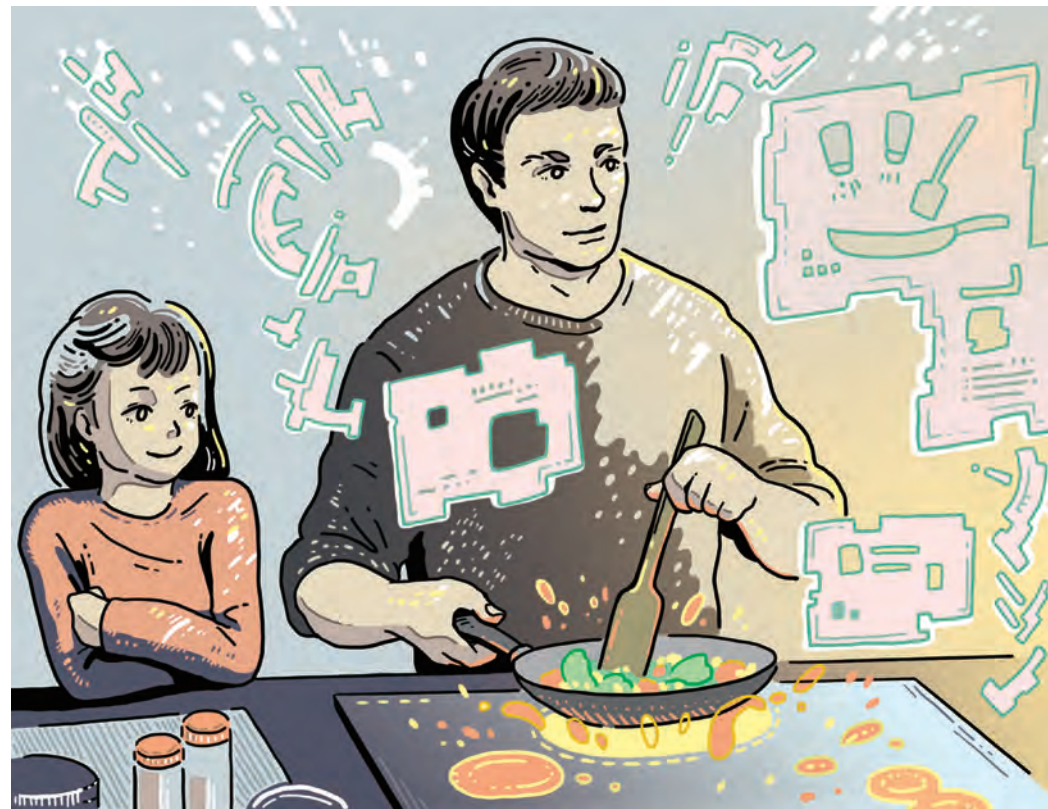
大阪大学大学院医学系研究科
器官制御外科学講座 産科学婦人科学 講師

(うへだ・ゆたか) 2018年より大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学 講師。産婦人科医として臨床に従事するかたわら、婦人科がんの基礎研究に取り組む。HPVワクチンの副反応問題をきっかけに、社会医学、疫学の分野に舵を切り、自治体が保有する医療データを独自に収集・分析。接種の遅れがもたらす問題点について科学的見地から提言を続けている。

ワクチンで予防できるなら、使わない手はない。



定期健診と併せて、食生活の見直しといった
日常の心がけががん対策に直結する。



がんになる前に手を打つ。

がんの自然史（＝病気が進行する経過）は20年程度です。つまり、60歳で大腸がんを発症した人は、40歳の頃にはすでにポリープが形成されている可能性があります。こういう方の多くは、長期間にわたり検診を受けていなかったのかもしれませんが。便潜血テスト、つまり検便をしていればかなりの確率で早期に見つけられますからね。肺がんの場合、かなり小さい病変でもCTでとらえられます。仮に5ミリ未満で見つかったなら、半年ぐ

らい経過を見た上で、「大きくなるようなら手術しよう」と判断するのは、がんの自然史の長さには照らせば、なんら問題ありません。

がんの発症は、「未病」から「前がん病変」を経て「がん」に至るプロセスをたどります。ポリープが形成された段階では未病を乗り越えていて、がんが発生しやすい素地ができていると考えていいでしょう。ポリープがない場合でも、大腸の粘膜で遺伝子に変異して、目に見えない

レベルの炎症が起こっているおそれがあります。このような段階でなんらかの対策を講じようとするのが、がん医療の最新トレンドです。

日本人の大腸がん罹患数はこの40年で7倍以上に増え、2014年には胃がんを抜いて第1位になりました。食生活の欧米化が影響しているとされ、現にWHO（世界保健機関）は大腸がんのリスクファクターとして肉食を挙げています。それに加えて、腸内細菌の影響も見逃せません。ポリープやがんができる人は、本来あまり変化のない腸内環境に異常が起きて、不安定な状態にあることが分かってきました。大腸がんは、胃がんにおけるピロリ菌のように単一の細菌が要因となっているのではなく、さまざまな細菌が関与していると考えられます。ともあれ、腸内環境に大きな影響を与えるのは日々の食事であり、子どもの頃からの食育が重要なというまでもありません。

意外かもしれませんが、がん対策として口腔ケアにも関心が集まっています。大腸がんの患者さんでは、歯周病菌と腸内の菌が共通していることが判明したのです。仮に口腔内の細菌を飲み込んだとしても、胃酸で分解されて大腸まで届くとは考えにくいので、おそらく血流を介して運ばれていると推測されます。どのような手術でも事前のオーラルケアが重視されるのは、口腔内の菌は血中に入りやすく、手術後に免疫力が落ちているとき、平常時は問題ない菌でも敗血症を起こしてしまうリスクがあるからです。

たいていのがんは予防できますし、早期発見で治療できます。究極的には、がん治療薬が不要となる時代が来てほしい。どんな治療薬も、全員が治るわけではなく、副作用もゼロにはなりません。薬に期待したところで、がんの自然史からすれば最後の段階でじたばたしているようなもの。あまり効果的でないのは確かです。もっと前の段階で医療として注力すべきことがある。それは声を大にして言いたいですね。

がん医療の進展を目指して私も努力を続けています。最近、大腸が体の右側と左側で異なる機能を持つことを論文で発表しました。遺伝子の発現も異なり、もはや別の臓器といっても過言ではないほどです。左側は一般的によく知られている水分の吸収を担い、右側は有害物質を排除する役割を果たしています。さらに、大腸がんの多くが左側で発生することも興味深いところ。これらの知見を、大腸がんの予防や治療の新たな戦略につなげたいと考えています。

難治がんの克服にも力を注ぎたいですね。毎年人間ドックを受けたところで、翌年に膵がんや胆道がんが見つかる人はいます。難治がんは本人にはなんの落ち度もなく、本当に気の毒としかいいようがありません。そんな人たちをどうにか救いたいと思っています。それ以外の方々は、定期的に検診を受けてもらって、早期発見、早期治療で事なきを得る。そういう未来が実現できるよう、今後も尽力していきます。

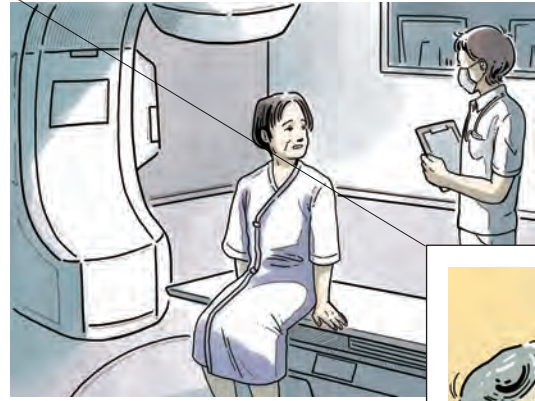
がん治療薬は不要——そんな未来も夢ではない。



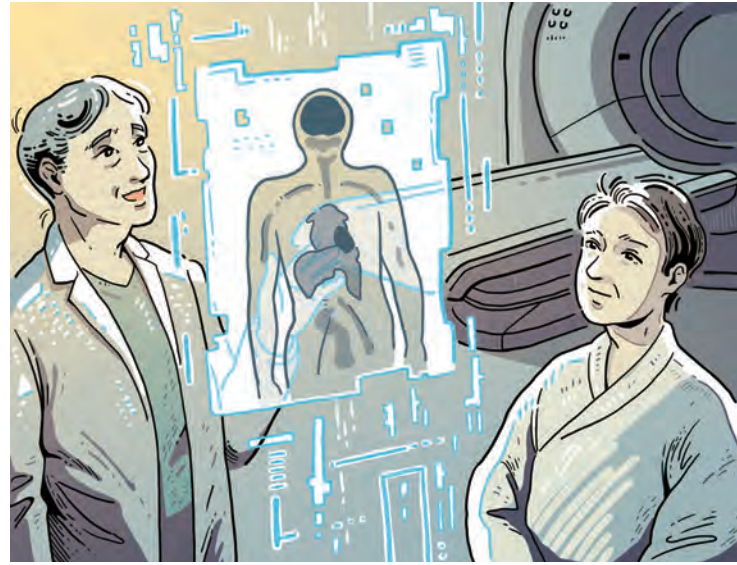
谷内田 真一

大阪大学大学院医学系研究科
ゲノム生物学講座 がんゲノム情報学 教授

（やちだ・しんいち） 2017年より大阪大学大学院医学系研究科 がんゲノム情報学 教授。消化器外科医として臨床経験を積み、米国ジョンス・ホプキンス大学留学を機にがんゲノム研究に着手。がんの成長を「進化論」になぞらえて解明した論文は、雑誌『ネイチャー』に掲載された。国際連携による希少がんのゲノム解析のほか、腸内細菌の研究にも力を注いでいる。



放射線治療の進化形として、セラノスティクスが定期健診のメニューに。診断や治療までがセットで行われる。



放射線を体内から「武器」に変える。

「放射線治療」といえば、多くの方はがんの部位に体の外から放射線を当てる治療を思い浮かべるでしょう。私が研究しているのは、体の内側からがんを攻撃する方法です。具体的には、アルファ線を放出するアスタチンを抗がん剤に標識して注射し、全身に行きわたらせてがん細胞にアプローチします。アルファ線の特徴は、すでに保険診療でも使われているベータ線と比べて飛程（＝飛ぶ距離）が短いこと。周辺の臓器に悪影響が及ばないのに加え、攻撃力はより強いため、高い治療効果が期待できます。2024年からは前立腺がんの医師主導治験が始まりました。前立腺がんの細胞表面に存在するPSMAというタンパク質を標的としたアスタチンの化合物は、世界で初めて阪大が作製したものです。がんの種類を問わず効果のある標的薬の開発も進行中。さまざまながんに共通して発現しているLAT1というアミノ酸トランスポーターから、アスタチンが付加されたアミノ酸を取り込ませてがんを攻撃する方法は、2年以内の治験開始を見込んでいます。

近年はテクノロジーの発達により、PET検査の画像がかなり鮮明になりました。それまではとらえるのが難しかった小さい病変も見逃しません。薬剤を投与して20

分ほど撮影装置のベッドに横たわっていればOK。これほどまでに負担は少なくなっています。いずれは、40歳や50歳のときに定期健診や人間ドックでPET検査を受けて早期にがんを発見するのが一般的になるといいですね。1回の検査ですべての異常を把握し、アルファ線治療薬の配合を即座に割り出して、やはり1回の治療で完結する、となればすごいことです。

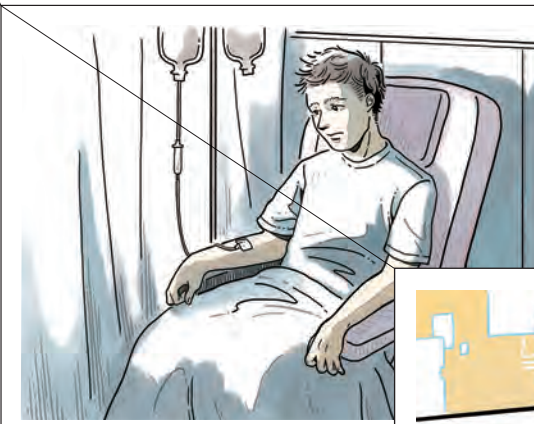
そもそも、毒性の強いアルファ線を治療に使うアイデア自体が常識を超えていたといえます。柔軟な発想が治療を進化させた医学の歴史にならい、私も既存概念にとらわれず、研究にまい進していきたいです。



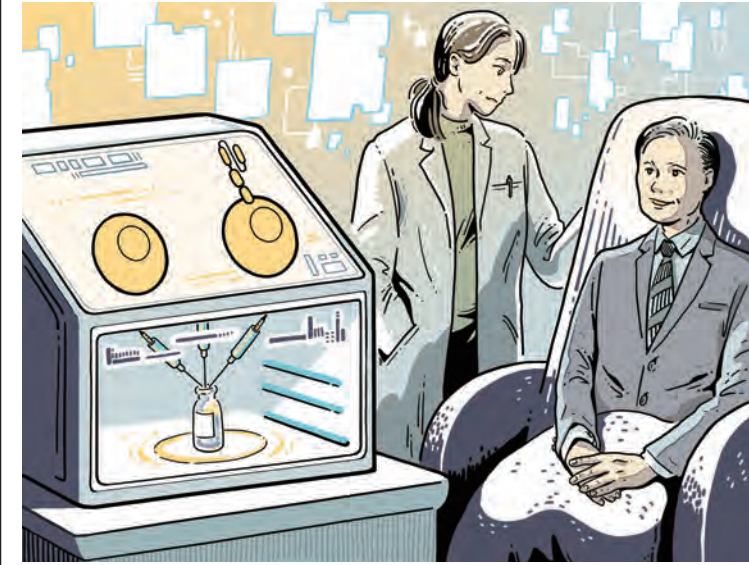
渡部 直史

大阪大学大学院医学系研究科
放射線統合医学講座 放射線医学 講師

（わたべ・ただし） 2024年より大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講師。患者個々の病態を正確に捉えて、診断と治療を一体化し、個別化医療の実現を目指す新しい医療技術「セラノスティクス」が専門。アルファ線を使って体内からがんを攻撃する治療法の開発に携わり、これまで難治性の甲状腺がんと前立腺がん医師主導治験を開始している。



いずれはオーダーメイドの細胞薬が登場。会社帰りにクリニックで点滴するだけでがん予防。



パワーアップしたリンパ球ががんを狙い撃ち。

がん細胞を狙い撃ちするように改造したリンパ球であるカーティン CAR-T細胞を本人の体内に戻して、がんを撃退するのがCAR-T細胞療法です。日本ではすでに血液がん保険適用され、海外でも広く行われるようになっています。もともとは、がん細胞だけに発現している物質を見つけようと世界中の研究者たちが奮闘しながら、あまりうまくいっていませんでした。そんな中で私は、多発性骨髄腫において、インテグリン $\beta 7$ というタンパク質の3次元構造ががん細胞と正常細胞で異なることを突き止めたのです。CAR-T細胞には、がん細胞の「目印」となるタンパク質を見つける「センサー」が人工的に加えられています。骨髄性白血病といったほかの血液がんや、乳がんや肺がんといった固形がんでは、「目印」は見つかりませんので、その探索にも力を注いでいるところです。

細胞療法が進化すれば、予防への活用も見えてきます。鍵となるのは、細胞が本来的に備えている力。つまり自分の体内の悪い細胞を排除する機能です。それを強化した細胞をつくって点滴で投与すれば、血流に乗って全身を巡り、遺伝子の異常が生じている細胞を検知して排除できます。がんを防いで元気に年を重ねられるとい

う意味では、究極のアンチエイジングとっていい。実際に、意図通りに細胞をつくりかえることは技術的には可能となっています。使う遺伝子として考えられるのはメッセンジャー RNAです。一定期間、体中の悪い細胞を全部退治した後に消失するので、危険性はほぼありません。

そもそもがんにならないようにするというのが、一つの大きな流れです。がんになる前に悪い要因を見つけて対処する。簡単かつ安価に済み、本人は仕事を休まなくてもいい。細胞療法は、がん治療の在り方を根本から変える力を秘めているのです。



保仙 直毅

大阪大学大学院医学系研究科
内科学講座 血液・腫瘍内科学 教授

（ほせん・なおき） 2020年より大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授。血液内科の臨床を経験したのち、抗体医薬や分子標的薬の登場に衝撃を受けて研究を開始。血液がん細胞に特異的な細胞表面抗原を特定し、それを標的とした抗体療法及びCAR-T細胞療法の開発に注力するほか、他人の細胞由来のCAR-NK細胞による治療法の開発にも着手している。

Dr.の
肖像 ⑭あらゆる神経疾患の
根治を目指して。

山下 俊英

YAMASHITA TOSHIHIDE

大阪大学大学院医学系研究科
解剖学講座 分子神経科学 教授「治せない」
という現実をバネに。

幼少の頃は体が弱く、中学までに何度か入院を経験しています。その後は元気になって問題なかったのですが、結局のところ原因は不明。心不全や感染症が疑われましたが、病名は分かりませんで

脳神経外科医として、「神経疾患を治すのは難しい」という現実と直面した山下俊英教授。治療法の開発を目指して、研究者の道を志しました。常に頭の中にあったのは、長らく困難と思われてきた「傷ついた神経の再生」。数々の発見を成し遂げ、治療薬の実用化も見えてきました。常識にとらわれず、道を拓いた教授の研究者人生を振り返ります。

した。この経験から、「死」について考えるようになったのは確かです。太宰治や三島由紀夫の小説に手を伸ばしたりもしました。

具体的に興味を持ったのは終末期医療です。当時日本における終末期医療の先駆けだった柏木哲夫先生に私淑し、先生の母校である阪大医学部に進学。ボランティアでホスピスの見学や講演会の企画、体の不自由な方の施設への訪問などに取り組む一方、学業が進むうちに、当然ながら終末期医療だけでなく「治す」医療を知って、視野が広がります。臨床医を志して、卒業時は脳神経外科の道を選びました。死を認識するのも痛みを感じるのも、結局は脳の反応です。この選択もかねてからの関心の延長線上にあったといえます。

4年ほどいくつかの病院で脳外科医として経験を積みましたが、5年目に大学院に戻り研究者としてのキャリアをスタート。この進路変更には臨床の経験が大きく関わっています。

脳外科では、患者さんを治すこと自体が難しいという現実と直面しました。脳や脊髄に外傷を負った方、脳出血や脳腫瘍を患った方をたくさん見てきましたが、半身不随になると元には戻せません。脳外科医としてやれるのは、例えば動脈瘤が再び破裂しないようにクリップをかけるような予防的な治療ぐらい。さらに当時、母が交通事故に遭い、脳挫傷で重い高次脳機能障害を患って常時介護を必要とする事態となりました。息子の私が専門とする領域なのに、まったく手に負えない。これらのもどかしさが、治療法の開発につながるような研究の道を志すきっかけとなったのです。

壊れた神経は再生しない。
そんな常識を覆したい。

臨床系よりも研究の環境が整っていた基礎系の講座に入りました。それまで臨床一本鎗だったので、いわば「本籍」を変えたわけです。助手になった3日目からは、自発的なテーマ設定が可能となり、長らく胸の内にあった「神経の再生は可能か」という問いと本格的に向き合い始めました。

脊髄損傷や脳血管障害など、神経系の疾患は100以上の種類がありますが、病態はたったひとつ、「神経の回路が壊れる」ということです。いったん壊れると元に戻らないのが最大の難点。有効な治療法はいまだにありません。

別の神経細胞に刺激を伝達する神経の突起を軸索といいます。100年前に、一度切れると二度と伸びないと報告され、長年信じられてきました。しかし2000年、神経の周囲で発現しているNogoというタンパク質が軸索の再生をブロックしている仕組みを、世界の三つのグループがほぼ同時期に発見し、謎の解明に向けて大きく状況が進展しました。同じ頃、1998年から2年間ドイツに留学していた私は、p75というタンパク質に着目していました。軸索を伸ばし、神経細胞の生存にプラスに働く神経成長因子という分子の受容体でありながら、神経の再生を阻害するNogoの受容体としても機能することを突き止めたのは、帰国後の2002年のこと。軸索の伸長と抑制、その相反する効果を併せ持つのは、常識的には理解しがたいですが、実験結果は明らかにその事実を示しています。

論文発表の当初はなかなか理解されず落胆しましたが、次第に各方面から問い合わせや激励の声が増え、勇気付けられました。その成果により、2005年には神経再生分野のアメリテック賞を日本人として初めて受賞しています。

夢にまで見た治療薬の実用化が見えてきた。

神経の再生を阻むメカニズムが2、3年のうちに一挙に明らかになったわけですが、そう簡単にことは進みません。再生を阻害するシグナルを抑制すれば回復が見込めると考えた私は、Nogoやp75をノックアウトしたマウスで実験を行いました。脊髄損傷の回復は見られませんでした。気を取り直して、「もっと強い因子があって、弱い因子をブロックした程度では効かないのではないか」と仮説を立て、新たに着目したのがRGMという因子です。当時ほとんど誰も気に留めていなかった物質ですが、脊髄損傷させたマウスにRGMをブロックする中和抗体を投与したところ、運動機能が改善。軸索を調べるとぐっと伸びていたのです。この路線なら治療薬の開発につながると直感して

研究を加速し、サルの実験でも同様の効果が確認できました。当初は背骨の中に投与する方法をとっていましたが、やがて静脈注射で高い効果が得られることが判明。人への治療法として普及しやすいというメリットも明らかとなりました。

2005年から、現・田辺三菱製薬と共同で治療薬の開発に取り組んでいます。2011年に薬剤が完成し、マウスやサルの実験を積み重ねた末の2019年、人に対する第Ⅰ相の臨床試験を開始。2021年からは第Ⅱ相の臨床試験に移行しました。これを超え、数年以内の実用化が見えてきます。つまり、脊髄損傷しても治せるようになるということです。しかもこの治療薬のコンセプトは「神経回路の修復」であり、あらゆる神経疾患でメカニズムは共通しますから、脊髄損傷以外にも使える可能性があり、実際にほかの疾患に対する臨床試験は始まっています。まさに新しい時代の到来を告げる薬といっていいでしょう。

原点を忘れずに、未来を見据える。

私のもう一つの大きな目標は、次代を担う人材の

育成です。現在、私の教室には40人ほどが在籍していますが、過去に在籍していた9人がPI（＝主任）として独立した研究室を運営しています。そういう人をもっと増やしていけるといいですね。独創的な研究を進めてもらうために、できるだけ私は口を出さないようにしています。好きなことをやってもらう環境を整えるのが私の仕事です。自分自身の道のりを振り返っても、ほかの人たちの考えにはそれほど影響されませんでした。重要だと思えることにまっすぐ進む。周りを意識し過ぎるとトレンドを追いかけてしまい、おそらくRGMに注目することもなかったでしょう。長いスパンでは険しい道だったとしても、一日単位では楽しい時間は結構あるものです。ネガティブなデータが出たらそれはそれで残念ではありますが、純粋に実験の過程を楽しんできたことが、長続した秘訣だと思います。神経系は解決されていない問題がたくさん残されていますので、それを一つひとつ解決していきたい。それは患者さんへの貢献であり、社会貢献です。原点は、学生の頃のボランティア経験かもしれませんね。やっている内容は多少違うとしても、どこかで今につながっています。

トレンドに振り回されず、自分の道を突き進もう。



COLUMN

実験結果はちゃんと再現できるか？



研究者の協力関係が成果を生む。

研究を進める上で大事なことは、研究者のコミュニティを形成することでした。Nogoが発見された際は、ライバル関係にある研究グループが互いに実験結果を認めず、誹謗し合う有様。「RGMではそういうことがあってはならない」とかなり早い段階で意識し、淡路島で開催したRGMの国際会議では、世界中からRGMの研究者たちを招いて親睦を深めました。そうやって良好な関係を築けば、こちらが論

文を発表した場合にも、快く再現実験を行ってもらえます。私は、治療法の開発につなげるために、実験が再現できることを徹底的に確認してきました。多面的に検証を繰り返して、効果や副作用を見定めていくわけです。そのためにも、同じ研究室の別の人が追試を行い、その後に別の研究室に依頼して、やはり追試をしてもらうプロセスは欠かせないのです。

BIOGRAPHY



阪大医学
研究

歴史秘話

第1回
「アクテムラ」の開発

100カ国以上に普及している
関節リウマチ薬
「アクテムラ」

開発したのは
免疫学者の岸本忠三だ

1958年
阪大医学部に入学

当時から彼は

暗記ばかりで
つまらない…

「なぜ」と問いかける
科学の精神に餓えていた

医学って
こんなもの？

そんなとき
自己免疫疾患の講義を受け
強く感銘を受ける

山村雄一先生との
出会いである

こんな世界が
あるのか！

こうして岸本は
免疫学を志す

阪大医学部卒業後
同病院でのインターンを経て
1965年
山村先生の第三内科に入局

当初は臨床と研究を両立したが…

やがて研究に専念する

高熱の患者さんを救いたい…
ならば研究に絞ろう！

※免疫細胞であるリンパ球が作る5種類の抗体のうちの一つ
最初の研究対象は アイジーエム IgM(※)
岸本はその構造を特定した

それは
桜の花びらのようであった

しばらくして岸本は
留学について悩んでいた

ノーベル賞を
とるような方の
研究室に
行きたいです！

それなら…

石坂くんを
訪ねなさい
とても立派な
研究をしているよ

こうして

1970年から4年間
米国ジョーンズ・ホプキンス大に留学
石坂公成先生の研究室に所属した

石坂先生は
アレルギーの原因物質 アイジーイー IgEを発見し
当時日本人で最もノーベル賞に近いと
言われていた

岸本が研究したのは
ある仮説の検証である

T細胞

因子

B細胞

抗体

リンパ球のT細胞が因子を出し
B細胞に作用して

抗体を作り出すというもの

T細胞の培養液をつくり
B細胞にかける

抗体ができるか
何度も検証を繰り返した

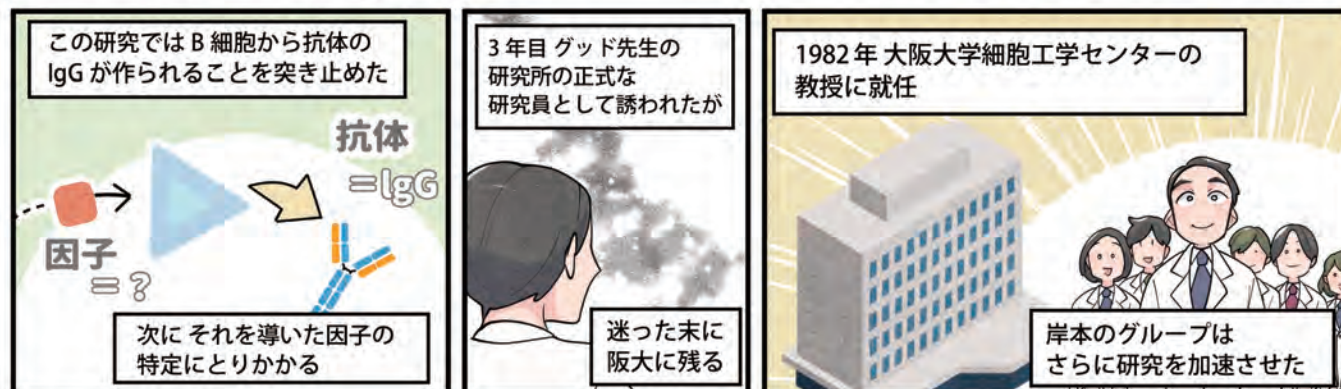
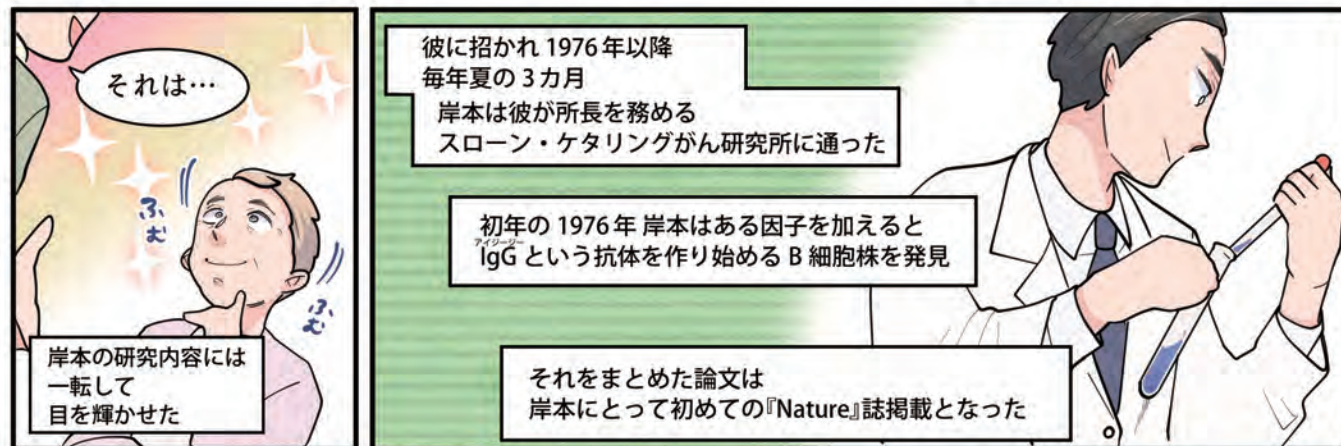
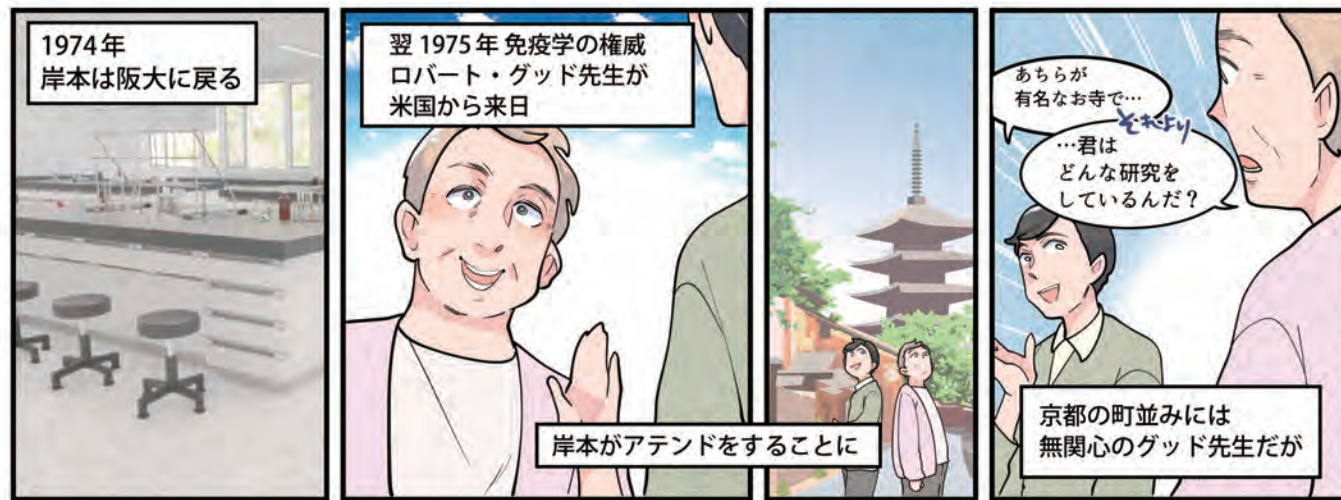
岸本と石坂先生は週末に
ディスカッションを重ねた

この体験から岸本は

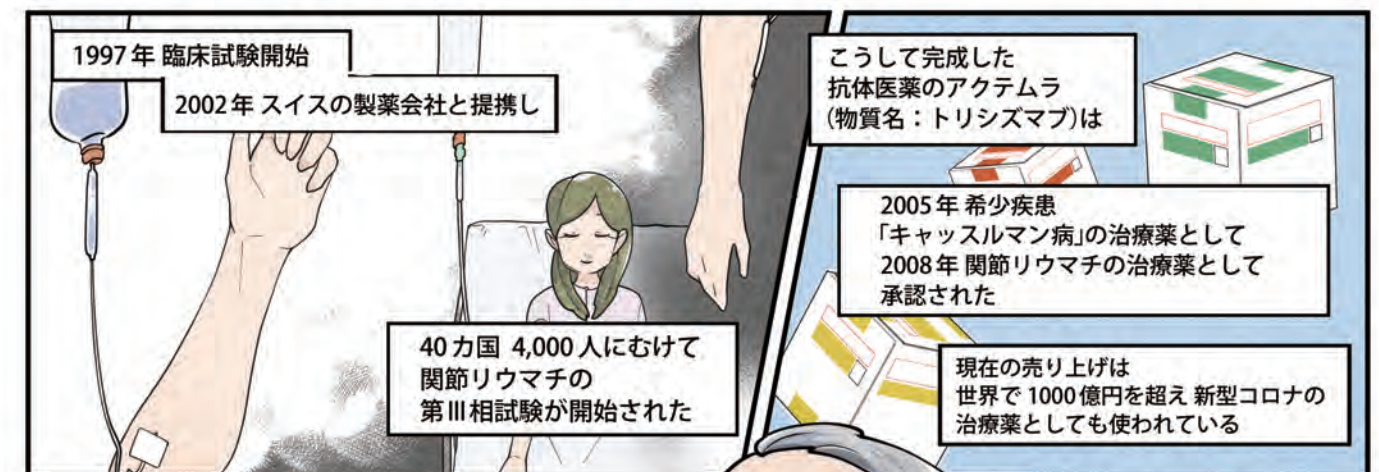
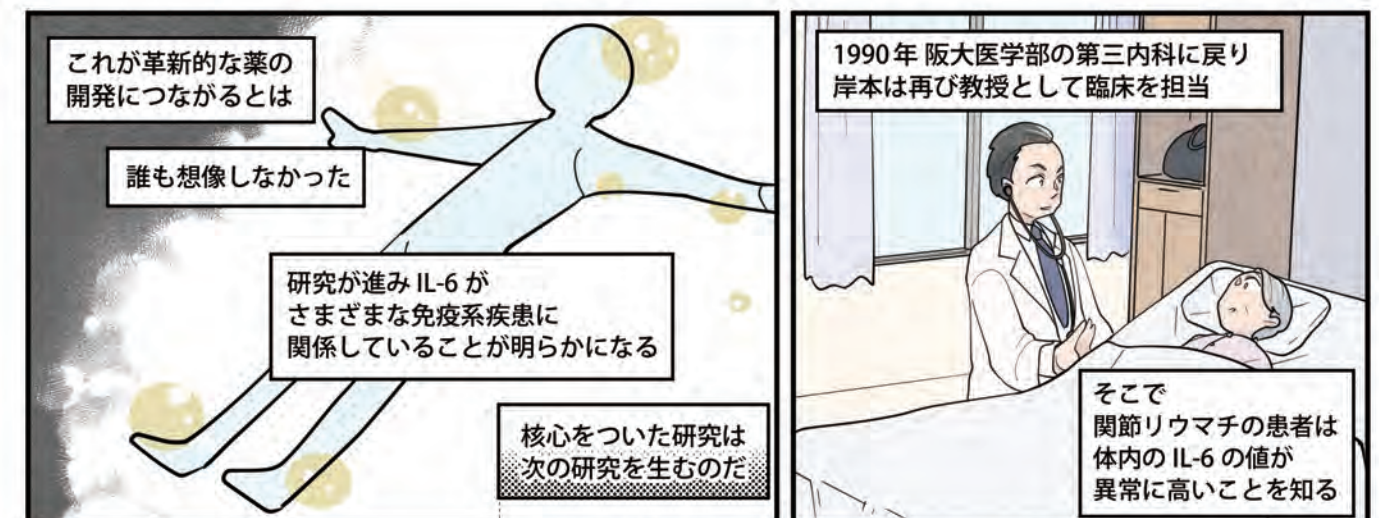
独創的なアイデアは
ディスカッションから生まれる！

という研究哲学を得た

そうして
仮説を立証できたとき
ふたりは喜びを分かち合った



しかし…1985 年 京都大学の本庶佑先生らが因子の一つ IL-4 の遺伝子を突き止めたという報が入る



医者の不養生 しゃべくり リレー【第5回】



黙々と一人でやれるスポーツが
手っ取り早くていい。



上田 啓次

大阪大学大学院医学系研究科
ウイルス学 教授

季節を感じられる
サイクリングでリフレッシュ。

ほぼ毎日、夜にランニングしています。大体7～10キロぐらい。かつてはもっと長い距離を走っていました。若い頃から運動が好きで、テニスやスキーにも興じましたが、忙しくなってくると、誰かを誘うのが次第に億劫になってきます。だったら、ジョギングや自転車みたいに個人で黙々とやれるのが手っ取り早くていいな、と。

2000年頃から土日に自転車、そのうちに週1でジョギングも始めました。2006年に赴任した浜松では、ジョギングはほぼ毎日。週末の自転車も継続しました。職場と宿舍が徒歩10分程度で、しかも単身赴任だったので、仕事が終わった後に気軽に組みめたのは大きかったと思います。

ハーフマラソンから始めてフルマラソンも経験しました。トレーニングのために冬場は1日25キロぐら

い走り込んだものです。自己ベストは3時間54分。かつてはタイムにもこだわっていましたが、今はマイペースに続けています。

自転車のレースは事故を恐れて参加してきませんでしたが、車体を分解して袋詰めにして、電車で移動した先でサイクリングを楽しんできました。琵琶湖や天橋立はとても気持ち良かったです。季節を感じられますし、上り坂で自分の体力を定点観測できるのもいい。最近、豊中から箕面方面に北上し、勝尾寺を過ぎて妙見山まで行って戻ってくるコースがお気に入りです。アップダウンがあってトレーニングとしても最適ですが、勝尾寺の坂道では電動アシスト自転車のお年寄りに抜かされました（笑）。いずれにせよ、運動すること自体がリフレッシュになっているのは確かです。体育会系なんでしょうね。

最新の知見から

医学的、統計学的に最も長寿につながるスポーツはテニスだとされています。瞬発力と持久力、どちらも鍛えられ、コミュニケーション力も求められるからです。私も経験者ですが、めっきりご無沙汰なので、ボールを打つのはもう難しいかもしれません。球技は練習していないとすぐに感覚が鈍りますから。コミュニケーション力は仕事で鍛えることにします。

Regular Routine



起床時間は平日も週末も変わらず朝5時。
朝食は抜いて1日2食。この生活リズム
が自分には合っているみたいです。

臨床や研究の最前線に立ち、多忙な日々を送るドクターは、どのように自らの健康をキープしているのでしょうか。

最新の知見を取り入れたり、ひたすら趣味を究めたり……そのスタイルはさまざまです。「医者の不養生」を覆す「元気の素」をご紹介します。

体力あってこそ、
趣味も仕事も楽しめる。



奥山 宏臣

大阪大学大学院医学系研究科
小児成育外科学 教授



同級生たちとのゴルフは、
気楽だけど真剣勝負。

学生時代と比べると、体重が10キロ以上増えてしまったので、ここ1、2年は朝食を控えめにしています。学会出張の際は、夜に会食が多く、つつい食べ過ぎてしまうため、朝は抜くことにしました。それ以外の日でもサラダとヨーグルト程度でパンは食べないようにしています。炭水化物を控える代わりに、昼食で不足しがちな野菜を意識的にとるわけですね。この習慣を続けたところ、3、4キロのダイエットに成功しました。

学生時代は登山に熱中。今は阪大山岳部の顧問として、年に3回引率する程度ですが、登山は基礎体力がないと楽しめないの、週末はランニングや筋トレで体力維持に努めています。外科系の先生方は、やはり体力勝負のところがあって、マラソンをやっ

ている方も多いですね。私の専門の小児外科では、手術の平均時間は2時間で、4、5時間に及ぶこともあります。これでも短い方です。手術は今も全然苦ではありません。診察を含めて、小児外科医の仕事にやりがいを感じていることも、心身の健康にプラスに働いているような気がします。

今はゴルフにはまっています。若い頃からわりとやっていましたが、60歳を過ぎ、高校の同級生たちが軒並み定年退職を迎え、時間に余裕があるものだから頻りに誘ってくれるようになりました。彼らとは利害関係がなく、仕事の話もしなくていいから、とても気楽。といってもスコアでは負けたくないからけっこう本気ですよ。「奥山くん、今日は調子悪いねえ」と挑発されて「なにくそ」と（笑）。そんなやりとりも、張り合いにつながって楽しいものです。

Reading Books



本が好きで、直木賞の作品をチェックするのが楽しい。最近はYouTubeを観る時間が増えて、読書量は減りましたけどね。

最新の知見から

いわゆる絶食＝ファステイングが注目されています。次の食事まで16時間の間隔を空けると、オートファジー（細胞の浄化作用）が活性化されて、アンチエイジングにつながるという論文が、数年前に著名なジャーナルに掲載されました。1日3食にこだわるのではなく、「空腹になったら食べる」というぐらいが、人間にとって本来は自然なのでしょう。

医療の フロントラインを語る 5つのキーワード

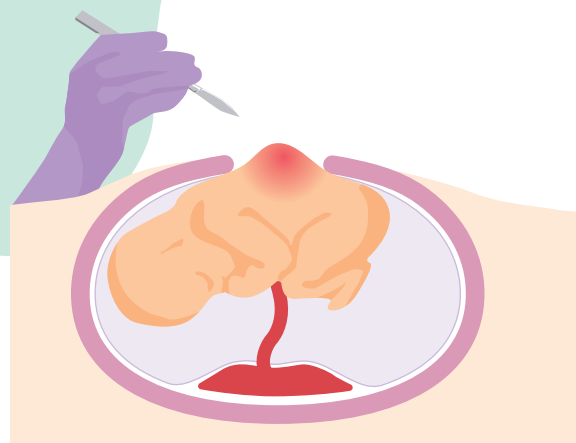
5 keywords
representing
the medical
frontline

さまざまな医療分野において
めざましい業績を積み重ねてきた大阪大学大学院医学系研究科。
ここでは5つのキーワードから、最先端の研究にフォーカス。
進化し続ける医療の最前線に迫ります。

KEYWORD

NO. 1

胎児手術



母体を全身麻酔下で開腹し、露出させた子宮を切開して、胎児の脊髄
髄膜瘤を閉鎖。その胎児を子宮内に戻して妊娠を継続させました。

生まれる前に 手術で治す。

大阪大学医学部附属病院胎児診断治療センター
の遠藤誠之副センター長らのグループは、妊娠中
に脊髄髄膜瘤と診断された胎児に対して、母親の
お腹にいる段階で神経の手術を行い、症状の改善
に成功しました。先天性の難病である脊髄髄膜瘤
は、妊娠中に神経障害が進行することが知られて
おり、生まれた後の治療では神経機能を改善させ
ることはできません。脊髄髄膜瘤の胎児手術は米
国で開発され、海外では治療の選択肢として普及
しつつありますが、技術的に難しく、かつ高度な
周術期管理を要するため、国内では初めての実施
になりました。今後、治療の有力な選択肢の一つ
にしていくためには、出生前検査において妊娠早
期での診断率を高めていく必要もあります。

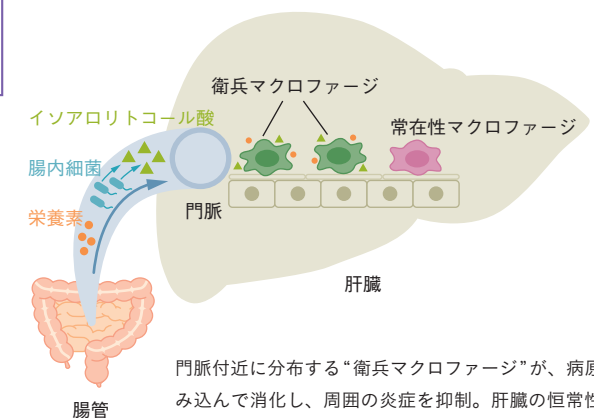
敵の侵入を防ぐ 肝臓の門番。

肝臓には、腸管で吸収された栄養素以外にも、腸
内細菌やその関連物質が門脈という血管を通じて
流入しています。このことにより肝臓が炎症しな
いよう、通常は免疫が制御されていますが、その
メカニズムはよく分かっていませんでした。宮本
佑特任助教、石井優教授（免疫細胞生物学）らの
研究グループは、肝臓の入り口付近に分布する一
部の常在性マクロファージが、腸管経由で入り込
む物質から肝臓をガードしていることを発見。そ
のような“衛兵マクロファージ”は、一部の腸内細
菌が産生するイソアロリトコール酸によって誘導
されていました。将来的には、衛兵マクロファ
ージを人為的に増やして、慢性肝炎等の予防や治療
につなげることも期待されています。

肝臓の炎症

KEYWORD

NO. 2

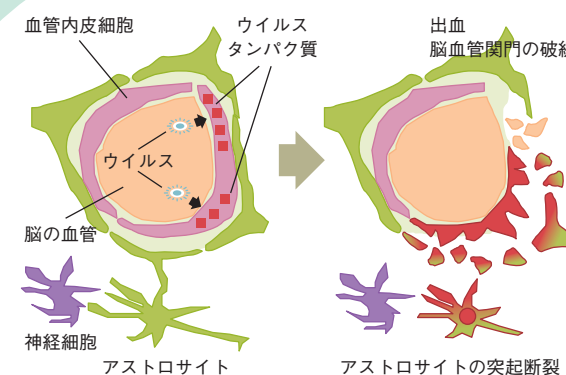


門脈付近に分布する“衛兵マクロファージ”が、病原体を飲
み込んで消化し、周囲の炎症を抑制。肝臓の恒常性を維持
します。

KEYWORD

NO. 3

インフルエンザ脳症



ウイルスが血管内皮細胞に感染して、ウイルスタンパク質を産
生。細胞と血液脳関門の破綻が起こり、脳浮腫を引き起こします。

根治の鍵は、 ウイルスタンパク質。

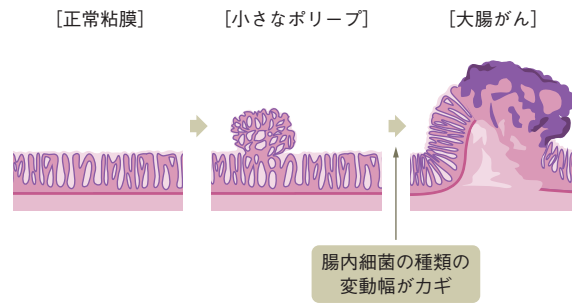
インフルエンザ脳症の難しさは、重症化しても患
者の脳からはウイルスがほとんど検出されず、炎
症も認められないところにあります。木村志保子
特任助教、上田啓次教授（ウイルス学）らの研究
グループは、インフルエンザウイルスが脳の血管
内皮細胞へ直接感染し、そこで産生されたウイル
スタンパク質の蓄積により発症することを突き止
めました。脳症モデル動物でウイルス感染から脳
浮腫に至るプロセスを探ったところ、脳内では生
きたウイルスはほとんど増えず、ウイルスタンパ
ク質が大量に増殖していたのです。その産生を抑
制すると症状が緩和しました。現時点では根治療
法の存在しないインフルエンザ脳症について、予
防・治療の可能性が広がる発見といえるでしょう。

腸内環境を改善して がん予防。

大腸のポリープががんになるには、約10～20年を要することが知られており、がん化を促す要因を調べるのにも長い年月が必要です。家族性大腸腺腫症（FAP）は大腸にポリープが100個以上できる遺伝性の希少疾患ですが、短期間でがん化することが多いため、腸内環境の観察に適しています。谷内田真一教授（がんゲノム情報学）らの研究グループは、FAP患者の腸内環境を経時的に観察し、腸内細菌の種類に大きな変動がある際にがんが引き起こされることを発見しました。この事実は、FAP患者に限らず広く一般の人にも当てはまると考えられます。大腸がんの原因となる細菌を特定し、腸内環境を改善させることは、予防への大切な一歩となるはずです。

ポリープ

KEYWORD
NO. 4



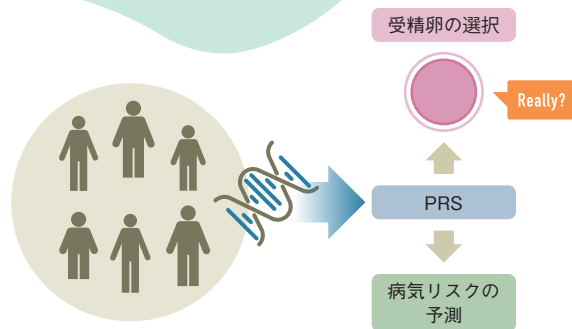
大腸がんになるには長い年月がかかります。だからこそ、日頃の健診で兆候を早期に発見し、予防や治療につなげることが重要です。

疾患リスク予測の 問題点を探る。

個人のゲノム配列を解読し、集計したポリジェニック・リスク・スコア（PRS）で疾患リスクの予測が可能になっています。個別化治療への応用がさかんに研究されていますが、医療現場での実用化には至っていません。一方、海外では複数の体外受精卵の胚をPRSで評価し、子宮に移植するものを選ぶサービスが提供され、実際に子ども生まれています。難波真一助教、岡田随象教授（遺伝統計学）らの研究グループはバイオバンクの公開データを用いて、このサービスの精度を検証。計算手法を変えることによって胚の順位が大きく変わってしまうことが明らかになり、信頼性への疑問が浮上しました。今後、社会としてどこまで許容すべきか、技術的・倫理的観点からの議論が望まれます。

ポリジェニック・リスク・スコア（PRS）

KEYWORD
NO. 5



研究チームは、同じ計算手法で疾患リスク予測を繰り返すだけで胚の順位が変わることも突き止め、このサービスの問題点を指摘しています。

私の

留学体験記

研究者にとって、留学はかけがえない体験。若き日の思い出を語っていただきました。



加藤 和人

大阪大学大学院医学系研究科
医の倫理と公共政策学 教授

留学先：

イギリス
ケンブリッジ大学

組織のしがらみ抜きに、世界中とつながれる。
それも研究者の特権です。

Scene #1



▲ 手前の一番右が師のジョン・ガードン博士、その左が私。研究室では毎日2回ティータイムがありました。ビスケットとミルクティーで雑談を交わしたのもいい思い出。

▼ 日本において医療経済学の領域を確立したおじの西村周三が訪ねてきてくれました。向こうに見えるのはキャンパス近くの「ため息の橋」。

Scene #2



サイエンスとは、互いに問いかけ合うこと。

1990年の1年間、イギリスのケンブリッジ大学動物学教室に在籍。翌年から同大学に新設されたがん・発生生物学研究所（現・ガードン研究所）に移り3年間を過ごしました。師はジョン・ガードン博士。1960年代に世界で初めてカエルの体細胞の核を卵に移植してクローンをつくった方です。ES細胞やiPS細胞につながる功績により、2012年にノーベル賞を受賞しています。当時のガードン研究室は、細胞分化の研究に力を入れていました。私が調べたのはカエルの筋肉。同じような段階にある細胞が集まっていると分化が進

み、バラバラだとうまくいかない「コミュニティ効果」がテーマでした。強く印象に残っているのは「君はどんな研究をしたいのか？」と問いかけ合う文化。答えるとすぐ次の質問が飛んでくる。そういう会話やディスカッションこそがサイエンスなのだと実感したものです。「物事はシンプルに」ということも学びました。どんな複雑なテーマでも3つに整理できるはず。それがガードン先生の教えでした。アカデミアの人間は、組織のしがらみ抜きに世界中の人たちとつながれます。留学には、専門の知識や技術を身に付ける以上の価値があるのです。



貴島 晴彦
大阪大学大学院医学系研究科
脳神経外科学教授

最初はピンと来なくても、
辛抱して読み進めれば面白くなる。

帯木蓬生の小説『逃亡』の主人公は、香港に赴任していた憲兵隊の男です。第二次大戦が終わったとたんに体制がガラッと変わって身の危険を感じ、命からがら帰国を果たしますが、日本でも戦犯として当局から追われることに。いわゆる「逃亡もの」は好きですが、犯罪者が顔を整形して場末のスナックに潜んで暮らすみたいなストーリーだと、いかんせん重みはありません。でもこの『逃亡』は違います。主人公は、戦争の加害者なのか被害者なのか。戦争を見る目が変わりますし、個人が時代に翻弄される様はとても考えさせられます。

同じ作家の『蠅の帝国』も戦争に関する作品です。日本の医師たちが戦中と戦後、さまざまな現場に赴き、過酷な状況下で医療活動にあたる姿を描きます。原爆投下直後の広島の話はタイトルの通り、遺体にウジ虫が湧いてハエがたかっている様子がとても生々しい。帯木は精神科医でもあり、本作では医師ならではの視点が窺えるのも面白いです。

よく読書するようになったのは医学部生の頃から。フランス留学時は日本語の活字に飢えていたので、留学仲間たちと回し読みしたものです。今みたいにネットで簡単に読めませんからね。最初はあまりピンと来なくても、少し辛抱して読み進めれば面白くなるのが小説の醍醐味です。といつつ、読みかけで終わっている本も結構ありますがあまり気にしません。数冊を同時並行で読むことも。それぐらい自由なスタイルでいいと思いますよ。

Kishima's Pick

帯木蓬生『逃亡』
(新潮文庫刊)



Extra Pick

山崎豊子『暖簾』
(新潮文庫刊)

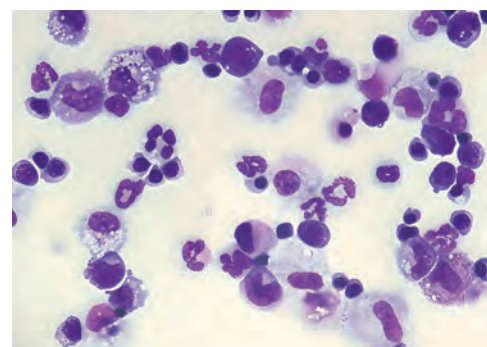


阪大の外科医だった父は、大阪の国立大学医学部を舞台とした『白い巨塔』のサイン本を持っていました。取材に協力したのかも。山崎豊子は初期の『暖簾』『花のれん』も分かりやすく好きです。



DOEFF (ドゥーフ) とは

大阪大学医学部の精神的源流となった適塾で、かつて塾生たちに親しまれた蘭和辞典の通称です。その名を冠した本媒体では、医学に携わる多様な研究者の姿や視点、ほかにもさまざまな角度からアプローチされる研究など、大阪大学大学院医学系研究科の魅力をみなさまにお伝えします。



カバー紹介

「マウスの ES 細胞から作製した血液細胞」

研究グループが独自に作製したマウスの変異胚性幹細胞 (ES 細胞) を用いて、造血に関わる遺伝子を探索したところ、Ahd 遺伝子を持たない変異 ES 細胞株では、血液細胞が産生されないことを発見しました。

(提供：血液・腫瘍内科学 中井りつこ 特任助教〈研究当時〉、横田 貴史 招へい教授〈研究当時〉、微生物病研究所 竹田潤二 招へい教授〈研究当時〉)



大阪大学 大学院医学系研究科

大阪大学大学院医学系研究科は、生命科学、特にヒト生命現象を解明する研究に挑戦し続けています。大阪大学医学部附属病院と密接に連携しながら、基礎的な研究の積み重ねを病気の診断や治療に発展させる「トランスレーショナル研究」にも注力。すでに多くの成果が、臨床に応用されています。本研究科で得られた基礎研究の成果を、今後もますます社会還元することで、世界の人々の健康と福祉に貢献いたします。

発行元

大阪大学 大学院医学系研究科
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
TEL 06-6879-5111
<https://www.med.osaka-u.ac.jp/>

制作スタッフ

発行：大阪大学 大学院医学系研究科
企画・制作：大阪大学 大学院医学系研究科
(史料室 野口 悦、島田昌一)
協力：大阪大学 大学院医学系研究科 各講座
執筆・編集：株式会社フリッジ (立古和智、渡辺信太郎)
大阪大学 大学院医学系研究科 (史料室 野口 悦)
写真：杉谷昌彦 (P6-17、P27-28)
アートディレクション/デザイン：株式会社フリッジ (立古尚子)
イラスト：山本花南 (P4-13、P16)、中尾 悠 (P22-23)、
青木 淳 (P24-26)
印刷・製本：株式会社 八紘美術

発行日：2024 年 12 月 1 日