

## 日本小児感染症学会若手会員研修会第6回瀬戸内セミナー

## リサーチマインドの育み方

塚原 宏 一\*

## はじめに

小児科を含めた臨床診療科の仕事は知的作業であり、リサーチマインドが必要である。しかし、リサーチマインドあるいは physician scientist を文章で表すことは難しい。今回、瀬戸内での若手会員研修会（2015年9月）での発表に基づいて、リサーチマインドの意義、育み方について私見を記述する。

筆者（1961年生まれ）の子ども時代は、Steven Paul “Steve” Jobs流の自己実現やJane Marple流のセレンディピティは日常生活のなかで学べたが、情報過多の現在はその機会も少ない。そのあたりにも触れる。本稿は実体験にしばられる内容

にならざるを得ず、そのため内容に偏りがあることをご容赦いただきたい。

## I. すばらしい臨床医（小児科医）になるために

図1は、臨床医そして小児科医のあり方を示す日本小児科学会発行の「ようこそ小児科へ」、 「Oslerの3原則」より引用した。上の①～③は、患者を目の前にした医師の行動目標を示したものである。

小児科医としてどう準備して対応するべきか。下の①広い基礎知識と深い専門知識をもつ、②丁寧な診察、正確な診断、最適な治療を行う、③（治らなくても）あきらめずに、その成育を見守る、がわれわれの態度であろう。このようなふと

子どもの笑顔を守る総合医を目指して  
（公益社団法人 日本小児科学会）

Oslerの3原則を念頭に置いて…

患者さんを目の前にして

- ① 患者さんは何が困って来られたのか？
- ② それに対して何ができるのか？
- ③ 患者さんのこれからの人生はどうなるのか？

小児の臨床医として…

ふとこの深い小児科医でありたい…  
患者さんにとっても、臨床医のリサーチマインドは最大の味方になるでしょう

小さな患者さんを目の前にして

- ① 広い基礎知識と深い専門知識をもちたい
- ② 丁寧な診察、正確な診断、最適な治療を行いたい
- ③ （治らなくても）あきらめずに、その成育を見守りたい

これが研究の原点です

図1 すばらしい臨床医（小児科医）になるための行動目標

日本小児科学会発行の「ようこそ小児科へ」、 「Oslerの3原則」に基づいた。

\* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学

ころの深さをもつための最善の方策がリサーチマインドの蓄積であり、そのことが医学研究の駆動力になっていると、筆者は考えている。

図2にあるように、小児科は多彩な領域を含み、患者は出生前から次世代まで広く、身体だけでなく心にも気遣い、社会、保健とも深くかかわる。さらに、小児科は命にかかわる多くの疾患に対処する診療科である。自身が診察した患者をずっとみたい、専門施設と連携しながら間接的でもみたい、あるいは、専門家として紹介された重症患者をみたいという意欲が満ちた診療科でもある。

一方、全疾患の背景にある生物学、化学、物理

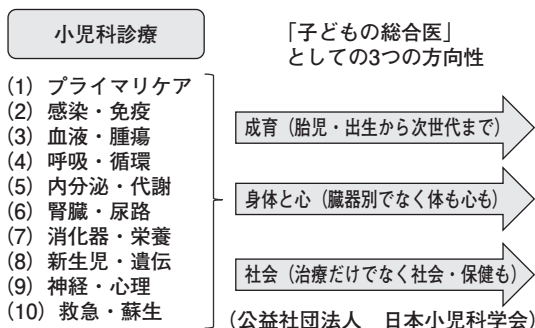


図2 「子どもの総合医」について

小児科診療の多様性、「子どもの総合医」としての3つの方向性を示した。

学などのサイエンスの基本原則は20ほどしかなく、それらを体得すれば、対象が多様多様であっても何とか適切に対応できるものである。それは各人の知的努力の蓄積のうえに得られる。

筆者の主たる研究領域は「血管内皮学」である<sup>1)</sup>。図3は、リサーチマインドの蓄積、得られた研究成果の応用、筆者の場合、血管内皮機能保持のための介入が患者のQOL改善につながることを示したものである。先天感染、多種の重症疾患（心疾患、小児癌、超早産児など）に罹患すると内皮機能低下は健常者よりも進展すること、しかし介入によって内皮障害の発症を抑止したり、その進行を遅くしたりできることが示されている。同じ対処法が原疾患の種類を超えて有効であること、リサーチマインドの蓄積に基づいた理性的対処により先天感染（麻疹、サイトメガロウイルス、トキソプラズマウイルスなど）を防げれば、（当然ながら）合併症が起らないことにも注目したい。

II. リサーチマインドを深めるための方策

図4は、研究にはいろいろな種類や方法があることを示している。臨床医学 vs. 基礎医学といった単純な図式を超えて、その重なりとして橋渡し研究がある（bed to bench, bench to bed と表現

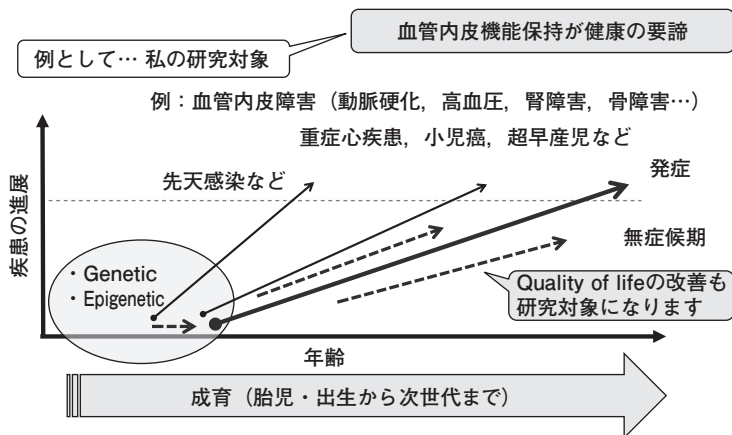


図3 リサーチマインドの蓄積、得られた研究成果の応用

患者の血管内皮障害（潜在的な場合も含む）に対して、血管内皮機能保持のための治療介入を行うことが患者のQOL改善（点線矢印）につながることを示した。太い実線矢印は、加齢に伴う（生理的といつてよい）血管内皮障害である。

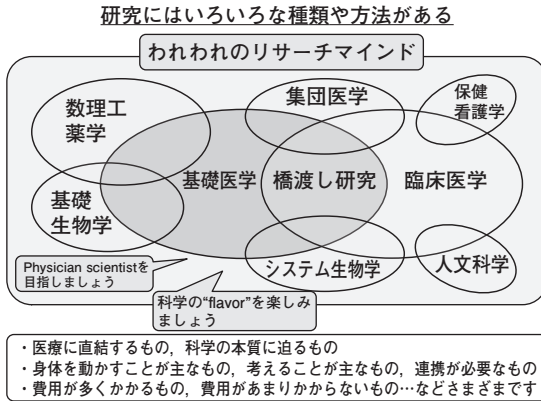


図 4 研究の種類と方法

研究の種類と方法が多様多様であることを示した。科学の楽しさも一緒に経験したいが、ここでは人生を香りたさせるという意味で“flavor”と表現した。

される)。臨床医学は保健看護学、人文科学と、基礎医学は数理工薬学、基礎生物学とかかわる。筆者は、臨床医学、基礎医学、橋渡し研究に加えて数理工薬学の領域にも研究対象を広げている<sup>2,3)</sup>。Interdisciplinary research (諸学連携研究)は21世紀の医学研究の大きな柱になると考えられる。

① 医療に直結するもの、科学の本質に迫るもの、② 身体を動かすことが主なもの、考えることが主なもの、連携が必要なもの、③ 費用が多にかかるもの、費用があまりかからないものといった、それぞれの研究者の事情に応じた分類も可能である。「研究」といっても多様であることが理解できる。若手 physician scientist は自身の特性、環境、資金に見合った方法を選択して、まずは研究を始めることが肝要である。とりわけ、当初の研究テーマについては深く考えず、自身の感性や指導者の雰囲気、実績に基づいて決めればよいと、筆者は考えている。

### III. リサーチマインドの表出とそれへの評価

筆者は、1992～1994年までニューヨーク州立大学内科(腎臓・高血圧部門)に研究留学していた。そのときのボスに、「I know whether your country is located. This is it.」と北方四島を指差されたことがある。欧米では日本の文化は広く知られているが、その場所は(もちろん言語も)あまり

### いろいろな社会的(数値的)成果がある

<英語論文に関して>

- ・その研究での貢献⇒著者リストではfirst, correspondent, lastが重要
- ・その時点での科学的重要性⇒“Impact factor”一野球でいえば「得点」
- ・それ以降への科学的影響⇒“Citation index”一野球でいえば「打点」

「研究者」の点数として累積され、評価されます

<論文の周辺に関して>

- ・研究資金準備⇒“競争的研究費”の獲得が重要
- ・若手研究者(医学博士)の指導⇒若手にfirst authorになつてもらおう
- ・その研究領域での学問的位置⇒総説、著書での編集や執筆の担当

「指導者」の点数として累積され、評価されます

図 5 研究成果に対する外部評価

数値を用いた客観的評価は重要である。「研究指導医」という立場があることを示した。

知られていない。多くの患者のためにも、研究成果は世界で共有されるべきである。リサーチマインドの表出が英語のほうが適切である理由の一つである。

図5は、研究成果に対する外部評価を示したものである。その研究で中心的な役割を担った者は、論文の著者としてfirst, second (またはcorrespondent)あるいはlastの位置にくる。そのような位置に名前が入った論文はimpact factor, citation indexとともに、その研究者の客観的評価の対象になる。

筆者は、臨床で専門医の次に指導医があるように、小児科研究でも実績を積みあげて医学博士を取得した後に「研究指導医」があると考えている。アメリカのPI (principal investigator)に相当する。積極的に研究資金を獲得し、若手の研究の指導を行い、自身は原著よりも総説、著書(英語を用いて)を執筆する立場である。

### IV. 研究専門医から研究指導医へ

図6で、自身の経験を例にしながら説明する。筆者は、医師2年目、3年目(総合病院)、8年目、9年目(アメリカ留学)を除いて、日本の大学病院で勤務していた。リサーチマインドを涵養する

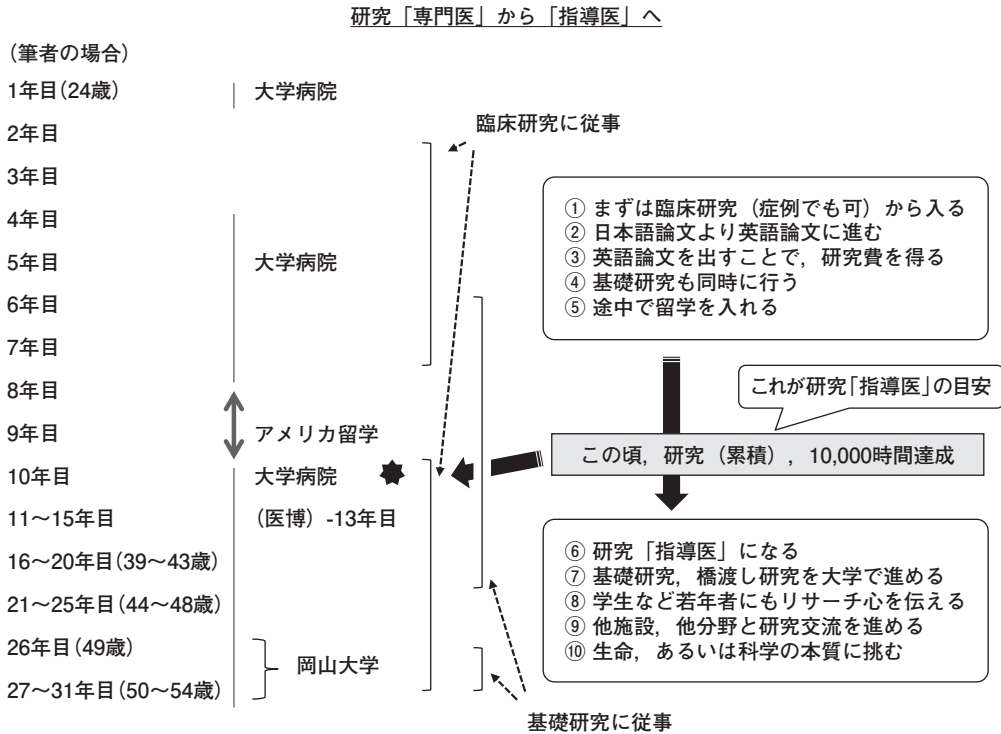


図 6 リサーチマインドと研究履歴

筆者の場合を示した。ここでも、「研究指導医」という立場があることを示した。

うえでとても恵まれた環境であった。

臨床研究より始めて、右の①~⑤のように進めた。基礎研究も並行させた。臨床、基礎の双方を経験すれば、リサーチマインドは1+1が2でなく2<sup>2</sup>(=4)になり2<sup>3</sup>(=8)になる。留学より戻った医師10年目に研究時間(累積)が、およそ10,000時間に達した。10,000時間は世界レベルのエキスパート(音楽家、スポーツ選手、小説家、チェス名人など)を目指すのに必要なトレーニング時間で、魔法の数字とされる<sup>4)</sup>。10,000時間を達成するには、継続した向上心、忍耐力、幸運な環境のすべてが必要である。

研究留学は、日本ではあまり研究時間をかせげない小児科医にとって、リサーチマインドを涵養するうえで貴重である(1日8時間は研究に費やすことができる)。この魔法の数字を達成することで、研究指導医にステップアップし、研究は⑥~⑩に進むと考えられる。

### V. 筆者の留学時からの研究対象

留学時から(1992年~)の主たる研究対象は、血管内皮機能、とりわけ内皮由来弛緩因子の代表である一酸化窒素(nitric oxide:NO)である。少し説明する。NOは1992年に“Molecule of the Year”(雑誌Science)、1997年にノーベル賞(生理学・医学賞)の称号を与えられた。その後、血管生物学がNOを中心として急速に発展した。その成果は、とりわけ循環薬理の方面で臨床医学に生かされている<sup>2)</sup>。

NOの生体作用は難しい。図7に示すように、NOの作用で窒素(N)が主体的な場合をN反応、酸素(O)が主体的な場合をO反応と分別すると、この変幻自在分子の働きも理解しやすい。N反応の極がアミノ酸・蛋白質・ヌクレオシド合成にかかわる窒素、O反応の極が糖・脂質代謝、ATP合成にかかわる酸素である。図8のように、現在、NO吸入は肺血管抵抗を下げる局所特効薬として

用いられている<sup>5,6)</sup>。

研究対象の分子が pleiomorphic (多面的) であるためか、研究領域もそのように展開した。その後、酸化ストレス、生体応答、代謝制御の方面にもリサーチマインドを発展させた。図9では、重症インフルエンザ脳症治療（岡山大学病院での集学治療）の開発に、その研究成果が応用されていることが示されている。

あまり開拓されていない領域でリサーチマイン

ドを発揮させれば、予想外に大きな成果が得られることがある。機会があれば、思いきって研究留学すればリサーチマインドも豊かになり、独創性の高い成果が得られることがある。そのあたりのハングリーさは、今こそ必要と思われる。

VI. 研究におけるセレンディピティ

医学論文の題名にセレンディピティ (serendipity) をみた最初は、小泉晶一先生（金沢大学 前小児科教授）の“Human heme oxygenase-1 deficiency : a lesson on serendipity in the discovery of the novel disease. *Pediatr Int*, 2007”であった<sup>7)</sup>。谷内江昭宏先生（金沢大学小児科教授）らの human heme oxygenase-1 deficiency の世界で最初の報告<sup>8)</sup>を考察されていた。重要な発見は、個人と組織のリサーチマインドの絶え間ない蓄積のうえになされる。そのなかで、病態生理の推理（研究勘）も高精度になってくる。筆者はそのように受けとった。

福井大学時代の筆者らの可逆性脳梁膨大部病変（MR 拡散強調画像）の世界で1番目、2番目、3番目の報告<sup>9~11)</sup>も、10年以上小児放射線関連の研究を放射線部と共同で続けていたこと（密に情報交換できる）、患者の鎮静をほとんどすべて自身が行っていたこと（感性が鋭くなる）、その病変が単純で美しいこと（左右対称）に注目したこと（生

Systems biologyにおける窒素酸化物

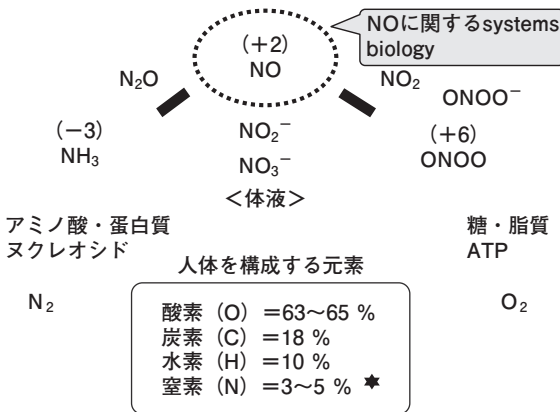


図7 一酸化窒素 (NO) の生体作用

窒素と酸素の結合の多面性（あるいは窒素原子の酸化数）が、生体作用の多面性につながることを示した。（文献2, 3）より引用）

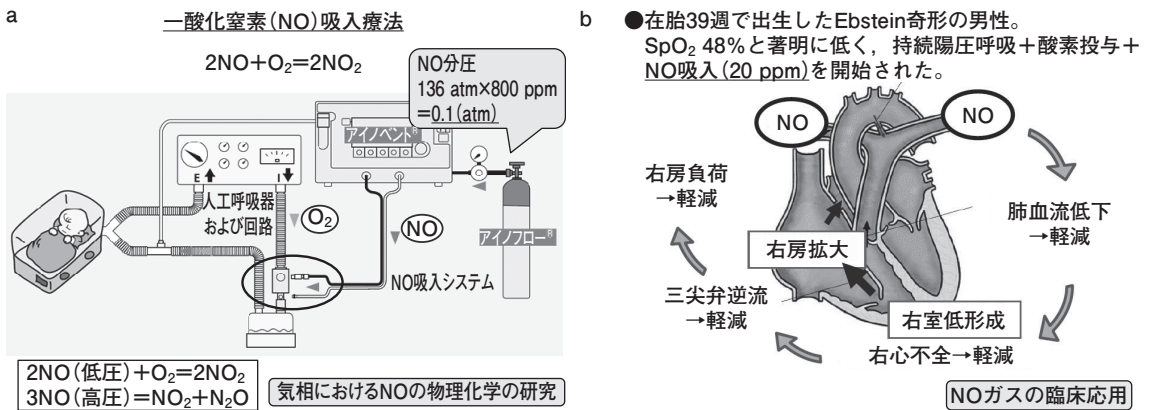


図8 一酸化窒素 (NO) 吸入療法

- a : NO 吸入療法のセッティング（エアウォーター社の許可を得て掲載）と NO ガスの物理化学研究。筆者らは、低圧 NO の酸化反応、高圧 NO の不均化反応の反応速度式などを導いた。（文献5, 6）より引用）
- b : NO 吸入療法の実際。岡山大学病院において多くの患者を診療している先天性心疾患を例にあげた。

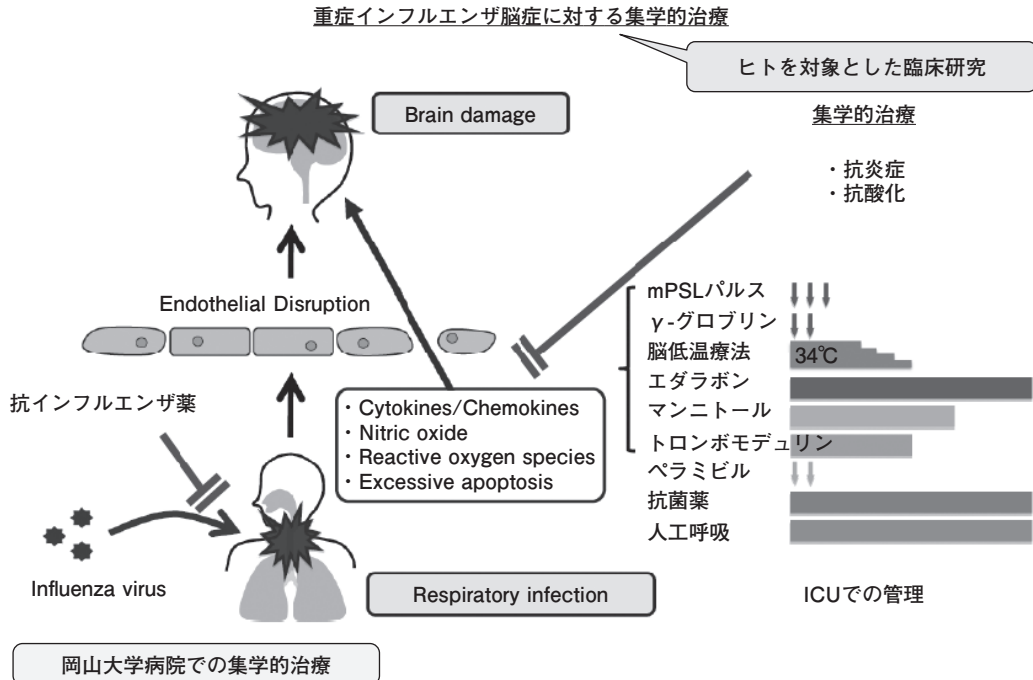


図 9 重症インフルエンザ脳症に対する集学的治療

岡山大学病院での治療方略を示した。NO，酸化ストレス，生体応答，代謝制御などの研究成果が結集されている。(文献1)より引用)

理的に本質的なことが多い)などが関与したと思われる。

図10は、当時、小児科の同僚であった土田晋也先生の研究実績の一つである<sup>12)</sup>。薬理実験のバッファー作製時にpH調整を間違えたが、あえて、そのまま実験を続けた。酸性よりの環境(pH=7.0)でNOの血管拡張作用が増すという発見であった。

「セレンディピティ」は、日本人ノーベル賞受賞者や細菌の狩人たちの大発見にルーチンに関与している(表1)<sup>13,14)</sup>。表には記載しなかったが、Koch(1905年、「結核に関する研究」と同じくノーベル賞を受賞したEmil Adolf von Behring(1901年、「ジフテリア血清療法の研究」)、Paul Ehrlich[1908年、「免疫に関する研究」;化学療法(chemotherapy)という用語、特効薬(magic bullet)という概念を初めて用いた]、Alexander Fleming(1945年、「ペニシリンの発見と種々の伝染病に対するその治療効果の発見」とともに、日

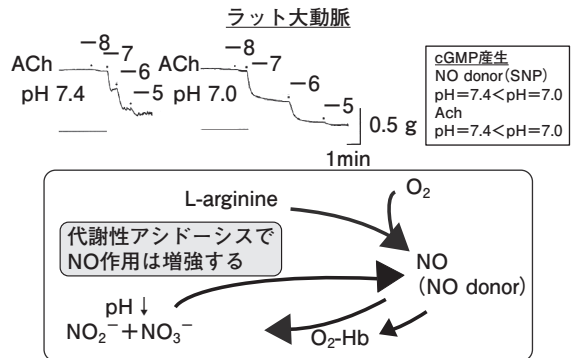


図 10 代謝性アシドーシスにおけるNOの血管拡張作用の増強

組織の血流障害，低酸素障害などに対する防御機転とも考えられる。AChはアセチルコリンであり，cGMPはNOの平滑筋弛緩作用におけるセカンドメッセンジャーである。(文献12)より引用)

本の北里柴三郎(破傷風菌の純粋培養，破傷風の血清治療など)，志賀潔(赤痢菌の発見)，秦佐八郎(ペストの研究，サルバルサンの開発；岡山大

表 1 科学者と「セレンディピティ」

日本人ノーベル賞（自然科学分野）受賞者のセレンディピティ	
・ <u>白川英樹先生</u> （2000年化学賞「導電性高分子の発見と発展」） ツィグラー・ナツタ触媒を通常の1,000倍濃度で使ったことが、電気を通すプラスチックの発明につながった。	
・ <u>田中耕一先生</u> （2002年化学賞「生体高分子の同定および構造解析のための手法の開発」） コバルト微粒子を溶かすときにアセトンの代わりにグリセリンを混ぜたことが、不可能と思われていた高分子のピークの観測につながった。	
感染症と戦った偉大な科学者のセレンディピティ	
・ <u>Edward Jenner</u> （イギリス1749～1823；江戸時代後期「牛痘で天然痘を予防できる」） 乳しぼりの女性は天然痘にかからないという農村のうわさ話がひらめきにつながった（「ワクチン」はラテン語のメス牛を意味する「ヴァッカ」がもとになっている）。	
・ <u>Louis Pasteur</u> （フランス1822～1895；明治時代初期「生物は自然に発生しない」「世界初の弱毒生ワクチンの開発」） ワインの酸敗が微生物（乳酸菌）によること、古いニワトリコレラ菌の培養液を注射されたニワトリは次の猛毒菌の注射に耐えることをみつけたことがひらめきにつながった（その後、炭疽病、狂犬病のワクチンも開発した）。	
・ <u>Robert Koch</u> （ドイツ1843～1910；明治時代「一つの病気の原因になる菌は一つ」） ウシの角膜液を使って炭疽菌を単離し、その菌をネズミに注射すると炭疽病を発症することがひらめきにつながった（その後、結核菌、コレラ菌を発見し、「コッホの3原則」を導いた）。	

科学者の大きな発見において、「セレンディピティ」は常に関与している。

表 2 Research mind を育むうで役立った書物

- ・「生命とは何か—物理的にみた生細胞（What is life?—The Physical Aspect of the Living Cell）」岡小天，鎮目恭夫（訳）＜エルヴィン・シュレーディンガー（著）＞（岩波書店，1951年；原書は1944年）
- ・「推理する医学（The Medical Detectives）」山本俊一（訳）＜パートン・ルーチェ（著）＞（西村書店，1985年；原書は1947年）
- ・「生命研究のパイオニアたち—世界をリードする15人の日本人」中村桂子（著）（化学同人，2007年）
- ・「源頼朝の歯周病—歴史を変えた偉人たちの疾患」早川智（著）（診断と治療社，2008年）
- ・「大村智—2億人を病魔から守った化学者」馬場錬成（著）（中央公論新社，2012年）
- ・「感染症とたたかった科学者たち—情熱とひらめきが命を救った！」岡田晴恵（著）（岩崎書店，2013年）
- ・「波紋と螺旋とフィボナッチ—数理の眼鏡でみえてくる生命の形の神秘」近藤滋（著）（秀潤社，2013年）
- ・「研究者のための思考法10のヒント—知的しなやかさで人生の壁を乗り越える」島岡要（著）（羊土社，2014年）
- ・「ノーベル賞の100年—自然科学三賞でたどる科学史（増補版）」馬場錬成（著）（中公新書，2014年）
- ・「生物多様性—「私」から考える進化・遺伝・生態系」本川達雄（著）（中公新書，2015年）

10冊列挙した。科学の楽しさを十分堪能できる名著でもある。

学の先輩）の研究成果もそうであった<sup>14)</sup>。なお、サルバルサンには「世を救う薬」という意味も込められている。

2015年10月にノーベル生理学・医学賞を受賞された大村智先生（「線虫の寄生によって引き起こされる感染症に対する新たな治療法に関する発見」）も、interdisciplinary researchの重要性、英語論文の必須性を述べられている<sup>15)</sup>。大村先生の偉大な成果は、われわれ physician scientist に大きな力を与えてくれる。

### おわりに

リサーチマインドの意義、育み方について、最初は医道論として、次に経験論として、続いて、感染症と戦った偉大な科学者をたどりながら記述した。そのなかでセレンディピティ、interdisciplinarityの重要性にも触れた。最後に、リサーチマインドの涵養に役立つ書物を列挙する（表2）。科学のflavorを堪能させてくれた10冊でもある。

### 文 献

- 1) Tsukahara H, Kaneko K: Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice—Pediatric Disorders. Springer, Berlin, 2014

- 2) 塚原宏一, 他: レドックス UPDATE: ストレス制御の臨床医学・健康科学—酸化窒素, アルギニン代謝と酸化ストレス. 医のあゆみ (別冊): 103-111, 2015
- 3) 塚原宏一, 他: レドックス UPDATE: ストレス制御の臨床医学・健康科学—小児疾患におけるレドックス制御破綻. 医のあゆみ (別冊): 240-248, 2015
- 4) 島岡 要: 研究者のための思考法 10 のヒント—知的しなやかさで人生の壁を乗り越える. 羊土社, 東京, 2014
- 5) Tsukahara H, et al: Gas-phase oxidation of nitric oxide: chemical kinetics and rate constant. Nitric Oxide 3 (3): 191-198, 1999
- 6) Tsukahara H, et al: Gas-phase disproportionation of nitric oxide at elevated pressures. Free Radic Res 37 (2): 171-177, 2003
- 7) Koizumi S: Human heme oxygenase-1 deficiency: a lesson on serendipity in the discovery of the novel disease. Pediatr Int 49 (2): 125-132, 2007
- 8) Yachie A, et al: Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. J Clin Invest 103 (1): 129-135, 1999
- 9) Kobata R, et al: Transient MR signal changes in the splenium of the corpus callosum in rotavirus encephalopathy: value of diffusion-weighted imaging. J Comput Assist Tomogr 26 (5): 825-828, 2002
- 10) Kobuchi N, et al: Reversible diffusion-weighted MR findings of *Salmonella enteritidis*-associated encephalopathy. Eur Neurol 49 (3): 182-184, 2003
- 11) Maeda M, et al: Transient splenial lesion of the corpus callosum associated with antiepileptic drugs: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. Eur Radiol 13 (8): 1902-1906, 2003
- 12) Hattori K, et al: Augmentation of NO-mediated vasodilation in metabolic acidosis. Life Sci 71 (12): 1439-1447, 2002
- 13) 馬場錬成: ノーベル賞の100年—自然科学三賞でたどる科学史 (増補版). 中公新書, 2014
- 14) 岡田晴恵: 感染症とたたかった科学者たち—情熱とひらめきが命を救った! 岩崎書店, 東京, 2013
- 15) 馬場錬成: 大村智—2億人を病魔から守った化学者. 中央公論新社, 東京, 2012

\* \* \*