

先駆的臨床医学研究, EBM, そして基礎医学研究

Pioneering clinical medical research, EBM and basic medical research

金沢大学がん研究所
ゲノム分子病態研究分野

山 本 健 一

EBM(evidence based medicine)という単語をよく耳にされると思います。その意味は文字通り「科学的な根拠に基づいた医学」という意味で、最初アメリカで言い出され、その後日本でも広く浸透し、医学が進歩した今日では当たり前のような言葉になっています。しかし最近アメリカで、先駆的な臨床治療研究の観点から、この言葉の意義について考えさせられる経験をしました。

筆者は、先天性小脳失調性毛細血管拡張症という病気の原因遺伝子の基礎研究を行っています。この病気は常染色体劣性の遺伝性疾患で、その臨床病状の中で最も特徴的なのが、患者が歩き始める頃から現れ、次第に進行して最後には全身の運動機能の不全に至る小脳性の失調症で、その他の臨床病状として、眼球の毛細血管の拡張、免疫不全、リンパ腫や白血病の多発、等があげられます。1995年にイスラエルのShiloh等のグループがこの疾患の原因遺伝子(ATM)のクローニングに成功し、その結果、ATMがチェックポイント制御に重要な役割を果たしている酵母蛋白と相同な、分子量が約30万の巨大な磷酸化酵素であることが明らかになりました。しかし、ATMのチェックポイント制御における役割については生化学・分子生物学手法により急速に研究が進んでいるにもかかわらず、小脳失調の原因である小脳プリキンエ細胞のアポトーシスが、細胞分裂やDNA損傷がないにもかかわらず、なぜ起こるのかは明らかではありません。

この疾患の患者の大半は、20代にリンパ腫などにより死亡しますが、患者のQOLの観点からは、小脳失調の治療が大きな問題となっており、その治療戦略を探るクロズドの研究会が、この疾患の患者の民間財団の主催で、数年前サンディエゴ近郊で開催されました。筆者は基礎研究の立場から、DNA損傷ストレス応答の制御に重要な役割を果たしているATMが、放射線などのDNA損傷ストレスのみならず、酸化ストレスに対する細胞応答においても重要な役割を果たしていることを示す研究成果を発表し、その小脳プリキンエ細胞のアポトーシスとの関連について議論しました。この研究会では当然ながら、遺伝子治療などの先端的な研究の取り組みについての報告もありましたが、特に印象深かったのは、神経幹細胞の脳内移植に取り組んでいる神経科学者や脳外科医の発表でした。これは、サルや胎児の神経幹細胞と思われる細胞を、主にパーキンソン病の患者の脳内に移植するというもので、その治療法についての現在の様々な取り組み状況と成績について報告されました。筆者は、この方面の臨床研究には全くなじみがなく、このような臨床研究について聞くのは全く初めての経験でした。結論として、治療効果はあまりないという印象を受けましたが、ショックだったのが、それが動物実験ではなく、患者を対象とした実際の臨床研究だったことと、発表した30代前半の脳外科医が医学はEBMではないと自信たっぷりに言い切ったことでした。確か

に、現在でも神経幹細胞なるものの実態はあまり明らかではありませんし、この神経幹細胞の脳内移植も普通一般の臓器移植の常識からは考えにくく、この治療法がEBMではないのは明らかです。筆者は基礎医学者として、当然ながらEBMを信奉していましたが、臨床研究もそうあるべきだと漠然と考えていました。しかし考えてみると、過去にも最初に治療法が開発され、あとから理論的裏付けがなされた画期的な治療法の例はあるのも事実です。そういう意味では、治療の先駆的臨床研究はEBMに100%基づく必要はないのかもしれませんが、しかし、患者に対する説明責任を果たすためにも、EBMは重要であると考えます。また、功名心に駆られ、EBMの「くびき」から解放され、臨床研究が暴走するのも懸念します。結局は、個々の臨床研究医の中での、患者に対する思いからの治療法開発への意欲、EBMに基づく臨床研究医としての責任感、さらには功名心、等のバランスなのかもしれませんが。

最近、この経験とは別に、腫瘍組織の血管内皮細胞の性質について、非常に興味ある研究を聞く機会があり、アメリカの基礎医学および臨床研究の奥深さと骨太さを痛感しました。振り返って、日本での先駆的な臨床医学研究の将来について考えるとき、国立大学の独立法人化以降の、定員削減を含む、運営交付金の削減や、研修医制度義務化以降の医学部卒業生のキャリアパスの変化など、さらには学部での臨床医学教育のより一層の充実への要請等々、臨床医学部門への重圧、特に臨床医学部門で日本の臨床医学研究の中核を担っている、中堅のスタッフへのマイナス要因に危惧を抱きます。いずれの問題も一大学で解決できる問題ではありませんが、日本海側の基幹大学を標榜する金沢大学として、これら複合的なマイナス要因への何らかの対策を立て、先駆的臨床研究が育つ基盤を作る必要があると思います。もちろん、対策の一つとして、競争的外部資金の獲得や、産学連携によるサポートが考えられます。いずれも、独立法人化後の大学にとって、重要な外部資金獲得の手段ですが、それには大学側の体制のより一層の整備(あるいは優遇措置?)が必要であると考えられます。特に、医学関係の産学連携については、今までの大学による特許取得至上主義よりは、産学連携の閾を低くして、より持続的な産学連携を推進する方策を考える必要があると思います。また、先駆的な臨床医学研究の発展には、上に述べた理由(EBM等)から、またトランスレーショナルリサーチの推進の観点から、基礎医学研究との緊密な連携が必要です。この点については、医学研究科博士課程改組当初の理念からも、医学研究科の4つの専攻科それぞれについて、臨床と基礎との連携の具体的な方策を考える必要があると思います。いろいろとりとめない話になりましたが、大学が無駄を許す余裕がだんだんなくなっていく状況下で、これからの金沢大学の基幹大学としての生き残りのためにも、医学研究科のさらなる発展を望みます。