

近況の報告

山本 研二郎

薬理学教室の都さんから急かされて、ようやく筆をとっております。
5月12日に家内 多美子が急に意識がなくなり、間もなく亡くなりました。生前いろいろ良くして頂いた方々に心より御礼申し上げます。

羽衣の実家は建てなおして長男夫婦が入っておりますが、近いこともあり時々食事に帰っております。ここは文字通り老人ばかりですが、テレビを観たり、将棋をしたりして過ごしております。

最近読んだ本は“世界年鑑 2021”、“東京藝大で教わる西洋美術”、“北斎”その他、、、
近くへ来られたら、御連絡ください。

〒593-8327

大阪府堺市西区鳳中町 10-11-1

TEL:072-261-0671

なごみの家 山本 研二郎

今年の1年を振り返ると、昨年と同様に新型コロナウイルス感染症に追い立てられた年でした。

4月に夏学期が始まって1か月もしない4月25日から6月20日までの約2か月間を大阪では感染拡大による緊急事態宣言が出され、続けてまん延防止等重点措置が取られました。更に8月2日から9月30日まで再度の緊急事態宣言が出されました。大阪府からは大学に対して遠隔授業をするように要請が出されました。皆様もご記憶されていることと思いますが、昨年も、4月7日から5月6日まで約1月間の緊急事態宣言が出されました。入学してサーやるぞと希望に満ちているときに、頭から水をかぶせられる様に大学構内への立ち入りは禁止になってしまいました。新入生にとっての4月から5月は入学直後の新しい人間関係の構築時で、大学生活を築いてゆく非常に重要な時期がスッパリ無くなってしまいました。

大学の授業はすっかり変わりました。通信環境とICT機器の普及により遠隔授業が可能になりました。ZOOMやMicrosoft Teamsなどを使用して誰もが、何時でも、どこに居ても授業を行うことができます。学生も何時でも、どこに居ても授業に参加できます。自学自習の得意な学生にとっては非常に便利になりました。チャットやテストを使ったりして出席確認方法も色々ありますが、ICTが得意でない私は、ZOOMで最も簡単な方法でしております。従来の対面式授業になじめない一部の学生にとっては非常に良い授業方法のようです。現状では、学生数が10名を超えてくると、遠隔授業では十分に相手の反応をつかむことができません。教室の雰囲気とか、学生たちの表情とか、今まで気づかずに感じ取っていたことが全くつかめず、講義内容を理解しているのかなど掴めません。一方で、大学院の授業では、東京と大阪の学生と、教員が加わり少人数で双方向性の遠隔授業を行っていますが、非常に効率よく楽しく出来ます。

遠隔授業が中心になったことで四天王寺大学の2年生と1年生に、友人ができないとか、孤立しがちであるとか、教員との関係が希薄であるなどの対人関係に問題が出る学生が考えていたよりも多く存在することが明らかになってきました。良い対応策はなかなか見つかりませんが、対面授業を増やし、友人との接触機会を増やし、友達作りの機会を増やすことで少しでも解決できればと思います。

ます。

職域集団接種が、6月に官邸主導で新聞紙上発表という突然の報道で始まりました。文部科学省に問い合わせても担当者が寝耳に水で知らないとの返答が返ってくる、職域接種を行うと発表された大学担当者も知らないという混乱の中で始まりました。6月1日付で厚生労働省健康局健康課予防接種室から6月21日から開始することの事務連絡が各自治体の関係部署に来ました。四天王寺大学でもすぐに取り組むことにしました。厚生労働省への申請書類を文部科学省経由で作成することになります。接種するための認可申請の手配として、予防接種を行うには医療機関である必要がありますので協力していただける医療機関と後方支援病院を探すこと、接種に従事する医師数・看護指数・後方支援人員の確保、十分な広さの接種会場の図面や規定、会場設営の見取り図、接種希望対象人数の把握、緊急時の医薬備品の手配、緊急時の対応医療機関の手配、ワクチン保存用冷凍庫と冷蔵庫の準備等々で、6月17日により早く申請書を提出しました。場所の確保は、3密を避けるために体育館を使用し、換気のため扉や窓を開け、夏場で熱中症にも気を付けて空調を最大限にしてもあまり効かないので大型扇風機を10数台回して行いました。そして、職域接種には武田/モデルナ社のワクチンが使用されました。

第1回目の接種を7月6日から開始し7月21日までの7回を朝9時から休憩時間を挟んで夕方4時過ぎまで行いました。4週間後の第2回目の接種を8月3日から10月12日目までの間で11回行いました。8月になり回数が増えているのは都合が悪くなり接種できなかった人への追加接種日があるからです。事前に学生の接種希望アンケートを取り、全校学生約4200名の内、約3200名から回答があり、回答者の76%が接種を希望していました。この数をもとに在 student と教職員の接種本数を確保しました。職域接種直前になり自治体による接種券が急速に若者層まで届けられたことで、わざわざ大学で接種しなくても考えたのか、思っていたより接種者が少なくなり、ワクチンの余剰を出さないようにという厚生労働省や文部科学省の強い指導により、急遽関連企業を加えて接種対象者の範囲を広げることになりました。合計で約5350回の接種を行いました。

ワクチン接種直後の副反応で一番多いのが血管迷走神経反射により気分が悪くなり失神等を起こす事でした。若い学生たちは過度の緊張によるものや、夏の暑い時期に朝食や水分を取らずに急いで来たことによるものです。第1回目の

接種時にはベット 6 台用意して対応しました。2 回目の接種時には血管迷走神経反射を起こす人は前回の経験を生かしたのか大幅に減りました。接種部位の腫脹痛み、頭痛、発熱等々は報告されているように多数の人が経験しました。

接種に使用する機器類、什器や消耗品は自前で調達し準備する必要がありました。接種費用一回接種につき約 2070 円で、通常の保険診療と同じように一接種ごとに保険請求する必要があり、煩雑な事務作業が膨大でした。後日、請求金額を頂いても人件費を賄える金額ではありません。本学には常勤の医師免許を持つ教員が 3 名と、看護学部の看護師資格を持つ教員が約 30 名在籍し協力していただけたことから可能になりました。接種時期を通常の授業のない夏休みを中心に行うことができたことも幸運でした。

ワクチン接種が日本より早く先行したヨーロッパ諸国ではデルタ株が再拡大中ですが、ワクチン接種により重症化や入院患者が抑制されています。そのため強い感染拡大抑制策をとっていない国が多くあります。今後の感染状況がどのように推移していくかを注意深く見守る必要があるでしょう。

四天王寺大学では学生の接種率 60% を目指しましたが結果的には 50% で、集団免疫ができるまでには至りませんでした。厚生労働省のデータによれば年代別感染者数と新規感染者数は男女とも 20 歳代が一番多く、次に 30 代、40 代と続きます。20 歳代の接種率は 10 月初めで約 40% でしたが、以降急速に上がり、2 回接種した人の割合が 11 月 16 日時点では 70%（医療従事者と職域接種のすべては反映していません）となり、第 5 波の急速な減少に大きく関与したのではないかと思います。

3 回目の職域接種の報道がされています。武田/モデルナ社のワクチンが使用されるとの報道です。心筋炎などの副反応が、10 代から 20 代の男性で武田/モデルナ社のワクチンはファイザー社のワクチンより多いことが知られています。男子大学生への武田/モデルナ社のワクチン接種は慎重にならざるを得ません。

私事ですが、令和 4 年 3 月末で四天王寺大学・同短期大学部の学長を任期満了で退職いたします。来年こそは、新型コロナウイルス感染症に振り回されずに友人たちとの会食をし、海外旅行や国内旅行を制限なしで楽しむことが出来ますことを願っています。

2021 緊急事態宣言大阪府

令和 2 年

令和 2 年 4 月 7 日～令和 3 年 5 月 6 日（2020 年）～令和 2 年 5 月 25 日
（延長 令和 2 年 5 月 25 日 49 日間）

令和 3 年

令和 3 年 1 月 13 日～令和 3 年 2 月 7 日（2021 年）～令和 3 年 3 月 21 日
（延長 令和 3 年 3 月 7 日）

（再延長 令和 3 年 3 月 21 日）

令和 3 年 4 月 25 日～令和 3 年 5 月 11 日～令和 3 年 6 月 20 日
（延長 令和 3 年 5 月 31 日）

（再延長 令和 3 年 6 月 20 日）

令和 3 年 8 月 2 日～令和 3 年 9 月 12 日～令和 3 年 9 月 30 日
（延長 令和 3 年 9 月 30 日）

まん延防止等重点措置

令和 3 年 6 月 20 日～7 月 11 日～令和 3 年 8 月 22 日
延長 令和 3 年 8 月 22 日まで

今年のできごと

富 田 修 平

新型コロナウイルス感染拡大も一段落しているところですが、洽楽会の皆さまにおかれましては、お変わりなくお過ごしでしょうか？感染症問題も2年目となり、ワクチン接種も進み、新しい生活スタイルにも少しずつですが慣れてきたところでしょうか。この度の洽楽会会誌は大阪市立大学薬理学教室より発行するものとして最終号となります。かねてより報道されているように、来年度より、大阪市立大学は大阪府立大学と統合して「大阪公立大学」（仮称、設置認可申請中、英語名称は「Osaka Metropolitan University」（略称：OMU））として再出発することになります。50年余続いた薬理学教室洽楽会も一つの節目を迎えます。統合後も引き続きよろしく願いいたします。

さて、今年も昨年に引き続き新型コロナ感染拡大の影響を受け、洽楽会の懇親会を中止とさせていただきます。来年こそはと願いつつ状況をみながら開催に向けて努力したいと思います。昨今オンライン懇親会も散見され、最近では「spatial chat」といった便利なツールも利用できるのですが、できれば皆さまと対面でお会いしたいものと個人的には考えています。指定感染症に定められている新型コロナ感染症の取り扱いなどを考慮しながら進めたいと思います。また遅ればせながら、時代に合わせSNS・Facebookにて皆さまの交流の場をご提供したく計画しておりますので、皆さまの近況などを投稿していただければと考えております。どうぞよろしくお願いいたします。

教室内のできごととしては、12月より山口雄大助教の異動がありました。山口雄大先生は、本学の循環器内科出身で薬理学にて学位を取得され、細菌学教室で研鑽を積んだのち基礎医学研究者として本教室の助教に着任しました。この度、現在進めている研究についてより専門性の高い国立感染症研究所へ異動することとなりました。感染研での研究活動では、国策に繋がる研究任務として進めたい研究を大きく展開できるチャンスがあると思います。今後のご活躍を祈念します。山口雄大先生のご指導のもとで学位取得を目指している寒川訓明君の研究も現在論文投稿中段階でその結果にも期待しております。また、9月より学部3年生の平川遼君がMD・PhD準備コースを選択し、薬理学で研究活動を開始しました。現在医学部では、研究医の育成のためMD・PhDコースに繋がる準備コースとして学部生より研究活動を推進するコースが開設されています。医師臨床研修制度の創設も相まって研究医の不足が問題となっています。一人でも研究に興味をもつ学生を育てたいと考えています。

今年の学会活動については、With コロナの生活が浸透するなか先日の薬理学会近畿部会において完全オンサイト形式で開催され、久しぶりに教室員がそろ

って現地参加する学会となりました。オンライン開催とオンサイト開催ではそれぞれ一長一短の意見がありますが、他大学の先生とランダムに出会って直接話すことが大変新鮮でした。今後どのような開催形式に収束するか分かりませんがオンサイトの良さを感じる学会でした。

最近論文に目を通すなかで、掲載されているあるいは査読する論文数の増大や中国からの研究の質の高さに目を見張るものがあります。一方で、日本からの論文の数と質の低下が問題視されています。教室人員の入れ替わりもあり、心を新たに研鑽を積んで参る所存ですので引き続き宜しくお願い申し上げます。

皆さまにおかれましてはよいお年をお迎えくださるようお祈り申し上げます。



c2021 年 12 月 超願寺での動物慰霊祭

異動のご挨拶

山口 雄大

「少年老い易く学成り難し、一寸の光陰軽んずべからず」

「Ars longa, vita brevis (技術 (芸術) は長く、人生は短し)」

2017 年 10 月に新潟大学医学部細菌学講座から、分子病態薬理学に赴任して早 4 年が経過しました。そして、本年 12 月 1 日より国立感染症研究所 (感染研)・細菌第一部へ任期付主任研究官 (主任研) として異動となりました。この 4 年を振り返ると本当に色々なことがありました。顧みて一番に思い浮かんだ言葉が、冒頭の朱子やヒポクラテスの言葉です。

帰阪してしばらくは妻と故郷大阪の生活を満喫しておりましたが、翌 2018 年には子宝に恵まれ、子育てと研究とに奮闘する日々が始まりました。2019 年 3 月には三浦克之先生が退職され寂しい気持ちになったのも束の間、4 月には博士課程の大学院生として寒川訓明 (さむかわのりあき) 君が入学し、日々叱咤、時に激励を繰り返す日々を送りました。

富田修平先生のご厚意で、前任の新潟大学時代からの結核など抗酸菌に関する研究を着任後も継続させて頂けました。特に私が専念していたのは、ウシ型結核菌弱毒株 BCG 由来の細胞外小胞 (メンブレンヴェシクル; MV) に関する研究 (特にワクチン開発) や、結核のタンパク質分解系に関する創薬研究でした。しかし、なかなか業績につながるような結果が出せないままに時間ばかりが過ぎ、挫折しかけたことも度々ありました。今思えば、自身では研究に集中しているつもりでも、時間の使い方や研究の戦略など、やはり甘いところがあったのだろーと思えます。とはいえ、持ち前の粘り強さ (鈍感力?) を発揮して、ひたすら目の前の研究に専念しつつけました。

2019 年末からの新型コロナウイルス感染症の蔓延に伴い、一時は活動自粛により研究のペースが低下しましたが、徐々に結果が出てきて 2020 年末には漸く論文への道が見えてきました。さあこれから MV の色々な応用研究をしようかと思っていた矢先に、感染研の知り合いの MV 研究者の先生から主任研の公募が出たことを知らされました。2020 年に大学の近くに新築マンションを購入したばかりで、すっかり大阪に本拠を置くつもりだったので、感染研への異動は単身赴任が前提になります。仕事の為とはいえ、妻と 3 歳の娘を置いていくのにはかなり躊躇しました。当年にとって 40 歳、不惑の歳の筈ですが、本当に迷い悩みました。こんなに悩むくらいやったら研究者辞めよかな、と思うくらい悩みました。しかし、色々な先生方からアプライを勧められ、何より妻からも強く背中を押し

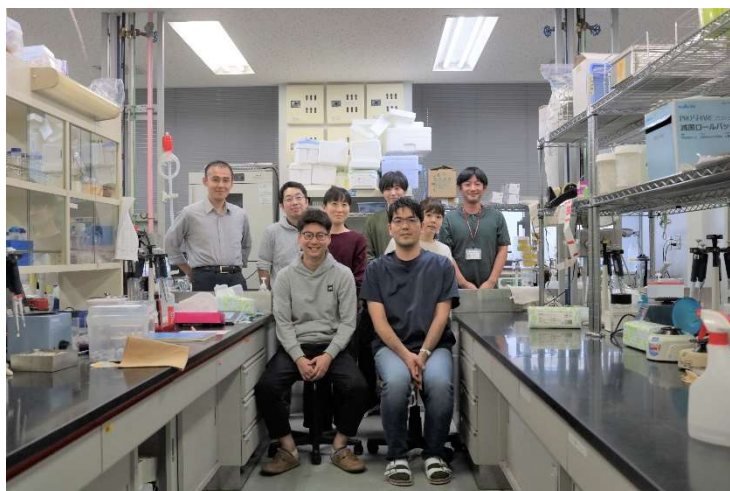
てもらいました。まさに今が選択の時期、ここが自分の将来を決めるターニングポイントだろうと悟り（諦め）、最終的にアプライを決心し、無事に採用となりました。

感染研では主任研究官という立場ですので、ある程度自身の裁量で研究ができます。これまで行ってきた BCG 由来の MV の研究を続けるとともに、歯周病菌の MV の研究も行っていくことになります。博士課程の学位は市大循内に属して、分子病態薬理学で泉康雄先生のご指導のもと、心リモデリングにおけるエキソソーム（真核生物由来の細胞外膜小胞）の研究を行い取得しました。思えば、つくづく細胞外膜小胞に縁のある人生だなと思います。

歯周病と心血管病との関連性が明らかにされて久しいですが、その詳細な機序は未だに明らかにされておられません。歯周病菌の MV の研究を通して、その一端を明らかにし、臨床に還元できるような成果を出していきたいと思います。そのためにも、一寸の光陰を無駄にすることなく邁進していく所存です。研究内容が薬理学とはどんどん離れていっている感が否めませんが、今後ともどうぞ宜しくお願い致します。

東京都新宿区のホテルの一室にて

2021 年 12 月 1 日
国立感染症研究所 細菌第一部第六室
主任研究官 山口 雄大



令和 3 年 11 月 実験室にて

「センセイ」について

伊藤 勝彦

昭和 62 年 (1987 年) 大学院修了

冷楽会誌に原稿を依頼された。オレなんぞを気にかけてくれてありがたい話である。忙しい身ではないので快諾。

テーマにも枚数にも何ら制限がないという。ただ「これこれについてこの程度の文字数で書け」と言われれば、さほど難しいことではないが、「何でも良い」というのは困る。しっかりとした考えもなく、舌先三寸で相手が喜びそうなセリフを適当に口にして過ごしている罰のような気がしてならない。

オレの近況など誰も興味がないのは重々承知している。なにしろオレ自身が興味がないのだから、ましてや現役の教室員や OB の方々にとっては・・・ってことも承知している。

考えた末、この歳までずっと (←時々の方が正しいな) 考え続けている「センセイ」という呼称について書いてみる。

薬学生のオレが縁あって医学部の薬理学教室の一員にしてもらったのが 24 歳。いまのデブのオレからは想像もできないスマートな紅顔の美少年だった頃だ (←断定。英国人の友人はよく ”when I was young and beautiful, ……” と言っていたな)。入局早々不思議に思ったのが、同僚、先輩後輩を「センセイ」と呼ぶこと。オレの疑問を見抜くように指導教官の雪村先生 (当時は助手、いまで言う助教か) がすかさず的確なアドバイス。

医学部でいう「センセイ」とは「おい、センセイ、ちょっとタバコ買ってこい」という程度のもの。気にするな。さすが雪村先生。オレのモヤモヤは一気に吹き飛んだ。お互いを尊敬しているから (←いまで言うリスペクトってやつだな) 「センセイ」と呼び合うわけではなく、「お前」を丁寧に言うと「センセイ」となるわけか。

大学院を修了して医学博士の学位をいただく。28 歳で武田薬品の研究所に入所。新入社員は誰もかれも嬉しがって名刺を作りたがる。平社員なので肩書はない。他の連中の名刺を見ると肩書の代わりに薬学博士とか工学博士とか理学博士とか書いてある。ではオレも医学博士と書いてもらうか。

仕事終わりに十三や少し遠出して梅田あたりでちょいと一杯。何年か修行を積みば上手い対応も身につくが若造のオレにはわからない。お店では必ずと言ってよいが名刺をねだられる。素直に名刺を差し出す。なにしろ営業や臨床開発

の人達とちがって研究所の人間、まして入社数年の若造には外部の人と会う機会などめったにない。名刺を交換することもない。オレの名刺をもらってくれるのはスナックのママさんくらいのものだ。

名刺に医学博士とある。とたんにオレに対する呼び名が変わる。「センセイ」となる。「センセイぐらいになったらこんな安いボトルじゃダメ」なんて言われて断る隙も与えられず値の張るウイスキーボトルがおろされる。おのずとフトコロが寒くなる。「センセイ」などと呼ばれてろくなことはない。まさに「センセイと呼ばれるほどのバカでなし」を地でいっている。

45 歳のとき神戸市の外郭団体（財団法人先端医療振興財団、現在は公益財団法人神戸医療産業都市推進機構と改称）に出向する。2 年後に転籍することになるがそれについてはまた機会があればお話しする。財団には文科省、厚労省からの出向者、神戸市の役人、企業からの出向者、大学人、また近隣にはベンチャー企業の社員、研究員など様々な人種が混在しているが、オレを「センセイ」と呼ぶやつと「伊藤さん」と呼ぶやつに分かれる。さして確たる考えがあるわけではなかろうが、それとなく彼らの心の底は推し量れる。オレに親しみを感じてくれている連中はオレを「伊藤さん」と呼び、すこし距離がある連中はオレを「センセイ」と呼ぶ。

52 歳で東京の北里大学に転籍する。ここに棲む住人は、事務系を除けば、医師、薬剤師、臨床検査技師他技師、看護師などで構成される。医者はわかりやすい。医師免許を取得した日から自他ともに認める「センセイ」になったと考えるようだ。中には「〇〇さん」と呼ぶと気分を害する輩（やから）もいる。そう言うやつには面白いのでわざと「〇〇さん」と呼んでやることにしている。Netflix で見る外国のテレビドラマでも「オレはドクターだ！」と威張ってるやつが出てくるが、この現象は世界共通か？

面倒なのは大学の連中だ。勘違いも甚だしいと思うが、アカデミアの方が民間企業よりも身分が高いと信じて疑わない輩が多い。君と僕は同じアカデミアの住人（←いわば公家や武家だな）だよなぁ〜と認識を共有した相手に対しては「センセイ」と呼び、お前は百姓、町人の類（たぐい）だと認識すれば「〇〇さん」と呼ぶ。わかりやすいと言えばわかりやすいが、オマエごときに上から目線で見られたくないわ！と言う相手に言われると何か釈然としないところがある。ある研究テーマで共同研究をしていた某センセイはかたくなにオレを「伊藤さん」と呼んでいた。他の共同研究者の連中はオレを「イトウセンセイ」と呼ぶ。意識してかせずかわからないが、自分はアカデミアの住人で伊藤は民間人だと

言うとならえ方をしているのだろう。ちなみにオレは 61 歳で金沢大学に拾ってもらったので、いまは建前上国立大学の教員でアカデミアの住人と言うことになる。彼はいまでもオレのことを「センセイ」と呼ぶのだろうか？

やり手の実業家の友人がいる。彼はオレを「センセイ」と呼ぶ。世の中の表も裏も知り尽くし政治家もアゴで使う彼に「センセイ」と呼ばれると、なんだかヤクザの出入りの助っ人に雇われた浪人者になった気がする。「センセイ、今日はよろしく頼みやすぜ」ってなものだ。

「おいセンセイ、ちょっとタバコ買ってこい」で始まったセンセイに対する引っぱりはいまだに喉につかえた魚の骨のようにオレの脳みその片隅に居座って離れない。

—研究の流れは俺まず弛まず—

関西学院大学生命環境学部生命医科学科 今岡 進

チトクローム P450 研究バブル

この度このような機会をいただきました富田修平先生には感謝申し上げます。私は 1981 年に船江先生の研究室で研究を始めました。船江先生は世界で最初にチトクローム P450（以下 P450）を HPLC で分離された先生です。当時 P450 研究は黎明期にあり、分子種が 2 個あるのか 3 個あるのかが議論されている時代でした。それを分解能の高い HPLC を使用することで、一気に 10 個余りのピークに分離されていました。大阪市大の医学部に移って、いただいた大きなテーマが P450 の精製でした。船江先生が薬理学出身ということもあり、大阪市大で最初にお会いした先生が岩尾先生で、入った当初から薬理学教室には、ゼミや研究室旅行に誘っていただいていた。その後 1988 年には岩尾先生の先生である山本研二郎先生にご指導いただいて、学位を取得させていただきました。さて、話を研究に戻します。私が P450 研究のテーマをいただいたころ、世の中は P450 精製競争の真っただ中にあり、論文や学会では新しい P450 を精製したことが話題になっていました。船江先生と相談の結果、HPLC を利用して P450 を精製すれば、この競争のトップに立てるのでは、ということになりました。船江先生はいとも簡単に P450 を分離されたのですが、実際自分で精製してみるとうまくいきませんでした。ここに二つの問題がありました。P450 は小胞体に存

在する蛋白質で、界面活性剤で可溶化して分離するのですが、多量に脂質を含むため、当時米国から輸入したシリカ担体のカラムしかなく、すぐに目詰まりしたり分離能が低下しました。脂質の問題は伝統的な蛋白質の精製法を用いることで解決しました。しかしカラムの問題は自分では解決できません。船江先生と相談の結果、東ソー株式会社に協力していただき、ポリマー担体の蛋白質分離用カラムを開発していただきました。この方法でラットの肝臓、腎臓、肺から 30 種類あまりの P450 を精製することができました。このころちょうど世の中はバブル景気でしたが、私にとっては P450 バブルの時代でした。話を研究に戻します。このように P450 は精製できたのですが、次にこれを何に利用すればよいのか考えました。当時、蛋白質は精製したら抗体を作成し、その蛋白質量を定量するというのが普通の流れでした。そこで学会か何かで P450 の発見者の一人である大村先生に「P450 の抗体を作成して定量したいのですが、どう思われますか？」と相談したところ「P450 は類似の分子種がたくさんあるので、抗体を作成しても定量できないよ」とおっしゃいました。私は抗体とか作ったことがなかったので、当時サントリー株式会社の研究所におられた抗体作成のプロである寺野先生に相談して特異性の高い抗体を作るため、弟子入りしました。試行錯誤の結果、かなり特性の高いポリクローナル抗体を作成することができました。モノクローナル抗体のほうが特異性を確保できるとの意見もありましたが、酵素である P450 の活性を阻害するにはポリクローナル抗体のほうが有利であることがわかり、様々な研究者や会社で利用していただきました。私にとって有利だったのは、多くの分子種の精製品を所有しているので、抗体の交叉反応性を評価できるということでした。一方、病態や薬物投与での P450 発現量変化を Western blotting で手軽に定量できる方法確立しました。当時 Western blotting は定量性が悪く、蛋白質の発現解析には利用出来ないとはいわれていましたが、精製標品を用いて検量線を作成することで、その問題を解決しました。このころは現在のように、抗体が市販されている時代ではなかったので、薬物投与や病態での P450 発現量変化を調べることで多くの論文を出すことができました。これもひとえに船江先生に P450 のテーマをいただいたのと P450 の分野で有名な船江先生のもとで研究することで、今では考えられないくらい簡単に論文を出すことができました。若い研究者の皆さんも、もちろんオリジナリティーの高い研究をすることは大事ですが、自分のいる研究室あるいは先生の得意分野をうまく生かせば、多くの論文が書けると思います。この間も写真にあるように岩尾先生や船江先生と一緒に



1994 年(?) カナダでの国際薬理学会にて一右から船江先生、岩尾先生、廣井先生（現帯広畜産大准教授）、辻田先生、（現名古屋市大講師）、筆者

に国際学会とかにも参加しました。この写真はたぶん 1994 年の国際薬理学会に参加し、ロッキー山脈を車で縦断したときにとったものです。この時、現在の薬理学の教授である富田先生に初めてお会いしました。富田先生にはご縁あり、私が留学した米国国立がん研究所（NCI）の同じ研究室に留学されました。

チトクローム P450 研究の斜陽と低酸素応答研究へ

1980 年代は P450 バブルの時代だったのですが、1990 年代に入り P450 研究に少し陰りが見えてきました。そのころに目に入ったのが 1988 年の Science に発表された低酸素応答の受容体（当時は酸素センサー）がヘム蛋白質であるという論文です。これは後に誤った報告だということが明らかになり、Semenza 博士の発見した Hif-1 α が重要であることは皆さんご存じの通りで、現在の富田先生の研究ターゲットの一つです。この論文を見たときに酸素センサーは P450 ではないかと考えました。P450 は酸化酵素なので、酸素のある状態で何かを作っていて、低酸素になるとそれが作れなくなって、低酸素応答が起こるのではと考えていました。そこで登場してくれたのが、現在京都府立大学准教授の岡先生（当時は長田さん）です。長田さんとも不思議な縁で、1990 年代の中ごろの何かの学会でたまたまポスター発表が隣同士で、いろいろ研究の話をしているうちに意気投合して、大阪市大医学部の博士課程に進むことになりました。長田さんは薬理学教室でも研究されていたので、ご存じの方も多いと思います。先に述べたように私は酸素センサーが P450 ではないかと考えていたので、彼女の博士のテーマとして、それを証明してほしいと考えました。まず P450 は分子種が多いので、P450 に電子伝達している元である NADPH-P450 reductase (NPR) ノックダウン細胞を作成して低酸素応答を調べるというものです。この研究はうまくまとまり、結果的には JBC に受理され、長田さんは無事博士の学位を取得することになります。この JBC が発表されたのが、2002 年で、この時ちょうど私は関西学院大学の理工学部教授として赴任した年でした。実はこの論文が関学での現在の研究の原点になっています。

低酸素応答から酸化ストレス応答研究へ

先にも述べたように、自分のもっている資源をうまく生かすことで、新たな研究ができるということです。関学に移った 2002 年あたりには HIF-1 α 、PHD といった低酸素応答系に関わる因子が続々と報告されだしました。そこで岡先生が見つけた NPR の発現量が Hif-1 α の発現量を調節しているという現象を解明しようと考えました。考え方はシンプルで NPR が Hif-1 α の発現を調節しているなら NPR-X-Y-Hif-1 α という関係が成り立ち、X と Y を酵母 two-hybrid 法で探索することにしました。Bait として NPR および Hif-1 α を用いて、P450 の発現が低いとされる心臓の cDNA ライブラリーを用いて探索しました。その結果、NPR の相互作用因子として CSR が Hif-1 α の相互作用因子として MafG が釣れてきました。CSR は活性酸素のスクャベンジャー蛋白質といわれ、我々も活性酸素

の低下に働くことは明らかにしていますが、それ以上の報告はありません。一方、MafG は酸化ストレス応答の鍵因子である Nrf2 のパートナー因子であることが明らかになり、この時初めて酸化ストレス応答機構に興味を持ちました。Nrf2 は東北大学大学院の山本先生たちのグループがその発現調節を詳しく検討されており、ユビキチンリガーゼアダプタータンパク質が Nrf2 と結合して分解へと導いていることが明らかにされ、活性酸素による Nrf2 の安定化の機構が詳しく報告されています。このようにこの 20 年間に於いて低酸素応答、酸化ストレス応答の分子メカニズムについては詳しく研究がすすめられ、研究が完成したかのように見えます。しかし、Hif-1 α や Nrf2 の生理的役割の解明は始まったばかりでこれから明らかになっていくと考えられます。

Hif-1 α は低酸素領域に高発現している因子で、増殖の盛んながんや発生過程では発現量が増加していると考えられています。実際 2002 年の JBC において、長田さんが膀胱がんにおいて Hif-1 α 発現の増加を明らかにしていますし、現在、冨田先生は Hif-1 α の発現を調節することで抗がん剤の効きをよくする研究をされています。発生過程においては、アフリカツメガエルの embryo (オタマジャクシ) を用いた実験から、発生過程のある時期に一時的に Hif-1 α が必要なることを明らかにしています。それに対して酸化ストレスは、虚血再灌流のように急激な酸素濃度変化によって起こるとされ、虚血が起こる病態においては治療によって酸素供給が回復する際にも起こるとされています。さらに炎症のような病態でも活性酸素が発生していると考えられ、多くの病態に関わっています。生理的には Hif-1 α は発生に関わり、Nrf2 は老化に関わっていると考えています。

酸化ストレス応答から老化制御研究へ

21 世紀に入り、安倍前首相が「健康日本 21」の施策を打ち立て、老化研究が盛んに行われています。寿命の研究には、その寿命が 30 日と短く、様々な遺伝子変異体が手に入りやすいモデル動物線虫が利用されています。我々も線虫を用いて酸化ストレスの寿命への影響の研究をスタートしました。まずこの研究を始めるにあたり、哺乳動物と線虫の酸化ストレス応答因子の相同性やメカニズムの違いを明らかにしました。先に哺乳動物の酸化ストレス応答の鍵因子である Nrf2 は Keap1 によって調節されていることは先に述べた通りです。線虫では Nrf2 の相同因子として SKN-1 が存在しますが、Keap1 の相同因子はなく、代わりに WDR23 が SKN-1 の発現制御をしているとされています。まず、哺乳動物で WDR23 が働いているかどうかを検討しました。確かに哺乳動物に WDR23 は存在していました。しかし WDR23 を過剰発現しても通常の状態では Keap1 の制御が強いらしく、あまり、Nrf2 の発現量に変化は見られませんでした。最近、がんにおいて Nrf2 が過剰に発現しており、これが抗がん剤代謝を亢進したり、がんの幹細胞化に関わっているとされています。Nrf2 の過剰発現には Keap1 遺伝子変異による活性の低下が明らかになっています。そこで Keap1 遺伝子に変異のあるがん細胞に WDR23 を過剰発現すると Nrf2 の発現量が顕著に低下し、上

記のがんの問題を解決する糸口をつかむことができました。一方、SKN-1 変異線虫においては、活性酸素の増加とともに、寿命が低下し、SKN-1 をレスキューすると寿命がもとに戻ることも明らかにしています。さらに SKN-1 を誘導する食品に含まれる物質を線虫に投与すると線虫の寿命が延びることも明らかにしています。

大阪市大医学部から関学理工学部生命科学科に移ることになったわけですが、当初から舩江先生が、これからは生命科学の時代だから、生命を中心とした学部を関学に作るべきとおっしゃっていましたが、本年度やっと「生命環境学部」が発足しました。現在の研究室の集合写真を載せています。大阪市大のころと違い現在 20 人の学生を抱える大きな研究室になりました。女子学生が 6 割を占め、学生曰く「元気のある（にぎやかな？）研究室」ということになっています。



現在の関西学院大学生命環境学部生命医科学科 今岡研究室

この稿を終わるにあたり、これまでお世話になった舩江良彦先生、山本研二郎先生、岩尾洋先生さらに大阪市大医学部の旧薬理学教室（現分子病態薬理学教室）の先生方には深くお礼を申し上げます。

近況報告

松村靖夫

皆様方、大変ご無沙汰しています。2020年3月末をもって、長らく勤務しました大阪薬科大学を定年退職いたしました。新型コロナウイルス感染が始まって、ダイヤモンドプリンセス号の騒動や有名芸能人などの感染死もあって国内が大騒ぎしている時期と退職時期が完全に重なってしまいました。年度末の大学行事だけでなく、退職関連の行事・会合などもすべてキャンセルとなり、退職後しばらくは自宅でただただ怠惰な日常を過ごしていましたが、ひょんなことから、近隣の病院からお誘いがあり、現在に至るまで主に病棟での服薬指導に携わっています。ただ、数年前から始めた登山や長年の趣味の家庭菜園やガーデニング、ビールを美味しく飲むためのジム通いやサイクリングも続けたいので、仕事は週3日程度に抑えています。

病院は奈良の奥大和にある精神科病院です。入院患者の6-7割は統合失調症の患者さんです。残りは高齢者の認知症、比較的若年の双極性障害やうつ症状を有する患者さん、知的障害の若い患者さんもおられます。統合失調症との診断はされていても、多くの患者さんはごく普通に会話はできますし、言葉を選びつつではありますが冗談も通じます。自身の服用薬に関してとても神経質な方もおられます。少しでも減薬できないかと日々知恵をしぼっていますがなかなかうまくいきません。

勤務を始めた当初は日々カルチャーショックの毎日でした。入院患者さんの家庭背景は千差万別です。コロナ禍で面会停止が続いていても、ご家族から定期的に衣服やお菓子などをこまめに届けてもらえる患者さんもいれば、家族との関わりを一切拒絶されている患者さんや身寄りもなく帰る家もない患者さんも多くおられます。おそらく今の病院が終の棲家になるであろうことは容易に想像できます。

さらにショックを受けたことは、病棟の施設や制度・制約、加えて日々の患者さんのケアに関わる一部スタッフの手荒い対応などです。また、精神科病院には必ず保護室（隔離室、Zelle）が設置されています。自傷行為や他患者・スタッフへの暴力行為を起こす可能性のある患者の隔離が主な目的です。私が受け持っている患者さんの中にも保護室で隔離されている方がおられます。始めて保護室エリアに入ったときは言葉を失いました。勤務している病院が古いこともあるのですが、第一印象は“刑務所より酷い”ということでした（実際の刑務所は知りませんが）。鉄格子のある四畳半ほどの広さの個室でコンクリートの床に直に布団が敷かれており、すぐ真横に和式の蓋のない便器があるだ

けの部屋です。比較的新しい病院は別にして、現在も精神科病院の保護室は同じような状況のようです。また理由は様々ですが、たとえ一般病棟でも物理的な身体拘束を受けておられる患者さんもおられます。

種々の先端医療や再生医療の現場が表舞台とすれば、精神科治療は医療現場の裏社会のような気がしています。厚労省の最近の調べにおいても、①全世界の精神科病床の約20%が日本にあること、②平均在院日数も、欧米では約1ヶ月であるのに対し、日本では9ヶ月であること、③日本の入院患者の3割が5年以上の入院期間に及ぶ、など大きな問題になっていることも事実です。

また、ショックを受けるというより強い憤りを感じていることは、“どんだけ薬を飲ませんねん”ということです。薬の効能効果や副作用について曲がりなりにも半世紀近く教育研究してきた者からすると、あり得ないような多剤併用を毎日目の当たりにしています。中等症以上の統合失調症患者に対して、数種類の抗精神病薬が処方されることは珍しくありません。さらに、(夜間スタッフの負担軽減も関係していると私は思っていますが)、入眠/熟眠目的や中途覚醒を減らすため、複数のベンゾジアゼピン系睡眠薬が処方され、結果、持ち越し効果による昼間のふらつきや骨格筋弛緩のためか高齢者の転倒トラブルも珍しくありません。また、抗コリン性副作用による頑固な慢性便秘症からありとあらゆる下剤も併せて服用されているのが現状です。

薬物療法は精神科治療の中核を担っており、治療に携わる者は薬物療法の効果の最大化と副作用の最小化が求められています。最近の考え方は、“シンプルな処方を心がけ、できるだけ単剤で治療する”というものだそうです。厚労省も精神科領域における多剤併用療法に対する規制をしていますが、私は不十分だと思っています。もちろんスタッフや設備の充実、拡充、行き場のない患者さんのセーフティーネットなどがセットで考えられるべきではありますが、理想と現実のギャップに悩まされる日々を送っています。

それでも、リチウム中毒で危険な状態に陥っていた患者さんや定型抗精神病薬の初回服用であつという間にパーキンソニズムを発症した患者さんを救えた時などは今の仕事に関わってよかったなと思うことも時にはあつたりします。大学勤務の41年間は好きな仕事でいい思いをさせていただきましたので、もう少し世の中への恩返しのつもりで、今の精神科病院勤務を頑張りたいと思っています。

また今年(2021年)4月から、岩尾学長からお声がけをいただき、四天王寺大学看護学部の学生に対して本職の薬理学を教えることになりました。ところがところがです。コロナ感染拡大でオンライン授業を行うことになり、(幸か不幸かコロナ感染拡大と同時に退職し、そのような経験のない身にとって

は)、てんやわんやの大騒動でした。何度か事前に大学にも赴き、学長直々にレクチャーしていただいて、どうにかこうにか無事15回のノルマを終えることが出来ました。オンライン授業も、慣れれば自宅から出来て、少しはラフな恰好で臨めるという気楽さもあって、今ではそれほど悪くもないなあというのが実感です。それでも来年は身振り手振り交えた対面授業が出来ることを願うばかりです。

まとまりのない文面になりましたが、取り急ぎ近況報告をさせていただきました。あと3年で古希を迎えることになります。何とか健康を維持しつつもう少し世間のお役に立てればと考えています。最後になりますが、皆様方の益々のご活躍をお祈りいたします。

「大阪で最も新型コロナ重症患者を受け入れた病院より」

大阪市立総合医療センター糖尿病内科

細井雅之 1986 年大阪市大卒

小生、大阪の市民病院にいる立場からこの 2 年間は特殊な経験をさせていただきました。といっても、小生が、直接新型コロナ患者を診察させていただいたというのではなく、当科の副部長以下全スタッフがコロナ ICU を 1 か月交代で専属勤務してくれたり、コロナ専門病院の十三市民病院へ応援に行ってくれたりしました。小生はその外来穴埋め係でした。丁度、2020 年 1 月から「日本医事新報」に「識者の眼」を書かせていただいていたいました。今回は新型コロナに関する記事を再掲して報告させていただきます。2021 年 5 月末には大阪では自宅療養のコロナ患者が救急車を呼んでも搬送先がない、という悲劇が起きました。自宅死という信じられない状況でした。そのころの報告を書かせていただきました。(2021 年 8 月 14 日) そして第 6 波が来る前にしておくべきと思われることを書かせていただきました。(2021 年 10 月 8 日) ご指導ご教授のほどよろしくお願い申し上げます



#新型コロナウイルス感染症

「コロナ第5波：大阪の悲劇を忘れないで」

細井雅之（大阪市立総合医療センター糖尿病内分泌センター糖尿病内科部長）

今、「過去最大」といわれているのが、皮肉にも「日本のオリンピックメダル数」と「新型コロナウイルス感染者数」である。8月2日より緊急事態宣言が6都府県に拡大された。

第4波では全国で自宅宿泊療養中20人、入院調整中31人が、医療を受けることなく亡くなった（朝日新聞7月19日）。大阪府が最多で19人が入院できずに亡くなった。「大阪の死者突出、大阪の医療態勢目詰まり、病床逼迫患者の振り分け滞る—47時間救急車待機例も、4月下旬入院調整件数1日160件」「搬送先見つからず10日間、ベッド脇に隊員24時間—大阪市50歳代男性」「大阪の待機ステーション、入院待ち最長51時間」（5月21日）、「感染者全員へ連絡無理、自宅療養ではなく放置」（5月20日）といった記事が続いた。地獄絵図のようなことが現場では起こっていたのである。

同じようなことが、今、東京で起ころうとしている。8月1日現在、8851人が入院療養等調整中である（図）¹⁾（大阪の第4波では3000人超えであった）。どう考えても、保健所職員が十分対応できる数ではない。感染者の症状判断、入院や宿泊・自宅療養への振り分け、入院先確保業務が滞ってしまう。入院調整している間に、患者が重症化し「自宅死」も起こりかねない。もちろん、保健所も人員増や、民間医療機関に委託を行い対応はされているが、この1週間での入院待ち増加をみると心配である。第4波での「大阪の悲劇」を起こさないためにも、「感染しない、させない」が必須である。

【文献】

- 1) 東京都 新型コロナウイルス感染症検査陽性者の状況

[https://stopcovid19.metro.tokyo.lg.jp/data/130001_tokyo_covid19_details_testing_positive_cases.csv]

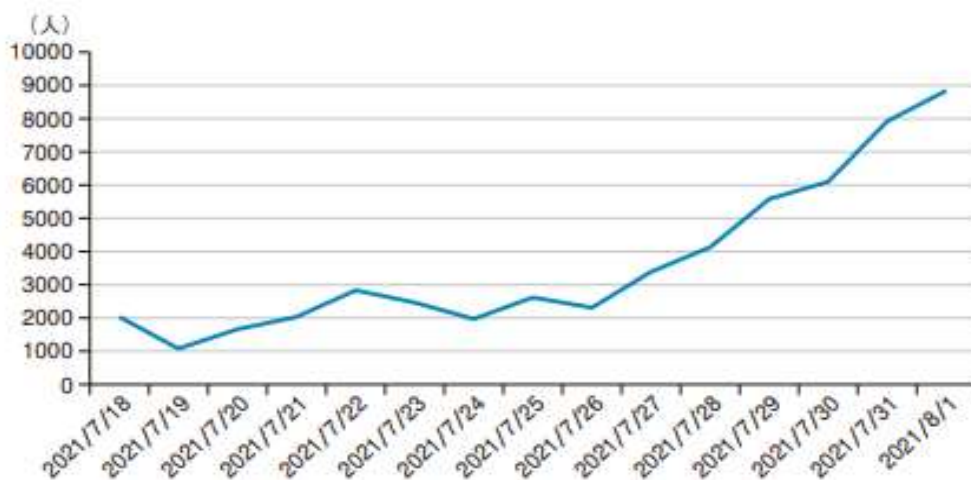


図 東京都 入院調整患者数

（文献1より作成）

2021 年 10 月 23 日



#新型コロナウイルス感染症

「コロナ第6波の前に望む政策」

細井雅之 (大阪市立総合医療センター糖尿病内分泌センター糖尿病内科部長)

前回、2021/08/14号に「大阪の悲劇を忘れないで」を書かせていただいたが、東京でも第5波による「悲劇」が起こってしまった。朝日新聞(2021/9/25)によると全国で206人(東京90人、大阪21人)が自宅や高齢者施設で亡くなった。この「自宅死」あるいは「未治療死」を防ぐために、当然、保健所、地域の医師、訪問看護の方も最大限の努力をされたにもかかわらず、第5波の勢いはすさまじく、まさに「災害級」であった。

小生は、感染症の専門家ではないが、公的病院の一勤務医として、第6波が来るまでに2つの政策を考える時と感じる。1つは、ボトルネックになっている「保健所バンク」の解決である。「保健所バンク回避探る」(朝日新聞2021/9/21)「保健所バンク終わるのか」(朝日新聞2021/10/1)と報道されているように、第4、5波においては、感染判明からファーストタッチまで数日かかるケースも出た。この中から自宅死も出た。大阪市保健所が56人体制から185人体制に増やしても、感染者は10倍以上増えているので物理的に対応不可能である。保健師さんの超過勤務が月200時間となっており、逆に過労死が懸念される。本誌2021/5/10に池尻真康先生が、2021/9/11に小倉和也先生が提案されているように、**保健所と医療現場の速やかな情報共有が必要である**。まず保健所が動く、という体制を変えて、まず、地区医療機関に輪番制でファーストタッチをしてもらう。ここは、東京都医師会「品川モデル」のようにオンライン診療でも良いかと思う。

もう1つは、原点である感染対策である。2021/8/17尾身茂分科会会長も「個人に感染リスクの高い行動を避けてもらうことを可能にする新たな法的な仕組みの構築も必要ではないか」と発言されているように、法制度の議論も必要と感じる。「ロックダウン」といった、「町全体の封じ込め」は必ずしも必要はない。感染の原因は飛沫感染であるので、「飛沫を封じ込め」すればよい。そのためには、マスク着用、店出入り時の手指アルコール消毒、黙食、といった具体的な行動の推進を自治体レベルで条例を設立するような議論も必要ではないか。憲法第12条「公共の福祉」にそった形で科学的に必要な不可欠かつ必要最小限の規制を議論してもいいかと思う。先日、「エスカレーターでは立ち止まって」という埼玉県条例も施行されている。公共の福祉のための条例の議論も必要と思う。

私と薬理学教室

大阪市立大学大学院医学研究科 泌尿器病態学 内田 潤次

大阪市立大学泌尿器科の内田潤次と申します。この度は洽楽会会誌にてご挨拶させていただく機会を賜り、富田教授をはじめとした関係者の皆様に感謝申し上げます。私は2020年4月に大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学教授を拝命しました。しかしながら、私に馴染みのない洽楽会の会員の先生方も多いかと存じますので、まず、簡単に私と薬理学教室とのつながりを記したいと思います。私は1993年に大阪市立大学医学部を卒業し、岸本武利名誉教授が主宰する泌尿器科学教室に入局しました。1994年に泌尿器科の大学院に進学しました。泌尿器科の仲谷達也名誉教授（当時 講師）の下で腎保存、免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害剤の腎障害に関する研究を行っていましたが、中々うまくいかず、途方に暮れていた時、急遽、仲谷先生より「三浦先生のところに行って、研究に関して相談してこい」と言われ、右も左も分からないまま、当時薬理学教室准教授であった三浦克之名誉教授のもとで研究することとなりました。泌尿器科で研究らしきことは行っていたのですが、基礎研究に関しては恥ずかしながら全く知識もなく、当然、ノウハウも持っていず、三浦先生の愛情たっぷりの罵声、怒号を受ける毎日であったことを記憶しています。三浦先生とともに奮闘したおかげで何とか学位を取得しました。テーマは免疫抑制剤であるタクロリムス腎障害のメカニズムを解明する論文であり1999年に Japanese Journal of Pharmacology に掲載されました。特殊な状況下で私を受け入れてくださった三浦先生にはこの場を借りて、改めて感謝申し上げます。その後、臨床に復帰し、腎移植を専門に泌尿器科診療に携わってきました。薬理学教室で培った研究に対する視点、考え方は臨床研究を行う上でも非常に役立ちました。私自身は臨床の診療科に入局した医師も医師生活の間に基礎研究に取り組むことは今後の医師生活でも様々なメリットがあると考えます。是非とも泌尿器科教室員には基礎系教室へ大学院進学に進んでもらいたいと考えています。現在も泌尿器科と薬理学教室は連携し、壁井先生、西出先生が基礎研究を継続できる体制を富田教授にご相談させて頂いています。

私の専門領域である腎移植の現状についてもお話したいと思います。現在、ゴールドスタンダードの免疫抑制療法として用いられるカルシニューリン阻害剤（シクロスポリン、タクロリムス）、代謝拮抗薬（ミコフェノール酸モフエチル）、ステロイドは私が泌尿器科に入局した時から使用されていた薬剤です。これらに導入時免疫抑制剤として抗CD20抗体であるバシリキシマブを追加した免疫抑制療法が20年以上使用され続けています。泌尿器科領域でも腎細胞

癌、前立腺癌、尿路上皮癌では新規治療薬が続々と出現し、治療が多様化しています。カルシニューリン阻害剤、代謝拮抗薬、ステロイドからなる免疫抑制療法で現在、急性拒絶反応の頻度は10-20%であり、腎移植成績も生体腎移植で移植腎10年生着率90%以上が達成できています。しかしながら、15年、20年生着率は決して改善しているとは言えず、長期生着を目指すことが腎移植の今後の課題です。ご存じ、カルシニューリン阻害剤には腎毒性、および耐糖能障害、脂質異常症、高血圧など心血管疾患を惹起する副作用、癌原性があります。カルシニューリン阻害剤の代替となる免疫抑制剤によりこれらの副作用が回避できれば、更なる長期生着、長期生存が期待できると考えます。世界中で新規免疫抑制剤の開発が試みられました。私自身も現状の免疫抑制剤よりも拒絶反応、感染症、腎障害、悪性腫瘍などの合併症の頻度が低い新規免疫抑制剤の出現を期待していました。しかしながら、未だ現在のカルシニューリン阻害剤を凌駕する薬剤は出現しそうにありません。また、私が現役で腎移植に携わっている間に新規薬剤が出現する気配すら感じることはできません。視点を変えながらも、これからも長い目で新規免疫抑制剤の開発、また「新しいスタイルの移植」が発展することを期待したいと考えます。

ようやく収束の気配が見えてきた新型コロナウイルス感染症ですが、新たな変異株オミクロン株が出現し、未だ不安は尽きません。新型コロナウイルス感染症が終息し、更に発展したポストコロナの世界の到来を待ちたいと考えます。

最後に洽楽会の先生方にとってより良い新年を迎えることができますことを祈念します。