

News Letter

自治医科大学地域医療オープンラボ

Vol.44, Apr, 2011

臨床医育成も研究者育成もともに大学の第一義的使命

自治医科大学 医学部長 小児科学教授
桃井 真里子

次世代育成は臨床医のみではない

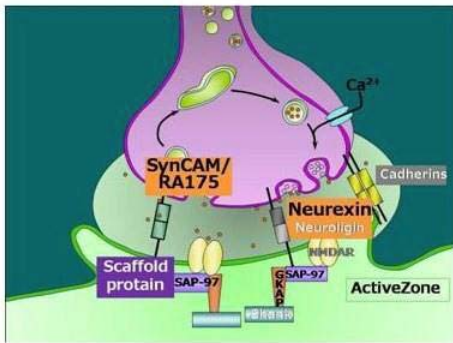
医師の研究職離れが顕著になり、MDによる医学研究の衰退が危惧されている。本学は全国の地域医療現場で活躍すべき臨床医を育成するための医育機関であるから臨床医育成が第一義的使命であるが、大学から研究を奪ったら大学ではありえず、研究活動の振興と研究者育成も大学としては第一義的使命である。この両輪がともに機能してこそ大学として存在意義があるのであり、研究者育成のみならず臨床医育成にも、研究マインドと方法論の教育は不可欠である。臨床医学は、患者さんからの疑問を研究のシーズとすることで発展してきた。臨床医としての着眼が優れていればいるほど、研究成果は有用性が高い。しかしながら、同時に、有用性がわからない研究こそ、新展開を期待出来る研究でもあり、要するに、不可知の状況を何とかしようとする意欲を教育することは、研究者でも臨床医でも本質的には変わらない。本学が存在価値のある大学であり続けるためにも、臨床医育成と研究者育成は車の両輪であり、そのために何をしたらよいかの戦略が必要である。臨床医の若いキャリアの中で、研究に従事し方法論を学び医学博士号取得という流れの中で、臨床だけでは得られない頭脳の使い方を学ぶことは、臨床医としても重要な教育ではないかと思う。臨床は技術だけではなく、深い論理的思考によって支えられているからである。大学院に入学しようとしまいと若い医師達に研究の機会を与えるキャリア支援、育成策を考える必要がある。このためにも、研究職の教育力を最大限活用することが求められている。研究者が良き教育者でなければ大学に奉職する必要はなく、大学ではよき研究者であると同時に、よき教育者であり、次世代研究者の育成と同時に、臨床研究者の育成にも貢献して頂けることに期待するところ大である。



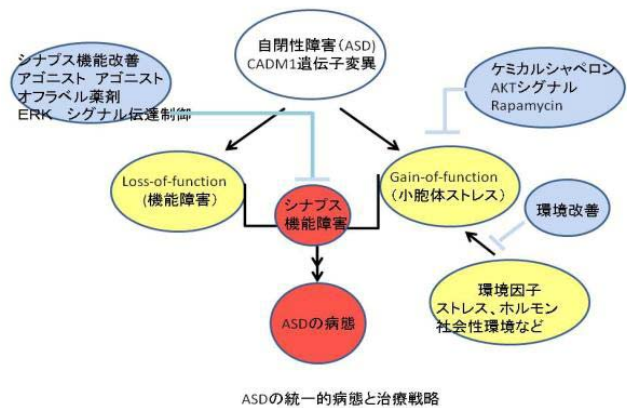
小児科学から：発達障害の研究が示すもの

以上は、総論として、であるが、この欄は最新の研究事情の報告でもあるので、以下は、全く立場を変えて、専門領域の研究の一端をご報告する。発達障害の中でも社会性の障害を主要症候とする自閉性障害は、最近の増加が言われ、その病態解析が進みつつある。既に旧聞に属するが、自閉症の原因遺伝子として最初に報告されたのは、シナプス接着タンパクの一つである *Neurexin3,4* であり、2003年であった。自閉症と Asperger 障害の同胞に同一の変異が検出され、原因遺伝子と推定された。その後、*Neurexin* の分子パートナーである *Neurexin* にも変異が同定され、さらに、シナプス骨格タンパクをコードする *Shank3* にも疾患関連変異が報告され、筆者の研究室でもシナプス接着タンパク遺伝子 *CADMI* に2変異を報告するなど、自閉性障害はシナプス機能不全であると考えられるに至っている。非進行性の脳の機能不全であるから、シナプス不全であることは当たり前と言えば当たりまえである。*CADMI-KO* マウスは、

攻撃性や不安、コミュニケーション障害を示すが自閉性障害の全ての症候は呈さないことから、変異タンパクによる Gain-of-function が分子病態に関与することが示唆されている。CADMI 変異を導入した細胞で、変異タンパクの処理機構が発動し、ER ストレスを誘導することも確認された。誘導された CHOP,ATF4 等の ER ストレス関連タンパクは、GABA 受容体のシナプス膜への輸送を障害するという *in vitro* のデータも gain-of-function を示唆している。自閉性障害が変異タンパクによる機能性タンパクの輸送障害を生じることが共通の分子病態であるという仮説は他からも報告され、Neuroigin そのものが、単に接着機能のみならずシャペロン機能をも持つ α/β -hydrolase superfamily に属し、実際、変異はこの活性ドメイン中にあることは、CADMI 変異と同様の分子病態を推察させる。共通病態がシナプス接着機能不全だけであると治療介入は困難だが、シナプス機能性タンパクの膜上輸送不全であれば、あるいは、輸送不全の結果としての他の機能性タンパクの過剰発現であれば、適切なリガンドがされば、治療介入は成立する。筆者が大学を卒業する頃、先天代謝異常症の原因酵素が つぎつぎに同定され、多くの代謝異常症の生化学的病態が解明された。1980 年代の遺伝子の時代を経て、それらが単一遺伝子変異による疾患として位置づけられ、それらは疾患と遺伝子が直結した第一世代であった。脊髄小脳変性症等の進行性の神経変性疾患に病因遺伝子が同定され、進行性神経病態と細胞死の分子機構が解明された時代がこれに次いだ。第二世代ともいうべき段階である。非進行性で脳機能不全を形質とする高頻度疾患である発達障害が幾つかの原因遺伝子変異の同定を経て、ER ストレスとの関係で語られつつある時代は、神経疾患と分子病態の第三世代ともいうべき段階である。いずれも少数数の患者に検出された遺伝子変異が研究の発端となっており、臨床医の視点は医学の前進に不可欠であることは論を待たない。研究視点を持つ臨床医の育成は、最前線の地域医療にも不可欠であり、本学の教育の一層の進化が求められているように思う。



神経接着タンパクNeuroigin-3, Cadm1



ASDの統一的病態と治療戦略

[発行] 自治医科大学大学院医学研究科
地域医療オープン・ラボ運営委員会
 事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
 TEL 0285-58-7477/FAX 0285-44-3625/e-mail openlabo@jichi.ac.jp
<http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.htm>