

大 阪 医 科 大 学

第 91 回 医 学 会 総 会  
平 成 27 年 春 季 学 術 講 演 会

プ ロ グ ラ ム 講 演 内 容 抄 録

日 時 平 成 27 年 6 月 10 日 (水)

< 16 : 00 ~ 18 : 10 >

場 所 大 阪 医 科 大 学 臨 床 第 一 講 堂

—— 当 番 ——

病 理 学 教 室

放 射 線 医 学 教 室

大 阪 医 科 大 学 医 学 会

高槻市大学町 2 番 7 号 ・ 大 阪 医 科 大 学 ( 榎 大 阪 医 大 サ ー ビ ス 内 )

電 話 0 7 2 ( 6 8 4 ) 6 4 5 6 番

## プログラム

1. 開 会 の 辞
1. 会 長 挨 拶
1. 「研究奨励賞受賞者」表彰式
1. 特 別 講 演
1. 医 学 会 総 会

### 特 別 講 演

キマーゼの発見とその阻害薬の可能性

〈16:20～17:00〉

大阪医科大学大学院医学研究科

教授 高 井 真 司

医師はなぜ他人のために働くことができるのか？

そもそも利他的であれと教育すべきなのか？

～質的研究のご紹介も含めて～ 〈17:00～17:40〉

大阪医科大学 地域総合医療科学寄附講座

特別任命教員教授 鈴 木 富 雄

## キマーゼの発見とその阻害薬の可能性

大阪医科大学大学院医学研究科

教授 高井 真 司

キマーゼという酵素の発見は、イヌの血管で未知のアンジオテンシンⅡ産生酵素として発見された。当時（約30年前）は、Chymostatin-sensitive angiotensin Ⅱ-generating enzyme (CAGE) と命名され、ヒトの血管でもその存在が示されたことで注目された。しかし、CAGEの精製、クローニングが行われた結果、CAGEは肥満細胞で発現するキマーゼと判明した。その後、キマーゼにはアンジオテンシンⅡの産生以外に Transforming growth factor (TGF)- $\beta$ の活性化やマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-9の活性化など、多様な酵素機能を有することが次々と明らかにされてきた。アンジオテンシンⅡは、血管収縮作用以外に活性酸素種や様々なケモカインや増殖因子の産生を亢進して血管や心臓、そして、腎臓などの臓器障害に深く関与する。また、TGF- $\beta$ は線維化形成の促進、そして、MMP-9は炎症細胞の浸潤や血管新生に深く関与することが知られている。一方、これらキマーゼの作用亢進により引き起こされる様々な疾患に対してキマーゼ阻害薬による予防効果や治療効果が期待されている。

キマーゼ阻害薬が、初めて *in vivo* で有効性を示したのはイヌの静脈移植後におこる血管狭窄の予防であった。当時、経口投与可能なキマーゼ阻害薬が開発されていなかったため、静脈を移植する前にキマーゼ阻害薬を浸したのちに移植することで狭窄を予防できることが示された。その後、経口投与可能なキマーゼ阻害薬が開発され、バルーンカテーテルによる傷害血管部位の狭窄予防効果も確認された。これらのキマーゼ阻害薬による血管狭窄予防の機序は、移植された血管もしくは傷害された血管において、キマーゼによるアンジオテンシンⅡ産生を抑制したためであった。血管疾患としては、キマーゼ阻害薬による腹部大動脈瘤の拡大予防も期待されている。イヌやハムスターの腹部大動脈にエラスターゼを処置することで作製される腹部大動脈瘤モデルに対して、キマーゼ阻害薬は腹部大動脈瘤の拡大を有意に抑制した。また、高脂血症を呈する ApoE 欠損マウスにアンジオテンシンⅡを持続的に投与することで作製される腹部大動脈瘤モデルに対してもキマーゼ阻害薬はその拡大を予防した。これらのキマーゼ阻害薬による機序には、キマーゼによる局所のアンジオテンシンⅡ産生抑制に加えて MMP-9 活性の強力な抑制が深く関与していた。

心臓疾患においてもキマーゼ阻害薬は動物モデルで有効性が報告されている。例えば、キマーゼ阻害薬による心筋梗塞後の心不全予防がハムスターやイヌのモデルで示されて

おり、心筋梗塞後の死亡率も有意に減少させた。このキマーゼ阻害薬の機序には、心臓局所のアンジオテンシンⅡ産生抑制が深く関与していた。一方、ハムスターの拡張型心筋症モデルでもキマーゼ阻害薬は、心臓線維化の抑制と心機能低下の予防を示したが、この機序には局所のアンジオテンシンⅡ産生抑制に加えて TGF- $\beta$  の産生抑制も寄与したと考えられた。キマーゼ阻害薬による線維化予防効果に関しては、心臓以外でもハムスターの肝硬変モデルや非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) モデル、抗癌剤による肺線維症 (ブレオマイシン)、腎臓線維化 (シスプラチン) でも示されており、キマーゼ阻害薬による様々な臓器の線維化予防効果に期待が集まっている。キマーゼ阻害薬による TGF- $\beta$  産生抑制作用は、手術後の癒着予防にも有用である。これまでにハムスターやイヌの腹部および胸部の手術後の癒着モデル、そして、眼科領域ではイヌの緑内障手術後の癒着モデルに対して、TGF- $\beta$  産生の抑制を介してキマーゼ阻害薬は手術部の癒着形成を予防した。

消化器疾患モデルとしては、ラットのインドメタシンによる小腸潰瘍モデルやマウスのデキストラン硫酸誘発潰瘍性大腸炎モデルに対するキマーゼ阻害薬の有効性が示されている。これらのモデルの小腸や大腸の潰瘍部位では MMP-9 活性の著しい増加を認めたと、キマーゼ阻害薬は潰瘍部位の MMP-9 活性を強力に抑制することで、潰瘍面積の縮小や潰瘍性大腸炎で見られる下痢や血便などの症状を大きく改善した。これらのキマーゼ阻害薬による小腸潰瘍および潰瘍性大腸炎の予防効果の機序としては MMP-9 活性の抑制が深く寄与したことが示唆される。炎症性疾患としては、ハムスターのリポポリサッカライド (LPS) とガラクトサミン (Galn) を投与して作製する急性肝炎モデルにおいてもキマーゼ阻害薬は、LPS/Galn 投与後に増加する MMP-9 活性を抑制し、急性の肝障害を有意に予防した。

キマーゼは多様な酵素機能を介して様々な疾患の発症および進展に関与している可能性が報告されてきた。そのため、これまでにキマーゼ阻害薬を用いた臨床試験のターゲットも心不全、喘息、アトピー性皮膚炎と多様である。ここに挙げた動物疾患モデルに対するキマーゼ阻害薬の効果は、すべて本学の共同研究で成し得たものである。現時点では、どのような疾患に対してキマーゼ阻害薬が実際に臨床で適用されるようになるかは不明であるが、本学で実施された基礎研究の成果が臨床に結びつくことを期待したい。

# 医師はなぜ他人のために働くことができるのか？

## そもそも利他的であれと教育すべきなのか？

### ～質的研究のご紹介も含めて～

大阪医科大学 地域総合医療科学寄附講座

特別任命教員教授 鈴木 富雄

今日の医療において、医師の役割は大きく変化した。「お医者様」という言葉に表現されるパターンリスティックな医師-患者関係は、インフォームドコンセントを基盤としたより対等な患者-医師関係へと移行し、医師には、患者のニーズに合わせた医療を提供することが一層求められるようになってきている。そして、この「より良質の医療を提供すべきである」という社会からの期待は、医学教育にも大きな影響を与えている。世界各国の医学教育において、「医学部が育成すべき医師の能力」が、アウトカムやコンピテンシーと表現されて明文化され、カリキュラムに反映されるようになってきたことはその一つである。医師のコンピテンシーの一つにしばしばあげられ、近年話題になっているのが、医師のプロフェッショナルリズムである。中でも、医師の利他性に関する議論は、研修医の労働時間制限などに関する話題とも相まって、多くの医師を議論に巻き込んでいる。特に西欧諸国にて Generation X と呼ばれる世代では、ワーク・ライフバランスをとることが重要視されるとされており、彼らの「利他的の不足」が医療現場の危機として語られ、医師の利他性をどのように教育するかということは、近年の医学教育界で最も重要な話題の一つとされている。

我が国でも実際のところプロフェッショナルリズムは医学教育の中でほとんど教育されていなかった。「医師だから社会に貢献して当然である」という医師自身がこれまで自然に保持していた自覚や、ある種の特権意識から来る振る舞いが、その教育の必要性を認識させえなかった一因となっていた可能性もあるが、昨今、自然発生的なプロフェッショナルリズムに関する意識は低下の一途であり、プロフェッショナルリズムの涵養や教育とは、本人の資質に任せるものではなく、医師となる全ての者に対して改めて教育すべきものであるという認識への転換が必要だと考える。しかしながら現時点では、具体的に何をどのように教育すべきかについての明確なコンセンサスは専門家の中でも得られておらず、全国の医学部でも体系的な取り組みは進んでいない。

そのような中、2011年3月11日、東北地方に甚大な被害をもたらした東日本大震災に際し、被災地支援を行った医師の利他的行動に関する動機に私達は着目した。被災地支援医師15名（東大、名大、プライマリ・ケア連合学会母体のP-CATからの派遣医師）に対して「利他的行動の動機に焦点を当てた半構造面接」を施行し、質的分析の手

法である SCAT (Steps for Coding and Theorization 名古屋大学大谷) を用いて、被災地支援という利他的行動の動機に関して、複数の概念要素が関連していることを明らかにした。すなわち「向社会的志向」、「臨床能力の力試し」、「体感欲求」、「帰属感」、「能力ある者の当然の義務」、「罪悪感」であった。これらは、いわゆる「利他主義」という概念に単純に結びつけられるものばかりではなく、むしろある観点からは「利己的」とも考えられるような個人としての欲求や感情の動きに関連した種々の要素をも含んでいた。

最近の研究によれば、「利他的であれ」という教育はそもそも間違いであるという見解がでてきている。利己と利他を二元論的に論じることの限界や、回帰主義的な教育手法に対する懐疑がその背景にある。Burks の総説論文では、共感や向社会的行動を促す方がより現実的なアプローチであるとされ、また具体的な手法として、Mindfulness, Self-reflection, Perspective taking, Role modeling, Emotional labor があげられている。また、Bishop はその総説論文の中で、利他主義は測定できないものであり、それゆえに有効な教育方略の提唱は難題ではあるが、プロフェッショナル教育という観点からは、利他的な行為、すなわち向社会的行動を臨床現場で実際に示したり、それについて論じることのできるメンターや良き教師の存在が、極めて大切であると述べている。

以上のことを踏まえて言えば、本研究のように実際のケースを質的に分析することにより、利他性の高いと考えられる医師の行動や考えを具体的に明らかにし、共感や向社会的行動などの現実的な概念とも関連付けながら、それを映像や言葉で学生や研修医に伝え、それをもとにした Reflection Session を持つことなどは、利他性（およびそれに関連する概念）の実践的教育に非常に有効な手段となるかもしれない。

本日は、私たちが行った上記研究の結果に加え、近年、医学・医療分野においても注目され、研究手法として用いられるようになってきた質的研究そのものについても、多少時間を割いて解説したい。