

## いつか出会う発見を待ち望んで

奥山隆平

診療、教育、研究の3つが大学医学部の使命である。しかし、最近は診療や教育に対する仕事量が増加して、なかなか研究に手が回りにくくなっている。また、臨床研修制度がスタートしてからは、卒業後大学に戻ってこない人も増えている。研究にまったく触れる機会のない若手の医師が増えている。研究が軽視されることは良くないと、多くの方がお感じであろう。しかし、「こうあるべき」というようにならないのが、世の実情かもしれない。

私が研究に手を染めたのは、医学部を卒業して3年目、大学院に入学したときであった。皮膚科から、加齢医学研究所分子発生部門という研究室に行かせていただいた。テーマは、皮膚ではなく、血液を使って幹細胞の制御メカニズムを明らかにしよう、というものであった。当時1990年代の初頭は、iPS細胞はまだ樹立されておらず、一部の研究室でES細胞を使って幹細胞の解析が進められている状況であった。指導教官は、「骨髄には、血液の幹細胞を維持する仕組み、すなわち特異的な微小環境が存在するはずだ。幹細胞をサポートする骨髄間質細胞を探しなさい」と話してくれた。そこで、骨髄中の間質細胞の細胞株を多数樹立し、そこに血液幹細胞を加えて培養するという実験を連日行った。

研究をスタートして数カ月が経ち実験にも少し慣れてきた頃、培養していた間質細胞の中に筋肉のように拍動する細胞が頻繁に出現することに気付いた。注意してみると間質細胞から血管内皮細胞、軟骨細胞、骨細胞といった様々な細胞が出現してきていた。軟骨細胞や骨細胞ならまだしも、骨髄中に存在しない筋肉細胞が骨髄間質細胞から分化する予想外の現象に、私も研究室の皆もただ驚いた。現在では、骨髄に限らず組織には幹細胞はじめ未分化な細胞があり、異なる組織の細胞へも transdifferentiation することが知られている。しかし、当時は細胞の系統は一度決まると固定化してしまい、皮膚から神経ができたり、骨髄から筋肉ができたりすることはない、と皆が信じていた。骨髄間質細胞から筋肉が分化するということの生物学的、医学的な意義を私には見通すことができなかった。学会で発表しても有名な先生方に、「骨髄中に筋肉は存在しないから、人工的な現象を観察しているにすぎない」、「間質細胞を骨髄から分離する際、誤って筋肉を混入させたのではないか」といった手厳しい評価をいただいた。高名な研究者の評伝などで、「予想外の結果は大発見に通じることがある」といったことが記載されている。しかし、学会などで批判され続けると、大学院生の私には自分のみつけた結果が大発見に通じるとは到底信じるができなかった。そこで、元来のテーマである幹細胞と間質細胞と一緒に培養する実験に集中し、筋肉に分化する現象の方は手持ちの実験結果を集めて、手ごろな雑誌に投稿することとした。

さて、数年後、アメリカ東海岸のグループが、骨髄中の間質細胞は骨髄以外の系統の細胞にも分化するポテンシャルがあることを発表した。彼らは、骨髄中の細胞は出生後も多分化能を有するので再生医療のソースとして利用できる可能性が高い、と論じていた。彼らは骨髄細胞から血管を再生させ、心筋梗塞や動脈硬化を治療できる可能性を指摘していた。実際、骨髄細胞から血管を再生させることは今日治療として確立してきている。また、遺伝性の筋肉変性疾患の患者さんの骨髄細胞を取り出し遺伝子治療を行い、さらに筋肉に分化させるこ

とができれば、現在不治の病とされている筋肉の変性疾患の治療法になるであろう。アメリカのグループの仕事は、サイエンスに掲載された。この論文を目にしたとき、「数年前に俺がみついていたことじゃないか」と感じた。正直、チャンスを逸した、と思った。もっとしっかりと考え、細かい点も押さえておけば、大発見として発表できたのにと感じた。自分でそうと気付かずに、大発見の上を素通りしてしまっていたことを知った。

骨髄の間質細胞が筋肉に分化するのを発見したとき、他のすべての研究をなげうってこのプロジェクトに専念していれば今頃、再生医療の“大先生”になれていたかもしれない、と悔しがった。しかし、大学院生のあの当時の私が、指導教官のアドバイスを無視して、海のものとも山のものともわからないプロジェクトに専念できたか、と考えれば、答えはノーである。別のグループが大きな仕事として大成させたから、「私も知っていた」などと言えるが、周囲から全く評価されない状態で他の研究を停止して自分のエネルギーを何年と投下することは容易でない。うまく仕事が成就すれば高い評価を得られるであろうが、その可能性は決して高くない。まったく見込み違いということもあろう。うまく解析を進めることができても、他のグループの後塵を拝する危険性も大きい。僅かな可能性に賭けて地道に研究を進展させるのは至難の業である。

サイエンスに掲載されたアメリカのグループの論文を目にしてしばらくして、自分はチャンスを逸したのではなく、チャンスを見抜く、仕事としてまとめる見識がなかったということに気付いた。研究者として医学、生物学に高い見識があれば、大発見の芽であることを理解できたのかもしれない。大学院では、指導教官に最初に薦められた幹細胞の解析のプロジェクトを、四苦八苦しつつまとめ、学位論文とさせていただいた。私が大学院の期間に学んだことは、予想外の実験結果に出くわした際に、医師として、また研究者として高い見識がある人だけがそこに潜む本当の価値を見抜くことができる、ということであった。大学院を終了後、大学や地方の病院での勤務、留学などをしてきたが、どこかで大発見に出会うかもしれない、と思いながら過ごしてきた。大発見の芽に出くわしたときに、その真の意味を見通せるよう研鑽を積み重ねばと思って今も暮らしている。

「待ちぼうけ」という歌がある。野良仕事をしていた農民が、兎が木の根っこにぶつかって死んだのを目にする。この兎をご馳走として食べた農民はこれに味をしめて、その後は農作業をやめて兎が木の根っこにぶつかるのをひたすら待つ。しかし、二度と兎は木の根っこにぶつからず、農地は荒れ果て農民は国中の笑い者になった、という話である。研究していても成果が上がらない日々が続くと、もしや自分は兎が木の根っこにぶつかるのを待っているのではないかと不安になる。「待ちぼうけ」になる可能性はゼロではない。世の中では、いろいろな研究成果が発表されるので、自分だけ取り残されたような気がしてくる。しかし、研究はやらないかぎり、発見に出会うチャンスはゼロである。研究を進めていくと人類がまだ全く知らない発見に出くわすかもしれない。自分だけがその意義を理解できる機会があるかもしれない。発見をものにできないのは、「待ちぼうけ」となっているのではなく、発見に出会った際に素通りしてしまっているためなのかもしれない。診療と教育を怠らないことは言うまでもない。さらに、研究に対しても意欲を高めていけば、「待ちぼうけ」にはならないと信じて、手を抜かずに進めていきたいと考えている。

(信州大学医学部皮膚科学講座教授)