

# 第4部

## 新時代への飛翔

1

未来へのメッセージ／研究・教育・臨床・地域貢献

2

未来を動かす：未来への提言

3

学生からのメッセージ

# 世界に発信する角膜の再生医療

特任講座・感覚器未来医療学教授／名誉教授 木下 茂

## 1 鬼手仏心の強い心で

1872(明治5)年に創立された京都療病院、そしてその伝統と風土を醸成してきた京都府立医科大学は、日本初あるいは世界初と考えられる発見や発明を世に示してきた。このような伝統と風土は、私が1992(平成4)年に眼科学教室教授に就任したときにも実感した。

当時の学長の藤田哲也先生は脳科学の素晴らしい研究者であり、教授会は識見の高い教授の集まりであった。教授会は、現在の外来診療棟と基礎研究棟との間に建っていた2階建ての由緒ある建造物のなかで開催された。

その中に、確か「鬼手仏心」という表装された書が掲げられていた。「鬼手仏心」や「慈心妙手」という言葉は仏典に由来する言葉であり、患者さんに慈しみ思いやる心を持って、病気を治すための優れた医療技術を施す、ということの意味している。掲げられた書の「鬼手」は病気に対して鬼のような強い心を持って対処すること、と先輩教授から聞いたことがある。

このように、本学は、患者さんを治すという医療への強いメッセージを発信し、それを感じさせてきた。附属病院のスローガンである「世界トップレベルの医療を地域へ」にも繋がっていると感じている。本学の歴史と風土は、日本の医学部のなかでも特筆するものがある。そして京都の持つアカデミズムとサロン文化のなかで、最先端の研究がなされてきた。

## 2 臨床医としてのスタンス

1884(明治17)年に設置された眼科学教室の第10代教授に就任した私は、まず教室の理念を確立することに努めた。国是、社是と同じく、教

室是となるものである。

その理念とは、「臨床の府立」である。眼科領域の診療において患者さんに最善の治療を提供できる医療人グループであり、「今治せない病気を治す、難治性眼疾患を治す」、すなわち世界に伍して新しい治療法を開発する研究者グループとなることである。そして、世界のトップ10の一つと評される医療機関となることを目指そうとするものである。

「教育」「診療」「研究」は大学医学部の臨床系教室が担う三本柱の仕事とされ、この3つは並列して、同じ重みをもって論じられることが多い。しかしながら、「教育」とは確立した診断と治療、臨床に必要な技術・知識、医師・医療人としての心構えを教えることであり、「研究」は治らない疾病を治るようになるために行うもの、言い換えれば「未来の医療」を模索することである。「診療」を核として「教育」と「研究」が時間軸の上に並ぶと考えるのが、臨床医そして clinician scientist としての私のスタンスである。

## 3 新しい治療法の研究成果①

さて、眼科学教室グループが日本初、そして世界初として発信してきた重症角膜疾患に対する2つの新しい治療法の研究成果を紹介する。

「今治せない病気を治す」のターゲットとした疾患は角膜周辺部潰瘍、角膜化学外傷、スティーヴンス・ジョンソン症候群、そして水疱性角膜症である(図1)。

まず、背景情報として角膜という組織について簡単に説明する。角膜は眼球の前面に位置する強い凸レンズの役割を果たす透明で剛性の高い組織である。角膜には血管が存在せず、表面から順に、上皮、実質、内皮の3層構造からなる。



図1 診療現場で遭遇する、そして治す努力をしなければならない代表的な重症角膜疾患

上皮は5～6層の整列した角膜上皮細胞層からなり、実質は規則正しく配列するコラーゲン線維と、その間に密に存在する実質細胞からなる。内皮は生体内では増殖しないとされる単層の角膜内皮細胞層からなり、この細胞層のバリア機能とポンプ機能が正常に機能することにより角膜実質内の脱水和がコントロールされ、角膜の透明性が維持される。

眼の表面 (ocular surface) に今一度触れてみると、散乱を最小化するように特異に分化した角膜上皮細胞と、その周囲に微小血管でサポートされた結膜上皮細胞という2種類の異なる粘膜上皮系細胞群が存在する。両者の境界部分は“角膜輪部”と称され、その上皮基底層には角膜上皮幹細胞が存在する。このような眼表面の粘膜上皮幹細胞、特に角膜上皮幹細胞や角膜内皮細胞が損傷すると、先に述べたような失明に結びつく重症角膜疾患が生じる。

まず、第1の研究成果は、角膜上皮幹細胞が損傷・消失している角膜化学外傷やスティーヴンス・ジョンソン症候群などの難治性眼表面疾患といわれる重症角膜疾患に対する、羊膜をキャリアとした幹細胞を含む培養粘膜(角膜、口腔)上皮シート移植の研究開発である。本学に設置された大学倫理委員会によって、さまざまな基礎医学的見地から開発したドナーの角膜

上皮幹細胞を用いた培養角膜上皮シート移植術は1999(平成11)年に、委員会のほぼ最初の案件として承認された。また自己の口腔粘膜組織を用いた培養自家口腔粘膜上皮シート移植術は2002(平成14)年に承認され、ともに難治性眼表面疾患に対する新しい再生医療として臨床研究を開始した(図2)。

培養粘膜上皮シート移植術は、術後に速やかな眼表面粘膜の上皮化をもたらし、術後早期の炎症の鎮静化に劇的に奏効し、治療の臨床的意義が明らかになった。特に、患者さん自身の口腔粘膜上皮細胞を用いる培養自家口腔粘膜上皮シート移植術は、術後に拒絶反応を生じるリスクがないため、術後長期にわたり安定した臨床成績を示した(図3)。

羊膜提供に協力いただいた産婦人科学教室、そして口腔粘膜組織の採取に協力いただいた歯科に感謝申し上げる。

2007(平成19)年4月には、当時の井端泰彦学長の肝いりで基礎研究棟内に新設された再生医療・細胞治療研究施設(CPC施設)が本格稼働をはじめ、GMP(厚生労働省令で定める品質基準、Good Manufacturing Practice)に準拠した細胞調製施設を用いて培養口腔粘膜上皮シートを作製することが可能になった。想い起こすと、このようなCPC施設を当時完備していたのは、国内

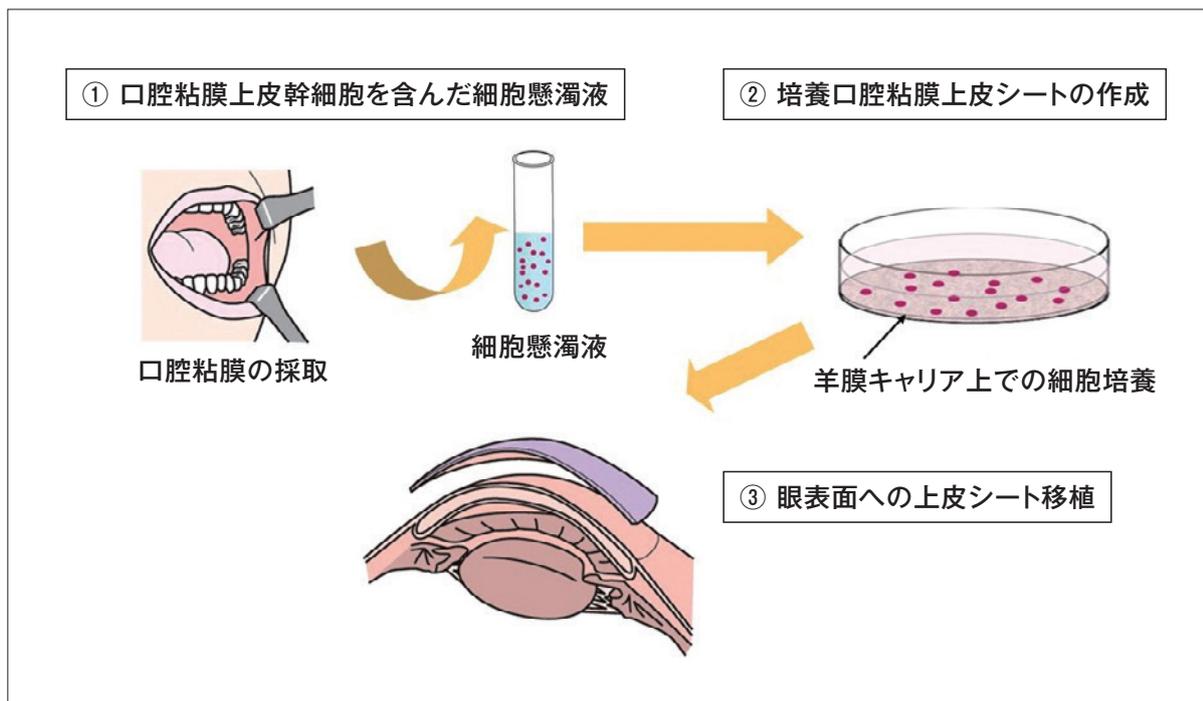


図2 培養自家口腔粘膜上皮シート移植術のシエマ(中村、他、医学のあゆみ2022;282:23190-23195の図2を許可のうえ転載、一部改変)

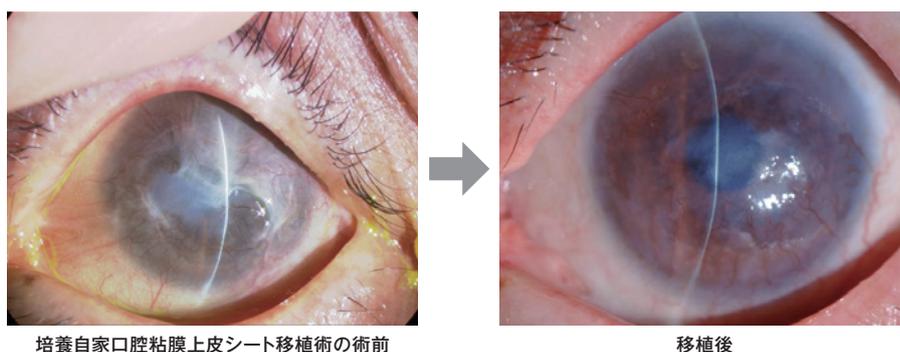


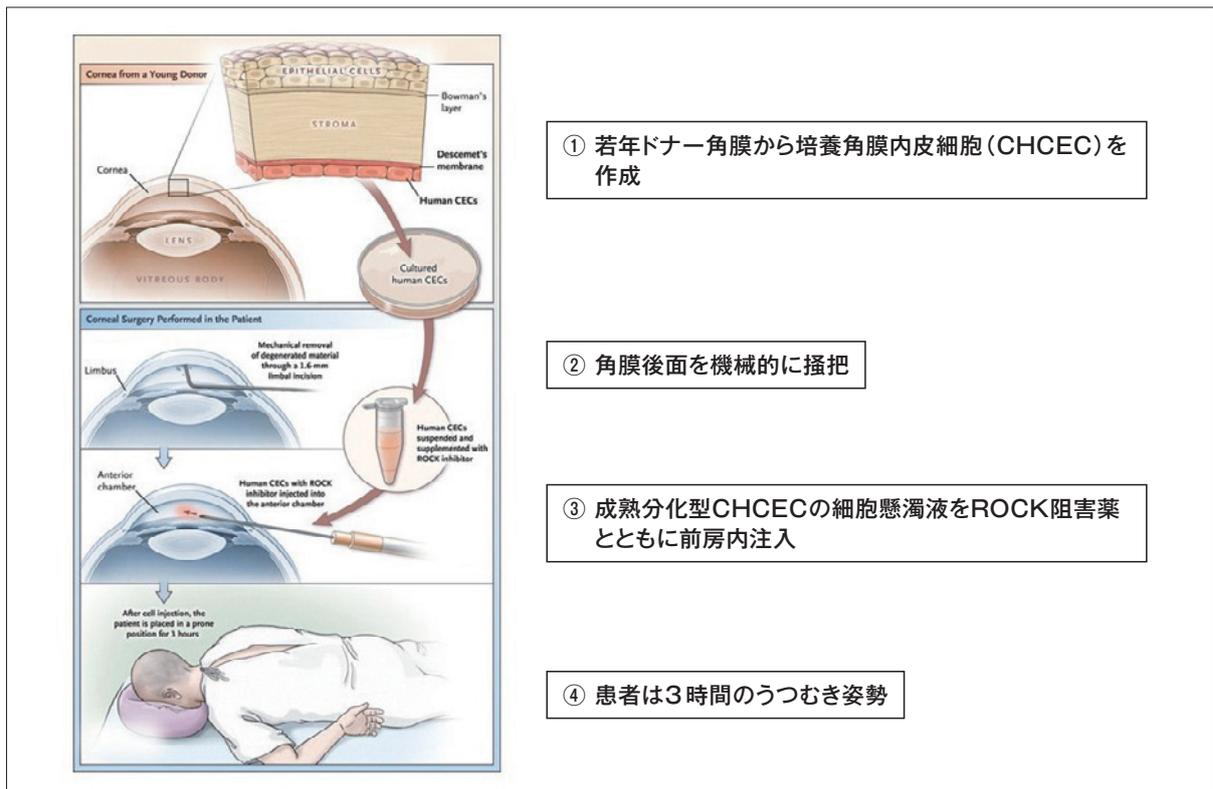
図3 培養自家口腔粘膜上皮シート移植術を施行した眼類天疱瘡の実例(木下、他、第43回ベルツ賞受賞論文、最新医学2007;62:132-180の図9より転載、一部改変)

の10施設ほどの大学医学部だけであった。改めて井端学長の英断に敬意を表するものである。

培養粘膜上皮シート移植術の実用化を模索するなか、2008(平成20)年に神戸の先端医療振興財団における橋渡し事業の外部シーズに選定され、それまでに実施した全72例の培養自家口腔粘膜上皮シート移植術を後ろ向き研究として解析し、明らかな有効性を示すことができた。この結果を踏まえて、最重症の難治性眼表面疾患(スティーヴンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、角膜化学外傷)を対象疾患として、培養自家口腔粘膜上皮シート移植術を前向き臨床試験(先進医療B)として22例、さらに医師主導治験として7例に実施した。この間、厚生労働省、AMEDからは2億円強の研究費を受けて本研究を遂行した。

その結果、培養口腔粘膜上皮シートは2022(令和4)年1月にひろさきLIからサクラシー<sup>TM</sup>として厚生労働省の承認を受けた。そして指定難病であるスティーヴンス・ジョンソン症候群の治療への外園千恵教授の強い思いが相まって、同様に医師主導治験を礎として、新規の強膜レンズがサンコンタクトレンズ株式会社からサンコン Kyoto-CS<sup>TM</sup>として、厚生労働省の承認を受けた。

私は、日々の研究開発の成果は、規制当局からの正式承認を得て初めて医療の歯車の中に組み込まれると考えており、この2製品は京都府立医科大学が世に発信した大きな成果の一つと感じている。



① 若年ドナー角膜から培養角膜内皮細胞 (CHCEC) を作成

② 角膜後面を機械的に搔把

③ 成熟分化型CHCECの細胞懸濁液をROCK阻害薬とともに前房内注入

④ 患者は3時間のうつむき姿勢

図4 ヒト培養角膜内皮細胞 (CHCEC) を用いた細胞注入療法の手順 (Kinoshita, Koizumi, Ueno, etc. New England Journal of Medicine 2018; 378: 995-1003より図1を許可のうえ転載、一部改変)

## 4 新しい治療法の研究成果②

次に、2001 (平成13) 年から水疱性角膜症に対して新規の治療概念の治療法を開発すべく、基礎研究を開始した。これは再生医療的アプローチによるもので、角膜内皮細胞を生体外で拡大培養し、培養された細胞を前房という閉鎖空間に注入し、注入された細胞に角膜内皮細胞層を再構築させるという細胞治療戦略であった。

そこでわれわれは、低分子化合物である Rhoキナーゼ (ROCK) 阻害薬 (Y-27632) がヒト多能性幹細胞培養を高効率化するという故笹井芳樹教授の知見を角膜内皮細胞培養に応用した。霊長類などでの研究から、ROCK 阻害薬は培養角膜内皮細胞の細胞増殖と細胞接着の促進、アポトーシス抑制、細胞培養効率の改善など、さまざまな利点を有することが明らかとなり、特許化した。

この再生医療技術を具体的に要約すると以下のようになる。水疱性角膜症の角膜後面を搔把し、若年ドナーから得た培養角膜内皮細胞を細胞懸濁液の状態でも ROCK 阻害薬とともに前

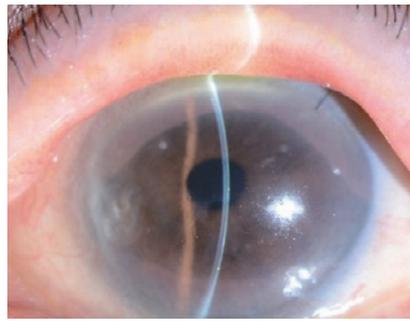
房内に注入、患者がうつむき姿勢を保つことで注入細胞が角膜後面に接着して自己組織化し、角膜内皮細胞層を再構築する (図4)。

同志社大学、滋賀医科大学との共同研究により得られた動物実験の有効性と安全性に関わる知見を礎として、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の承認のもとに臨床研究を開始し、2013 (平成25) 年12月10日に本治療法の第一例目を世界で初めて実施し、11例の臨床研究により POC (概念実証) を獲得し、同時に安全性も確認した。自家細胞ではないにもかかわらず、免疫拒絶反応を生じないという臨床データと科学的根拠も得ている。

ヒト培養角膜内皮細胞を用いた細胞注入療法は、移植された細胞が生体内で角膜内皮細胞層を再構築し角膜内皮機能を発揮するもので、サイトカイン産生等によるパラクリン作用ではないことが、他の多くの再生医療とは異なる点である。言い換えれば、注入された細胞は移植後に健常人の角膜内皮細胞と同等の細胞機能特性を発揮することが求められる。このため、安全かつ安定な医療の確立を目指して、臨床研



細胞注入療法の術前(水疱性角膜症)



術後3カ月(透明角膜)

図5  
培養角膜内皮細胞注入療法の手術前後。水疱性角膜症(手術前)と術後3か月の角膜所見。手術後に角膜厚さが正常化して、角膜透明性が速やかに回復していることが分かる(Ueno, Toda, etc. Am J Ophthalmol. 2022; 237: 267-77より図6を許可のうえ転載、一部改変)

究と並行して培養角膜内皮細胞の細胞特性や培養方法等についての基礎科学的研究を継続して実施した。

培養細胞亜集団の判別は、従来から角膜内皮細胞の指標とされてきた機能性蛋白(バリア機能: ZO-1、ポンプ機能  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase)では不十分であった。そこで複数の細胞表面抗原の組み合わせにより、ヒト培養角膜内皮細胞(CHCEC)の細胞亜集団を弁別する科学技術を新たに創出した。

具体的には、健常な *in vivo* 角膜内皮細胞と同様の細胞表面抗原発現を示す成熟分化型 CHCEC 亜集団は  $\text{CD}24^{\text{low}}/\text{CD}26^{\text{low}}/\text{CD}44^{\text{dim}}/\text{CD}105^{\text{dim}}/\text{CD}133^{\text{high}}/\text{CD}166^{\text{high}}$  であることを世界で初めて同定し、本学は細胞特許、医薬特許等を取得した。この亜集団を構成する細胞は、小型で細胞密度が高いこと、細胞老化関連分泌形質(SASP)関連サイトカインを分泌しないこと、特定の miRNA が低発現であること、主たるエネルギー代謝がミトコンドリアの酸化的リン酸化にあること、ミトコンドリア呼吸の最大呼吸能が高いこと、角膜の脱水和に関わる機能性蛋白(SLC4A11、AQP-1)が高発現していることなどを見出した。

これらの知見はいずれも成熟分化型 CHCEC 亜集団が健常な *in vivo* 角膜内皮細胞と類似した機能を有することを示したものである。そして CHCEC の培養環境下での分化可塑性に着目して培養条件を改良し、成熟分化型 CHCEC の安定的かつ効率的な製造法を創出した。さらに、水疱性角膜症患者に細胞注入療法を施行する場合、成熟分化型 CHCEC 亜集団を高含有する細胞群を用いるほど、移植後の角膜内皮細胞

層は高密度に再建され、優れた臨床成績を示した(図5)。

そして、世界で唯一われわれが選別技術と製造技術を有する成熟分化型 CHCEC の含有割合が90%を超える培養角膜内皮細胞を用いて第二相および第三相医師主導治験を実施した。治験の結果は有効性、安全性ともに申し分なく、Aurion Biotech Japan が住友製薬の支援を受けてPMDAに承認申請書類を提出しているところである。

この研究プロジェクトは、2011(平成23)年に国家プロジェクトとして始められた再生医療の実現化ハイウェイに採択された8プロジェクトの一つであり、文部科学省、厚生労働省、AMEDからの支援を総計すると、およそ13億円の研究費のサポートを受けたことになる。最終的には、大学の保持するいくつかの特許とノウハウは CorneaGen (現 Aurion Biotechnologies, USA)に導出し、本学は初期マイルストーンの契約金を得るとともに、製品が世に出まわれれば今後20年間にわたって何がしかのライセンス料を得るはずである。現在はFDAとの折衝を行いながら米国での臨床試験に向けての準備中である。

## 5 輝く未来を導くために

最後に、創立から150年を経た本学の将来像についてである。一言で言えば、輝く未来を導けるかどうかは、本学に愛校心を持った若手医師・医療従事者をどのようにして育てられるかにかかっていると考えている。ということで、

若手へのメッセージを送ることで結びの言葉にする。

私が医療の分野で個人的に目標としてきたものは「優れた臨床医」、そして“be innovative”であり“be international”である。自らの診療や研究が独創的であり高いレベルにあること、そしてそのレベルが世界に通用するかどうかを意識することである。

近年の医学の発展はめざましく、次々と新しい知見や技術が示される。そのような中で、最先端の診療を行いつつ最先端の研究を進めることは至難とも言える。しかし、臨床に立脚した研究、すなわち reverse translational researchこそ、われわれ臨床医が成し得るものであり、目標とするものである。繰り返しになるが、臨床教室の研究は現在の医療で治療に難渋するとされる患者さんを救済することを第一義として行うべきものである。

次に、何故、国際的な交流が必要なのだろうか？ 何故、他の施設との交流が必要なのだろうか？ 私の答えは以下のとおりである。

自分の常識が通用するかどうか、自分の医療技術が通用するかどうか、自分の考え方が通用するかどうか、これらは基準となるレファレンスがあって初めて評価できるものである。自分の

持っている常識は、他施設では非常識ということもままあり得る。最良の医学・医療を目指すのであれば、国内外における最新の動向とその基本的な考え方を把握することは大切であり、近未来予測にも必要な情報となる。世界は広く夢多いところである。若き医師・医療人たちが、それぞれの夢とロマンを持って、優れた「診療」を追い求めることを期待する次第である。

稿を終えるにあたり、ここに紹介した研究成果は本学の外園千恵、上野盛夫、稲富勉、中村隆宏、戸田宗豊、羽室淳爾、同志社大学の小泉範子、奥村直毅、その他多くの眼科学教室関係者の共同作業により成し得たものである。さらに、GCP（厚生労働省の定める医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、Good Clinical Practice）に定められた臨床試験の取り纏め等については、臨床研究推進センターの寺良向聡（生物統計学）、今井浩二郎（眼科学）と治験センター CRC の多大な協力を得たことを付記し、そして本学の歴代学長と歴代病院長のこれまでのご支援ご鞭撻に感謝申し上げます。

最後に、（公財）先端医療振興財団元臨床研究情報センター長の福島雅典先生の多大なる支援にも感謝申し上げます。

# 世界に発信した研究成果と展望

創薬センター長／名誉教授 酒井敏行

## 1 はじめに

この度、京都府立医科大学創立150周年記念誌に執筆の機会をいただき、たいへん光栄に存じます。本学は長年にわたり、地域において最新かつ最良の医療を提供してきてだけでなく、世界中の医学、医療に大きく貢献した革新的研究も数多く行ってきました。今回、不肖私の仕事に加え、最後に尊敬する先輩の先生方のお仕事の一部も紹介させていただきます。

## 2 本学に入学するまで

私は和歌山県有田郡湯浅町の出身で、地元の耐久高校に入学したが、2年の時に中学3年の弟和彦が骨肉腫に罹患し、左脚全摘を行ったものの、2ヶ月後に脳・肺に転移して亡くなった。亡くなる直前に聞いた弟の極めて残念な気持ちを忘れることができず、将来抗がん剤を見つけないかと思ったが、勉強嫌いだった自分にはとて



写真1 耐久高校2年の私(左)と湯浅中学3年の弟(右)、骨肉腫で亡くなる2週間前

も無理に思えた(写真1)。

一方、父方の祖父酒井真之丞は、丁稚奉公をしながら独学で勉強して、済生学舎という医学専門学校に入学した。同じく貧困家庭出身の野口英世と友人だったそうである。卒業後湯浅町で開業しながら、創薬を夢見て独学で研究を行い、電気も電話もない環境でありながら、世界で初めて夏蜜柑からクエン酸の抽出に成功し、湯浅町に「酒井製薬」を設立した。同様の研究に東京帝国大学の鈴木梅太郎や京都帝国大学の小松茂らも挑戦したが、祖父の後塵を拝した。私は、祖父が劣悪な環境でも研究できたのだから、自分でも何とかなるような気がしてきた。後で思えば若気の至りであるが、挑戦なしには何も起きなかったと思う。かような背景のもと、2年の浪人生活を経て、ようやく京都府立医科大学に入学できた。

## 3 学生時代の思い出

ザ・フォーク・クルセダーズの北山修さんの影響で、私もヨット部に入った。また、バイオリンを少し弾けたのでオーケストラにも入部したため、多忙な毎日であった。講義で特に印象的だったのは、病理学の藤田哲也教授のがんや神経の発生に関する最先端の講義だった。藤田先生からは、「大胆な仮説をたてることを躊躇してはいけない」という研究において最も肝要なことを教わることができた。本学で脈々と引き継がれる進取の気性と独創性の精神は、学生の頃から教わっていたことになる。最近、国家試験の合格率に意識が向きがちであるが、本学の誇るべき伝統である「自由で独創的な研究者マインド」に関する教育も続けてほしい。

学生時代の私は、お世辞にも学業に熱心な学

生とは言えなかったが、がん研究の夢があったので、トリアス祭でがんに関する研究発表をすることにした。友人に声をかけ10人くらいの賛同者がいたが、次第に減っていき、期待していた聡明で魅力的な女子学生にもことごとく断られ、気がついたら私と杉原洋行君だけになってしまった。杉原君は学術に対する関心が深く誠実な人だったので、人望があった。友人は「誠実な杉原君と冗談ばかり言っている酒井君の組み合わせは面白いけれど、杉原君が可哀相」とかからってくれた。杉原君も不安だったようだが、幸い2人だけでもやることになった。

私はその頃、丸山ワクチンなどのがん免疫療法が注目されていたので、バーネットの『免疫・老化・がん』という本に興味を持っていた。そこでタイトルは「免疫・老化・がん」に決めて、藤田哲也先生のお教えに従い、学生の特権とばかりに妄想に満ちた仮説を披露した。杉原君は、これも藤田先生から教わった、老化の本質は細胞死であるという仮説に注目しただけでなく、ポーヴォワールの「老い」にも着目し、広範な議論を展開した。

今から思えば、最先端の講義を聴くことができたおかげで、がんや老化に興味を持ち、トリアス祭のプレゼンにつながり、その延長として独自の研究を展開できたと感謝している。私が後に仮説をたてることに躊躇しなくなったのは、藤田先生の教えとトリアス祭の経験があったからだと思う。

杉原君はその後、藤田先生の病理学教室に入り、発がん研究を本格的に始められ、滋賀医大病理学教授に赴任後も発がん研究分野で大いに活躍され、私と発がんに関して一生語り合える友人になった。

## 4 卒業してから

杉原君を含めて何人かの同級生が入った藤田哲也先生の病理学教室に私も入りたかったが、記憶力に難があったためか、分厚いロビンスの病理学の教科書が頁を開いたまま寝ている私に

少しずつ降りてきて押しつぶされそうになった夢を2回見て断念した。行く所がなくなり、国立がんセンターにでも行けばがん研究ができるのではないかと思っていたところ、公衆衛生の川井啓市教授ががんセンター副所長と懇意であることを聞き、川井先生に会いに行った。川井先生から、まずはローテート研修を受けて一般医療を修得してからにしろと言われ、公衆衛生に入り、大阪鉄道病院で研修を受け、そこで出会った看護師と結婚することになったところ、川井先生から「何しに行ってきたの？」と叱られた。

その頃、生化学の西野輔翼先生がハーバード大学と国立がんセンターで輝かしい業績をあげられ、第一級のがん予防研究を行っておられるという情報を得た。それで公衆衛生の大学院に入り、2年間西野先生の研究室でがん研究をさせていただくことになった。

西野先生のご指導で、抗腫瘍性プロスタグランディン(PG)の研究を始めた。活性が明らかでなかったPGD<sub>2</sub>に強力なヒトがん細胞に対する抗腫瘍効果が存在することを、運良く見いだすことができた。かけだしの私のアイデアに耳を傾け、後押ししてくださった西野先生にたいへん感謝している。また、私の発表に興味を持っていたいただいた愛知県がんセンターの福島雅典先生から誘われ、がん研究班の末席に入れていただいた。

福島先生は、若干30歳台前半で班長を務められ、班員には文化勲章受章者の早石修先生、後に文化功労者になられた成宮周先生、後にノーベル賞を受賞された野依良治先生ら錚々たるメンバーがおられた。この強力な共同研究によって、あっという間に抗腫瘍性PGの分野において国際的にも最先端のグループになった。私はその時、我が国においても優秀な研究者が力を合わせれば、世界のトップに立つことは十分可能であるということを実感した。この何物にもかえがたい経験が、私のその後の研究の進展に大きな影響を及ぼしたことは言うまでもない。

ただし、大学院3年目に公衆衛生に戻った時に、教室のテーマはがんから老化に変更された

ので、何とかがん研究の継続は認めていただいたものの、研究費は与えられず非常に厳しい状態になってしまった。しかしながら、藤田先生から教わった「研究費がない時の方が、工夫を凝らして良い研究ができるものだ」というお言葉を思い出し、自分で二つの仮説を考えてみた。

一つ目に、発がんプロモーションは細胞膜のシグナル異常と考えられていたが、Arthur Pardeeが提唱したがんと正常細胞を区別する細胞周期のG1期のRポイントにおいて促進的に働くことがその本質ではないかと想像した。そこで、吉田光範さんにプロモーション抑制剤のケルセチンの細胞周期に与える影響を検討してもらったところ、予想通りG1期で進行を抑制した。この仕事はフラボノイドによる細胞周期への影響を示した初めての論文となり、その後も数多くのがん予防物質がG1期で細胞周期を抑制することを明らかにすることができた。その後、Rポイントで抑制的に働く遺伝子は、後にライフワークとなった網膜芽細胞腫遺伝子(RB)であると明らかにされたことに、不思議な縁を感じざるを得ない。

二つ目の仮説として、抗腫瘍性PGが細胞周期をG1期で停止させるのは、G1期を促進させるがん遺伝子N-mycの発現を抑制するからかもしれないと考えた。大学院生の丸井伸行さんが検討したところ、抗腫瘍性PGは著明にN-mycの発現を抑制することを見いだした。この遺伝子の発現量を調節する治療法や予防法を「遺伝子調節化学療法」や「遺伝子調節化学予防」と名付けて研究を進めたが、その成果の一つとして、後に述べる世界中で第一選択薬となった画期的抗がん剤であるMEK阻害剤トラメチニブ(商品名メキニスト)の発見がある。この経験から、若い人でも是非大胆な仮説を持っていただきたいと思う。

大学院卒業後は、教室の指示で京都府庁衛生部保健予防課技師として、2年間行政の仕事に就いた。私は2年間も研究から遠ざかるのは厳しいと考え、夕食後朝方まで、京都大学薬理学の成宮周先生の研究室で抗腫瘍性PGの仕事させていただいた。この時に成宮先生から研究

の進め方の指導を受けることができたのは、その後たいへん役にたった。

## 5 新しい発がん機構の発見

抗腫瘍性PGを治療薬とすることに対して限界を感じていたので、留学先を探そうとして福島雅典先生に相談したところ、「それは人に尋ねるのではなく、NatureとScienceを10年分読んで自分で決めなさい」と一蹴されたので、それを実行した。この頃注目されていたのは、がん抑制遺伝子の存在の可能性であったが、ハーバード大学のDr. Ted Dryjaらが、初めてのがん抑制遺伝子として、網膜芽細胞腫を抑制する網膜芽細胞腫遺伝子(RB)のクローニングに成功した。そこで、Dryjaの研究室に留学したいと思い、思い切って手紙を書いて、会うだけでも良いから会ってほしいとお願いしてみた。すると、奇跡的に留学が許され、日本でも大きな話題になっていたDryjaの研究室に分子生物学の経験すらない私が留学できることになったので、友人らは私の厚かましさにあきれていた(写真2)。

留学してから、RB遺伝子発現を調節するプロモーター領域の異常による発がんの可能性を考え、プロモーターの突然変異を調べた。その結果、2家系にプロモーター領域の突然変異を見だし、プロモーター活性が低下することにより発がんに至ることを証明できた(Nature 1991;353:83-6)。さらに、網膜芽細胞腫の腫瘍部



写真2 Dr. Dryjaに面接に行った時に、ご自宅に泊めていただいた

分のRBプロモーターに過剰メチル化が存在する症例を見いだしたものの(Am J Hum Genet 1991;48:880-8)、過剰メチル化がRB遺伝子発現失活の原因か結果かに関しては不明であった。

帰国後、大学院生の大谷直子さん(現大阪市立大学医学部病態生理学教授)らと、RB遺伝子プロモーター活性が過剰メチル化で失活することを見いだすことができた(Oncogene 1993;8:1063-7)。すなわち、がん抑制遺伝子が過剰メチル化で失活することを初めて証明する報告となった。この頃までは、発がんは遺伝子の塩基配列に異常をきたす「突然変異」により起きると信じられていたが、突然変異がなくとも、メチル基が結合するだけでも起きることを示したことになる。この本学発の「遺伝子のメチル化による新しい発がん機構」の発見は、その後「がんとエピジェネティクス」という大きな研究分野の嚆矢となった(Nat Rev Cancer 2004;4:143-53他)。

## 6 がん抑制遺伝子RBに着目したがんの診断法や予防法の開発

RBプロモーターに関する基礎的研究は興味深かったものの、本来の目的であるがんで亡くなる患者を減らしうる研究をどのように進めるべきか悩んでいた。一方、本学出身の母方の祖父玉置辨吉が、和歌山県田辺市で在野の研究者南方熊楠の主治医をしていた。私は南方の「萃点」という考え方に興味を持っていた。南方は大学に属さずNatureに60報以上単著で報告した天才であったが、森羅万象複雑怪奇であっても、いろんな線が交わる萃点があって、そこから見るといろんなことが理解できると説いた。がん研究においても、複雑多岐な情報の中で萃点を見つけることが重要と思いついたところ、極めて多くのがんで失活しているRB遺伝子が私にとっての萃点であると思った。そこで、いくつかの企業と、がんの診断法、予防法、治療法の開発をRBに着目して行った。

RBの活性を抑制するサイクリン依存性キナーゼ(CDK)の活性を定量する機器をシス

メックス社に製作していただき、消化器がんのがん部と正常組織を比較したところ、多くのがんでCDK2活性が高く、RBが失活していることが判明した。大阪大学で、早期乳がんの予後を検討したところ、CDK2の活性が高いと再発率が高いことが判明し、C2Pブレストという名で商品化された。また、RBを活性化させるがん予防ジュースの研究も行い、現在商品化に向けて開発中である。

## 7 進行がん患者に対する画期的新薬トラメチニブ(商品名メキニスト)の発見

種々のがん遺伝子の活性化の結果、RBがタンパク質レベルで失活することから、RBを活性化させる薬剤探索により、分子標的薬を発見する方法を思いつき、「RB再活性化スクリーニング」と名付けた。RBを活性化型にする遺伝子群の発現を増強させる薬剤探索をJT医薬総合研究所、アステラス製薬、中外製薬に提案を行った結果、新規MEK阻害剤トラメチニブ、新規RAF/MEK阻害剤CH5126766/VS-6766、新規HDAC阻害剤YM753/OBP-801を見だし、全てに対し臨床試験が行われた。中でも、トラメチニブは、進行性BRAF変異メラノーマ患者に著効を示し、米国で2013年にメキニストという商品名で承認され、今では世界中で第一選択薬として使用されている(写真3)。British Pharmacological Societyは、トラメチニブをDrug Discovery of the Yearに選んだ。

その後、トラメチニブはBRAF阻害剤ダブラ



写真3 ノバルティスファーマ社に導入後のメキニスト



写真4 日本医療研究開発大賞文部科学大臣賞受賞時、安倍晋三元総理、妻亮子とともに

フェニブとの併用により、メラノーマだけでなく、進行性 BRAF 変異非小細胞肺癌や甲状腺未分化がんに対しても著効を示し承認されている。他の多くの臓器の BRAF 変異がんにも著効を示しているため、近い将来、BRAF 変異を有する殆どのがんに対する適応が期待されている。

旧来の抗がん剤による進行性メラノーマに対する奏効率は5%程度であったが、トラメチニブとダブラフェニブの併用により、約70%にまで改善され、5年生存率や完全寛解率も飛躍的に向上した。ステージ3の同患者に対する著明な再発予防効果も証明されたことから、術後補助療法としても使用され、世界中のがん患者に対する大きな福音になった。

これらに対し、身分不相応な賞を数多くいただいた(写真4)が、中でも尊敬する藤田哲也先生と同じ紫綬褒章をいただいたことは、私如きにとって身に余る光栄であった。

## 8 今後の展望—— 創薬センターにおける夢

定年退官後、本学に創薬センターを設立していただいたことで、現在も創薬研究を継続中であり、新規がん分子標的薬やがん予防ジュースの開発研究を複数の企業と進めている。特に予防の開発研究には時間を要するので、若い研究者と一緒に取り組んでいる。これからも、積極的に挑戦する姿勢を忘れることなく、優秀なスタッフ、テクニシャン、秘書、大学院生の方々と、仲良く力を合わせて、世界のがん患者を救済しうる研究成果を本学から発信し続けていきたい。

## 9 世界に発信した本学発の研究

本学の誇るべき研究は膨大であるため、極一部のみ紹介する。先ず、病理学の藤田哲也教授は、神経発生において、マトリックス細胞仮説の他、神経細胞のエレベーター運動という当時としては常識外の現象を明らかにされ、紫綬褒章や朝日賞等を受賞された。他にも、胃がんなどの成人のがんの生長には、1個のがん細胞ができてから、早期がんになるまでに、10数年以上を要するという、がん予防戦略を考える上で、極めて重要な事実を発見された。生化学の藤田秋治教授は、チアミナーゼ(ビタミンB1分解酵素)の発見やビタミン定量法の確立により、日本学士院賞を受賞された。整形外科の保田岩夫助教授は、日本整形外科の二大発明といわれる骨の圧電気現象と電氣的仮骨を発見され、その後臨床応用されている。公衆衛生学の川井啓市教授と中島正継先生が開発された内視鏡的十二指腸乳頭切開術(EST)は、現在でも標準療法として世界中で使用されている。

以上、本学は基礎研究から臨床研究に至るまで、世界に貢献できる医学研究を長年にわたり継続してきたことを誇りに思う。

## 10 若者への提言—— 「ストーリーテラー」のすすめ

研究の進め方にはいろいろあるが、時流にのった研究を意識して、種々の研究を行うよりは、ストーリー性のある研究を辛抱強く進めることが重要ではないかと感じている。私の場合は、発がんを制御する細胞周期のRポイントに着目して研究を始め、Rポイントを抑制するRBのプロモーター領域の突然変異や過剰メチル化による新規発がん機構を発見し、次にRBを萃点とした診断法、予防法、治療法の開発、その成果の一つとしてトラメチニブ(商品名メキニスト)の発見という、一つの物語の「ストーリーテラー」になりうる研究を、多くの人との

出合いや運に助けられて遂行できた。

私は、若い研究者が、論文の数やインパクトファクターだけでなく、後にきれいなストーリーになりうる研究を辛抱強く続けていただければ、これからも本学から数多くのエポックメイキングな研究成果を世界に発信できると信じている。

## 11 謝辞

数多くの恩師、同僚、友人、家族、学内外の共同研究者らによる教え、励まし、援助、協力に加え、最後に、自由な研究を許容してくれた本学に対し、深甚なる謝意を表したい。

# 本学医学教育の現在と未来

疼痛・緩和医療学教授 天谷文昌

## 1 医学教育をとりまく状況

ライフサイエンスにおける新たな知見や医療分野におけるさまざまな技術開発により、医学生が学ぶべき知識や技能はこれまでにない増加している。このような状況の中、すべての医学生が学ぶべき項目として、「医学教育モデル・コア・カリキュラム」が2001(平成13)年に公開された。

その内容は数年ごとに見直され、現在の2016(平成28)年版では、「多様なニーズに対応できる医師の養成」をキャッチフレーズに、社会の変遷への対応、卒前卒後教育の一貫性などに力点が置かれたものになっている(図)。たとえ

ば、「(A)医師として求められる基本的な資質・能力」には、「(A-1)プロフェッショナリズム」「(A-5)チーム医療の実践」「(A-7-1)地域医療への貢献」「(A-8)科学的探究」などが含まれ、これらの資質を涵養する授業がカリキュラムに求められている。

本学では、早期体験実習(第1学年)や、地域医療実習(第5学年)、さらには、研究配属(第4学年)などを実施することによって、多様なニーズに対応できる資質の育成に注力してきた。新しいモデル・コア・カリキュラムが間もなく公表される予定であり、本学も含め、カリキュラムの継続的な再評価が必要になる。

一方、米国は2010(平成22)年に医師免許取得

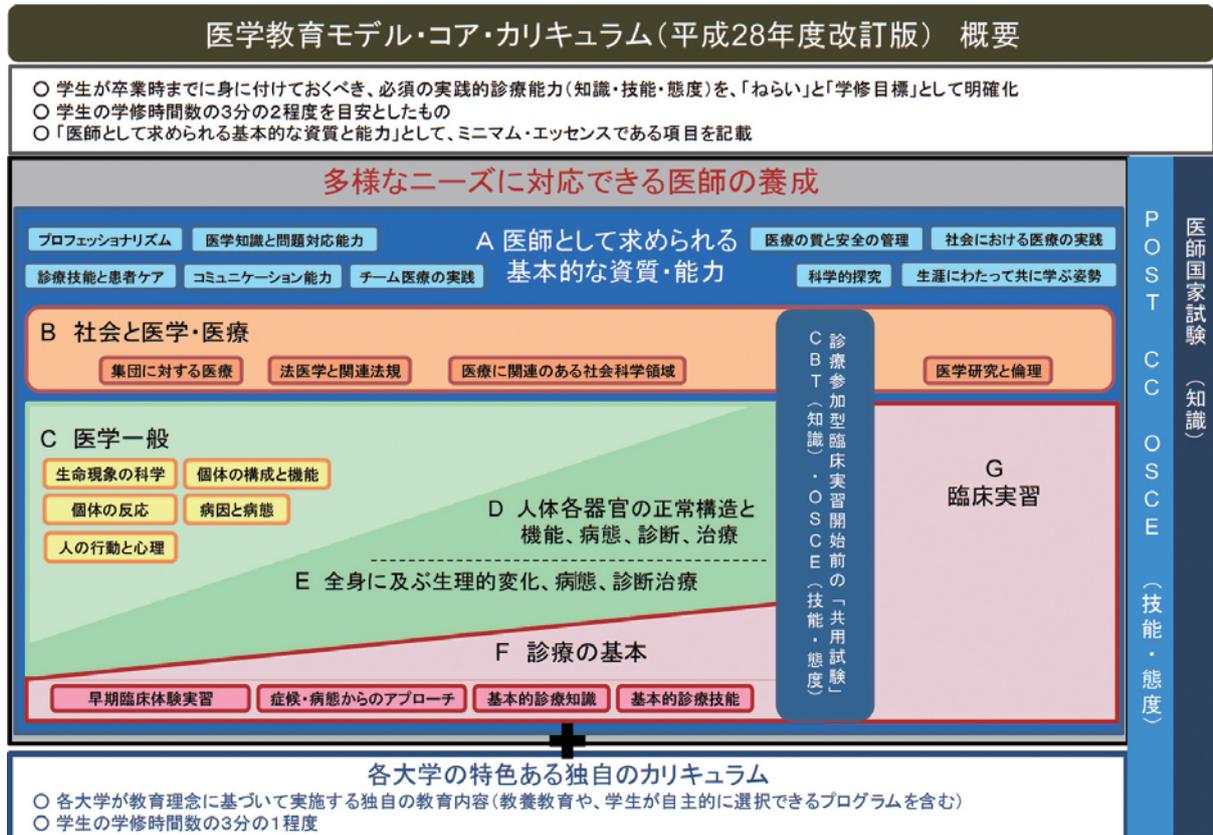


図 「医学教育モデル・コア・カリキュラム(平成28年度改訂版)概要」より。左端が第1学年、右端が第6学年を示している  
[https://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/chousa/koutou/033-2/toushin/1383962.htm](https://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/033-2/toushin/1383962.htm)

のポリシーを大きく変更し、2023(令和5)年以降、国際基準で認証評価を受けた医学部出身者以外は医師国家試験の受験資格を認めない方針としたために、日本の医学部も大きな影響を受けることになった。国際基準の認証機関として日本医学教育評価機構(JACME)が設立され、すべての医学部はJACMEの医学教育分野別評価を定期的に受審する義務が生じた。本学は2015(平成27)年に1巡目、2022(令和4)年に2巡目受審を受けた。

大学設置基準の大綱化により、教育の自己点検はすべての大学の責務となった。医学部では、定期的な自己点検、改革のきっかけとして、モデル・コア・カリキュラムの改訂や分野別評価受審などの外部評価を活用することが求められている。

## 2 新型コロナウイルス感染拡大時の対応

2019(令和元)年に登場した新型コロナウイルス感染症はまたたく間に拡大し、社会は大混乱に陥った。多量の医療資源が投入されたこと、全国一斉休校措置がとられたことが象徴するように、医療と教育は最も影響をうけた2領域となった。

文部科学省は2020(令和2)年5月に「遠隔授業等の実施に係る留意点及び実習等の授業の弾力的な取扱い等について」という通知を発出した。授業を対面以外の方法(遠隔授業)で行うことは以前から認められていたが、遠隔授業で取得できる単位数には上限があった。この通知によって、感染対策上行われる遠隔授業は特例として上限枠を外すこと、特例を満たすためには一定の要件が必要であることが示された。本学では2020(令和2)年4月にワーキンググループを立ち上げ、通知に沿った遠隔授業の導入に着手、同年5月7日より遠隔授業を各学年で一斉に開始した(表)。

一方、さまざまな医学実習の多くは、可能な限り対面実習を継続した。学生同士が一定の距

授業配信	Zoom
教材配付	Googleドライブ
課題の評価	Google フォーム
授業情報の周知	Gメール

表 本学における遠隔授業の標準的なもの。科目により、MoodleやGoogleクラスルームが補助的に利用された

離を保つため、学年を班分けして実習を複数回実施した科目もあった。登校人数を限定した上で一部の学生の教室参加を許容する、遠隔・対面ハイブリッド授業も模索されている。

新型コロナウイルス感染対策と教育活動の共存は容易ではないが、遠隔授業であっても工夫次第で授業内容を理解させることが可能であり、教員と学生が教室に集合しない限り授業が成立しない訳ではないことを認識できたことは、われわれの大きな財産となった。

一方、部分的であれ対面授業を実施したことは、結果的に学生のモチベーションによる影響をもたらした。授業中、あるいは授業前後のコミュニケーションが学生生活に欠かせないということは、今回得た重要な教訓の一つである。不足がちなコミュニケーションを補うため、本学では2020(令和2)年からメンター制度を導入しているが、学生交流の場としての大学をどのように維持し機能させるか、課題は残されている。

## 3 医学教育の未来像について

新型コロナウイルス感染対策の応急処置として導入された遠隔授業は、感染が長期化したこともあり、授業形態の一つとして定着したように見える。その効果はさまざまな形で検証され、その優れた面が広く認識されたことは、医学教育のありかたに大きな影響を与えた。

本学ではZoomで実施した授業を録画し、これをGoogleドライブに保存し、技術的な問題でライブ授業に参加困難であった学生を対象にオンデマンド視聴を許可している。他学に目を向ければ、YouTubeなど動画共有プラット

フォームを活用して授業内容をストリーミング配信する大学も少なくない。対面授業と組み合わせる活用法として、授業終了後に動画を配信することは復習に大変効果的である。また、予習として事前録画した授業動画を視聴させ、授業時間は質疑応答に当てる手法が、能動的学修(Active learning)の一環として実践されている。

通信技術のイノベーションが社会実装され、教育の分野においても活用され始めている。内視鏡手術や手術支援ロボット手技を解説する際には、術者の視点を学生に供覧し、視野に存在するさまざまな情報を解説する必要がある。拡張現実(Augmented Reality, AR)を用いれば、現実空間に文字情報が重なり、より詳細な情報を効率的に伝達することができる。3D映像技術の導入によって、人体の構造をより精緻に伝えることも可能だ。

一方、医療の現場にはさまざまな感染リスクや患者プライバシーの問題があり、学生が安易に立ち入ることが難しい場合がある。解決策として、仮想現実(Virtual Reality, VR)の技術を応

用し、臨場感を持った体験を可能にする取り組みも始まっている。

高機能シミュレータの応用も進められている。共用試験 CBT (学力試験) と OSCE (実技試験) は、学生がスチューデントドクターとして臨床現場に出ることを保障する試験だが、これらは近く公的試験となる予定である。臨床実習と初期研修の4年間に臨床手技を効果的に学修させるのがその目的であり、一定の手技・症候を経験することが臨床実習で求められるようになる。臨床実習中の手技・症候の経験と安全・安心な医療の両立に、シミュレータ教育は大きな役割を果たすことになるだろう。

絶え間なく続いてきた医学教育の自己改革の流れは、新型コロナ感染症をきっかけとして大きく加速し、その波はまだ終わりが見えない。うねりの中にいる私たちは、これを性急に総括するのではなく、これからも続く自己点検・自己改革の中で、時間をかけて血肉としていくべきだと考えている。

# AI ホスピタル構想

皮膚科学教授 加藤則人

## 1 はじめに

京都府立医科大学附属病院は、150年にわたって数多くの医師や看護師を輩出し、「世界トップレベルの医療を地域へ」の理念のもと、高度急性期医療、高難度医療、稀少疾患の医療を実践し続けている。

私が1989(平成元)年に京都府立医大を卒業して、医師になってから30年あまりが経ったが、その間の医学を含む生命科学の発展やさまざまな技術革新によって、医療の内容は飛躍的に進歩し高度化した。また医療そのものだけでなく、普段の診療では紙カルテが電子カルテになり、同じ処方を紙カルテ、看護師への指示簿、処方せんそれぞれに書く必要はなくなった。図書館にこもって医学中央雑誌や Index Medicus などの索引誌を何時間もかけて調べて、ようやくたどり着いた文献が掲載された雑誌を書庫から探し出してコピーしていたのが、今ではポケットのスマートフォンからインターネットを通じて検索し、電子ジャーナルにアクセスすることで、必要な情報を瞬時に得られるようになった。このように、作業が効率化して便利になる一方で、以前はなかった業務が増えている気がする。私たちがやり甲斐を感じる時間である「患者さんのために費やす時間」が増えた実感はなく、そうかと言って超過勤務の時間が減ったとも思えない。

## 2 先進技術の活用で目指すのは心優しい医療

現在、人工知能(AI: artificial intelligence)やロボット、通信、物流など、さまざまな分野の技術の進歩はめざましく、これらの技術を複合する

ことでより高い成果を生み出す動きが加速している。現在進んでいるキャンパス整備構想のAIホスピタル・ワーキンググループでは、これらの先進技術を京都府立医科大学附属病院でどのように活用して行くべきか、2040年に向けて自らの分野の業務をどのように変えていきたいか、について医師や看護師をはじめ病院で働く多くの職種の方々からアイデアを募った。うれしいことに数週間後には、私の予想を遙かに上回る質の高い内容の提案が数多く寄せられた。字数の関係でそれぞれを詳しく書くことはかなわないが、寄せられた「私たちが未来に向けて先進技術を活用して府立医大病院で目指したいこと」の概略を紹介したい。

府立医大のAIホスピタルでは、AIやロボット、通信技術など、さまざまな先進技術を活用することで、高度で先進的かつ心優しい医療を提供することを目指したい。外来を受診した患者さんが病院で費やす時間をAIで最短にする、カルテ入力を自動化し医師や看護師が患者さんと話す時間を増やす、入院した患者さんの食べたいものを疾患や検査値に応じてAIがアレンジしロボットが自動調理する、症状やバイタルサインなどの情報がリアルタイムに通信されることによってより細やかで質の高い看護を実践する、などなど、先進技術を患者さんのために活用するAIホスピタルを望む意見が多く寄せられた。病院が高度な機能を発揮するためには、医師や看護師などによる診療はもちろん、事務、物品管理も含めて多くの業務が円滑に遂行されることが求められる。先進技術で病院のあらゆる業務を効率化することで生み出される時間を最大限に活用することで、患者さんと接する時間を生みだし、また職員が本来業務の遂行に集中して取り組むことで、医療の質と患者サービスを向上させたい。同時に、先進技術を活用す

ることで職員の働き方を改革し、業務と充実した人生を両立させるとともに、患者さんの満足度向上が職員のやり甲斐と高いモチベーションを生むという、持続可能な循環を作ることによって、すべての職員が高いモチベーションを持って、患者さんに快適で満足度の高い医療を提供することを目指したい。

### 3 人々の健康と安心の「よりどころ」を目指す

高齢者が年々増加していくなかで、加齢に伴う疾患があっても尊厳をもって楽しく暮らせる社会が必要である。一方で、出生数は減少しており、多くの地域で人口は減少していく傾向にある。病院を維持するにはある程度の人口規模が必要であり、都市部・人口減少地域とも医療の集約が必要になると考えられる。

近年、単身世帯が増加し続けているが、単身者が高齢化すると通院困難や介護の問題が避けて通れない課題になる。これらの課題を解決するためのキーワードの1つが、「遠隔医療」である。病院とつながるスマートフォン・カメラやウェアラブルセンサーなどによるモニターで、在宅でも安心な日常生活が送れるようになる。医療に続く介護やリハビリテーションとも、カルテや健診データなど個人の健康情報がすべての医療・介護施設で共有されるようになれば、家庭、病院・診療所、介護施設などがシームレスに連動して、一人ひとりの健康をサポートできる。エキスパートでなければ判断できないモニターや画像の情報をリアルタイムに通信することで、エキスパートのいない病院でも高度な医療が実践できるようになる。

府立医大病院は、医療機関が集約化に向かう中で、高度化・低侵襲化する先進的な医療、稀少・難治疾患の医療、周産期、小児、移行期医療を担う拠点になるのは言うまでもない。さらに、遠隔医療の中核として京都府全体の医療の均てん化と高度化を両立できる医療サービスを提供する要になることで、先進技術を活用して医療

に続く介護やリハビリテーションとも連動した仕組みの地域全体での構築をリードする、京都府の医療の中心として、人々の健康と安心の「よりどころ」になることを目指したい。

病院が集約化され、医療機器が高度化・複雑化するに伴って、高難度、低侵襲の手術や検査の手技を教育、修練できる施設が限られていくことが懸念される。私たちが学生の頃から受けてきた診療現場での教育、修練に加えて、最近ではシミュレータや virtual reality (VR) などを活用した体験実習によるトレーニングが進化している。

さまざまな先進的シミュレータを用いて、幅広い分野の手術や検査などの診療スキルや患者ケアに関する体験実習を行う場合、それらの機能を一つのトレーニング・センターに集約するのが効率的である。府立医大病院は、行える施設が限られる高難度・低侵襲な手術や検査を、日々の診療の中で教育、修練することに加えて、先進的な体験実習ができるトレーニング・センターを整備することによって、次世代医療の教育機関として発展していくことを目指したい。そこでは、単なるスキルの修練にとどまらず、AI やロボットなど次世代医療のメリットを最大限に活用でき、しかもそれらの限界を熟知して、高度でかつ患者さんが持つさまざまな背景に配慮した心優しい医療を実践できる人材を輩出すべく、教育を展開したい。

### 4 おわりに

10年後、20年後に社会が、そして医療がどのように進化していくかを予測することは困難だが、ここで紹介したように、これまでもこれからも本学が目指すことは、患者さんにベストの医療を提供することであり、日々の診療の中で自ら課題を見つけて新たな医学・医療を拓いていくチームのリーダーとなる人を育成していくことである。若い人たちによって、先進技術を大いに活用しながら、本学がさらに発展していくことを心から願っている。

# 附属北部医療センターの果たしてきたことと 今後果たすべき役割

附属北部医療センター病院長 落合登志哉

## 1 はじめに

附属北部医療センターは京都府立与謝の海病院を前身とし、2013(平成25)年4月に発足して以来、丹後医療圏の大学附属病院として、また急性期医療を担う地域中核病院としてその歩みを進めている。地域医療が地域の事情、すなわち高齢化、人口減少、医療資源の不足といった状況に対処する医療、あえていえば地域包括ケアを支える医療であるならば、その要としての責任は完全とはいえないまでも果たしているといえる。

そうした中、今年で本学は創立150周年を迎える。かたや当院は10年目を迎えた。病院施設自体は府立病院以来のまま古色蒼然とし、雨漏りや狭小な廊下、エレベーターそして6人床部屋が存在する。この既存施設の改修を重ねつつ病院は運営されているが、そろそろ限界を迎えつつある。本稿においてはこの節目にあたり、改めてこれまでの当院が丹後医療圏で行ってきた貢献、そしてその将来像について述べる。

## 2 前身・京都府立与謝の海病院

当院の前身となった京都府立与謝の海病院は、1953(昭和28)年9月に京都府立与謝の海療養所として開設された。眼前の阿蘇海を挟んで日本三景の一つ「天橋立」を望むこの地に建てられたのは、結核療養のためであると聞くと合点が行く。

1961(昭和36)年に京都府立与謝の海病院に改称して一般診療が開始されている。1978(昭和53)年に眼科そして精神科が開設、1980(昭和55)年に救急告示病院となった。1985(昭和60)

年に整形外科、麻酔科が開設。1993(平成5)年に南棟、職員公舎が新築され、翌年には北棟、中央棟を改修した。この年、産婦人科、小児科、耳鼻咽喉科、泌尿器科、脳神経外科が開設され、1998(平成10)年には皮膚科が開設となった。筆者の最初の赴任がこの年に当たる。

当時はどこもそうであったと思うが、医療安全や感染管理などは今とは比べようがないほど不十分と言わざるを得なかった。そのせいもあってか、付近住民にとって与謝の海病院はかならずしも選ばれる病院ではなかったかもしれない。一部の患者からは心無い言葉を耳にすることもあった。このことは、2年で終了した私の府立病院時代で深く胸に刺さった経験であった。

2003(平成15)年に現在の一般病床276床、結核15床、感染症4床の許可病床となり、翌年協力型臨床研修病院の指定を受け、新しい臨床研修制度による研修医の受け入れが開始されたが、定員は毎年自治医科大学卒業生で2人のみであった。

2007(平成19)年に脳神経内科、翌年に救急科が新設され、現在の総合医療体制がとられている。その後、2011(平成23)年度「京都府立与謝の海病院あり方検討有識者会議提言」、2012(平成24)年度「京都府立医科大学附属北部医療センター(与謝の海病院)の整備に係る基本構想」を経て、2013(平成25)年4月より当院が誕生することになった。

ちなみに筆者が副病院長として2回目の赴任を果たしたのが、2012(平成24)年11月からである。再登板は自らの意思であった。先回赴任時の体験が主な動機であったが、この地域でやり残したことがあるとずっと思っていた。府立与謝の海病院と附属北部医療センターの狭間を

体験したが、2013(平成25)年4月1日の未明に新しい劇的な夜明けを迎えたということはなく、当院の始まりは前日と変わらない静かなものであった。

### 3 当院の診療

附属病院化して診療機能が強化され、常勤医師が51人から61人に増員された。丹後医療圏他病院への医師派遣機能も強化された。

2013(平成25)年、救急室の拡充が行われ、待合も整備された。救急車、ドクターヘリの受け入れは年間2400～2500件にのぼる。同年には心臓運動負荷モニタリングシステムが導入されており、心肺機能訓練、いわゆる心臓リハビリに活用されている。2014(平成26)年は生体情報モニターシステムを一新し、その翌年にはクラウド型12誘導心電図伝送システムで救急車移送段階から患者さんの12誘導心電図波形が当院救急室に送られることが可能となった。これらにより心筋梗塞の患者さんの救命率も上がっている。

2015(平成27)年から、元々女性患者さんが多かった病棟を女性病棟・小児病棟として整備した。産科病棟を含む当病棟ではLDR ルームを整備し、陣痛・分娩・回復を同じ環境で行われるようになった。同年2月には日本病院評価機構(3rdGrade Ver1.0)を受審し、認定病院となった。

2020(令和2)年には丹後医療圏には初となる

診断装置PET-CTと治療機械であるリニアック、そして外来化学療法を行う3つの施設が統合されたがん診療棟が竣工した。外来化学療法室は7床から10床に増床、窓は大きく開かれ日本三景の一つ天橋立に面しており、眺望は抜群である。さらに歯科口腔外科が2021(令和3)年4月から診療を始め、化学療法や手術前の口腔ケアが可能になった。これらの稼働により当院は2022(令和4)年4月より、それまでの地域がん診療病院から地域がん診療連携拠点病院に格上げされた。

また救急に関しては、2022(令和4)年になりNext stage ER systemが稼働を始めた。附属病院でも稼働しているが、当地域では消防隊も2つに限られており、導入によって効率的な救急診療に加え、研究のシーズとなることも期待される。

新型コロナウイルス感染に関して、当院は丹後医療圏では第二種感染症指定医療機関として当初より積極的に患者さんを受け入れている。陰圧のかかる結核病棟を新型コロナウイルス感染者用に転用し、病院の本館前方に発熱外来を設けて運用している。PCRセンターも作り、2022(令和4)年8月からは発熱外来専用のCTを稼働させている。

入院患者さんは内科全体で受け持つようになり、外科系各科もドライブスルー、発熱外来、PCR陽性者外来に従事している。看護部も含め、いわば現場が一体になって前向きに取り組んでいる(写真)。



写真 現在の京都府立医科大学附属北部医療センター

## 4 当院の教育

附属病院化以降研修医の数が各学年5人ずつの計10人に増員された。研修医には各種レクチャーやカンファレンスが行われている。研修内容については上級委医の熱心な指導もあり、外部組織による基本的臨床能力評価試験(JAMEP)において全国でも上位の成績である。そして、Clinical Clerkship II (臨床参加型実習)で定期的に学生を受け入れているが、点滴等手技も数多く行っており、実習後のアンケートは実習内容について大変好評である。さらに、当院の将来を担う北部地域の中学生・高校生の「職場体験学体験実習」等の受け入れを行っている。

2014(平成26)年に最新の設備を整えた病理解剖室棟が整備され、研修医に必要な解剖の経験が積めるようになった。

また、同年より北部医療センター救急ワークステーションが本稼働している。これは京都府内で唯一の試みで、宮津与謝消防署の救急隊員・救急消防者が常駐し、当院から救急の現場に向かい、収容する。収容後の患者さんの様子がわかり、救急救命士のよい教育になっている。

当医療圏の住民に対して年2回の公開講座を毎年継続して実施している。内容は認知症やがんなどさまざまである。そのほか、地元メディアに時節、各診療科から医師が出演し、疾病や健康について講演を行っている。

社会人大学院の制度を活用し、当院職員の中からも大学院生が誕生し、附属病院から当地まで出張講義に来ていただいている。

## 5 当院の研究

テーマは「丹後地域の中高齢者の老化に関する縦断的疫学研究(活き生き長寿研究)」である。2014(平成26)年から丹後医療圏の65歳以上の住民を対象に行っている認知症と老化に関するコホート研究で、2021(令和3)年度までに1288人の参加があった。これら対象者に2年ごとの検診とアンケート調査を行い、膨大なデータは

現在解析中である。本研究については科研費など新たな予算が獲得でき、継続となった。いうまでもなくコホート研究は長く続けることでより確かな結果が得られるはずであり、当センターの研究として長く続けていきたい。

## 6 京都府立医科大学附属北部医療センター誌

センター発足2年後の2015(平成27)年から当院の学術の集大成として、年1回であるが上記学術誌を発刊している。内容は総説、原著、症例報告に加え、看護研究、研修医の研修報告、各科の業績、症例検討会やCPCの記録となっている。現役職員からのみならず、今は別の病院で働く医師からの投稿もある。医中誌にも掲載されており、今後も充実を図っていきたい。

このほか、当院のデータを用いた英文論文がすでに4本発表されており、大いに誇らしい。丹後の大学病院として世界にインパクトが与えられれば、と論文執筆を奨励している。

以上、当院のこれまで果たしてきた診療、教育、研究について概説した。丹後地域への貢献というとき、急性期医療を担う病院としての機能を充実させることのみではなく、地域包括ケアの観点から開業医、介護施設、在宅訪問施設と連携を組み、安心安全な医療を担保するシステムを構築したい。すなわち、当院で治療を完結し、また地域のコミュニティに帰っていくことを目的とした医療をこれからも行いたい。そしてこれこそが私のやり残したこと、再度この丹後地域に赴任した理由なのだと思っている。

最後に、当院を継続させることが地域に対する最大の貢献であると考えたとき、施設の改修ではなく新病院への移行こそが喫緊の課題であることを改めて強調しておきたい。

# 横のつながりを育む

白鷗大学学長／九州大学名誉教授／精神科医／ミュージシャン

北山 修

〈1972年卒業〉

## 1 はじめに

「三つ子の魂、百まで」と言うのだから、平均的な幼児期体験を知ることは人間理解の基本である。そして臨床においては、私たちの心の発達がどこで滞りやすく、乳幼児のどこが危うい状態なのかなどを予め学んでおくことは重要だ。

それで、精神分析の創始者ジークムント・フロイトが幼児期心性を理解して以来、成人患者たちの語る過去や幼児期体験を積み重ねて、臨床のための発達理論がつくられた。さらに、児童治療における知見が増加し、育児の直接観察やビデオなどによる記録装置が飛躍的に発展して、発達理論はますます精緻になってきている。

しかし、西洋人について観察される乳幼児の姿は、日本人における育児や子供の体験とは少し違うところがある。基本は同じでも、日本人の育ちが他の文化のものと違っていてもいいはずだが、育児や生活スタイルが西洋化され、今や日本人らしさを際立った形で取り出すことはなかなか難しくなっている。

## 2 二者間内交流と二者間外交流

現在の生き方という私たちの今の問題を、過去の出来事や体験、すなわち育ちの観点から理解することが精神分析の視点である。精神分析では、幼児期に書き込まれた台本を、大人になっても相手役を変えながら繰り返していると考えられる。そして、過去から引きずってきたものが現在の人間関係や治療関係においても無意識に反復されるので、その読み取りを通して、過去の外傷体験や親子関係などを理解し取り扱うのである。



そういう精神分析の営みの中で、特に母子関係の日本人らしいところを求めて、私が興味を持ったのが芸術家による観察である。数十年前から、世界中に散らばった浮世絵の代表作を、約2万枚近く調べてきたが、その中から約450組の母子像を取り出して分類してみた。その成果として幾つかの可能性が開かれたのだが、ここで貴重なのは西洋の影響を受ける前の育児に触れることができるという点である。そして、私はこれらを整理していくうちに、その母子関係にはひとつの型が繰り返されていることに気づいた。即ち、同じ対象を共に眺める母子が頻繁に登場するのである。

浮世絵は人と景物を描くという様式があるので当然だと言えるが、画家は「同じものを眺める姿」を様式化してこの構図を反復しているようで、その2人の在り方に「共に眺めること (Viewing Together)」あるいは「共視」という名前をつけた(図1)。この歌麿の絵においては、母親と子どもが二者間「外」の傘の穴を見ながら、二者間「内」では母親と子どもがしっかりと抱え合うところが、後ろから描かれている。まさに「つながり」そのものを絵の中央に置いて、サイド・バイ・サイドの「横のつながり」こそが主人公であるかのような絵なのである。

2人が肩を並べてひとつの対象を共に眺める

姿勢は、認知心理学の J.Bruner によってジョイント・アテンション (joint attention, 共同注視あるいは共同注意と訳される) と呼ばれて、言語の習得と文化の継承においても重要だと考えられている。そこでは、二者間「外」の共視対象の共有と、これに名付けて語り合う2人の言語的交流と共に、二者間「内」では身体的交流、非言語的交流、情緒的交流も盛んに行われ、情緒的で身体的な「きずな」「つながり」が形成されていることが見えてくる(図2)。つまり、表の外的対象を介した二者間「外」交流と、その裏の直接的な二者間「内」交流という二重の交流が展開していることになる。

2人が肩を並べてひとつの対象を共に眺めることで、母子は対象を共有し、これについて言葉を交わすようになっていく。信頼感、温かさ、そして悲しみ、恨みまで、ポジティブな情緒や



図1 歌麿「雨乞い」(CGで作成)



図2 二者間内交流と二者間外交流(絵は周延「幼稚苑」)

ネガティブな情緒の交流もある。外の対象を共に眺めてこれについて語り合いながらも、「抱え、抱えられて」母子は内的にも通じ合っているように見える。母親がしっかりと子を抱える依存関係を共視対象を見ながら、外に開いた形で形成し、それが基盤となってグループ内でも精神的な「和」や身体的な「つながり」として、人と人を結合させて広がるところが際立つ。

### 3 「あの素晴らしい愛」について

それで、日本の成人においては、アイラブユーは「月が綺麗だね」と言うとする説は、実に問題の本質を突いていると思う。この出所は英語教師だった夏目漱石だという噂がある。

つまり「美しいもの」を共有しながら愛でるのは恋人同士だけでなく、親子でも多いのである。雪見、紅葉狩り、お花見、花火と、私たちは同じものを一緒に眺めるのが大好きなのだ。そして、映画監督の小津安二郎は、日本人の情景を撮り続けたが、作品中に横並びの複数の人間が同じ方向を凝視する場面が度々出てくる。その名作「東京物語」では、喪失を繰り返した後に、原節子と笠智衆が同じ方向に向かって立つ光景は目に焼き付く。おそらく、過去から未来を見つめている視線であり、観客も一緒にその方向を見つめることになるのだろう。

それで、昔から私たちは「横並びの愛」を育んできたのだと思う。先の母子像のように、母の右手が指し示す方向を、「右にならえ」という形で共有しながら横に並んで整列する傾向、これを私たちが大事にする「和の心」の発達心理学上の起源と、私は位置づけている。このような「共同注視」では、心理学では言語の習得と文化の継承を強調するが、愛の発生現場でもある。

よく結婚披露宴のスピーチで聞く「夫婦の愛はお互いに見つめ合うことではなく、共に同じ方向を見つめることである」と言ったのはサン・テグジュペリだそうだが、これは文化を超えた、普遍的な考えと言えるだろう。「見つめ合う愛」ではなく「横の愛」というものが存在するのだ。

ところが、1970(昭和45)年頃、これが価値観の多様化で壊れ始めたのだろう。2台目のラジオやテレビが家庭に入り込み、人々が違うものを楽しみ始めたのである。それで、同じ花を見て美しいと言った2人の心が今はもう通わない。だから、あの愛よもう一度という歌が生まれたのだと思う。知る人ぞ知る「あの素晴らしい愛をもう一度」という歌の作詞者、つまりこの拙文の著者が言うのだから、間違いはないと思う。

この「和」、あるいは「輪(サークル)」が取り返しのつかない形で壊れ、頼りにしていた「つながり」が突然切れるなら、目も当てられない惨状が展開する。また、強力な「和」は同調圧力を生み出し、ここから外れると「みんな」から排除される恐怖や不安を生み出すことになる。そして、イジメや虐待を取り扱う医師や臨床サイコロジストは、臨床現場でその悲惨と和の崩壊を取り扱うことになるだろう。

## 4 おわりに

実はこの創立150周年記念誌のエッセイで、以上のような一般臨床家に向けた形で文化論的な研究を紹介したのは、本学における私の医学生としての個人的な体験があったからに他ならない。講義や実習、学園祭、学生運動から学食まで、走馬灯のように駆け巡る光景を思い出し、「あれもこれも」を共有した学友たちとの「横のつながり」が私の一生を支えてくれたことの貴重さと不思議を、今も感謝の想いとともにも噛み締めている。

数年の年下である卒業生で映画監督になった大森一樹氏の観察によれば、私たちの世代の「横のつながり」は特に強力に見えるとのことである。しかし世代を超えて、単科大学で、鴨川にのぞむ自然環境に包まれて、その家族的な雰囲気醸成されるのである。「同じ釜の飯を食った」という実際体験の積み重ねこそが、人生の心理的な基盤を作っていることは、どれほど医学が国際化されても変わりはないと思う。

# 実験医学のすすめ

京都大学名誉教授 岡村 均

〈1979年卒業〉

## 1 はじめに

京都府立医科大学の創立150周年おめでとうございます。京都は平安遷都1200年といえますように、長らく日本の中心でした。源氏物語などの王朝物語だけでなく、数千もの民間説話が掲載された今昔物語を見ていると、平安時代の京都が、現代につながる情緒や思考で人々が暮らす大文化都市であったことが良くわかります。

この古都において、近代日本の開始とともに創立された日本有数の医学部で学べたことをたいへん誇りに思います。本稿では、臨床医を目指していた私が、なぜ研究者の道へと方向転換したかを記しました。サイエンスも人生を捧げるに十分魅力的な道であることを知ってほしいと思います。

## 2 臨床医学との出会いと難しさ

卒業後は、臨床医として経験を積める施設を探し、新生児医療のパイオニアである山内逸郎博士が創立された国立岡山病院小児医療センターを選んだ。この施設は、未熟児施設・新生児施設・小児科・小児外科の20～30人の医師と、よく訓練された多人数の看護師さんで構成され、医療が巨大な有機的存在であることを示していた。ここで、年間数百例の入院患者さんを担当し、2年間、昼夜問わず休みも無く過ごした。しかし、細菌性髄膜炎や慢性腎炎の子らと主治医としてかかわるなかで、いかに献身的な努力をしても希望がかなうとは限らない臨床医学の難しさを体験した。



## 3 細胞で化学反応をする ——組織化学法との出会い

研修後の迷いのなか、1981(昭和56)年、母校の解剖学教室の井端泰彦教授に助手として採用され、実験動物を用いる医学研究に初めて触れた。教室のテーマは、内分泌中枢としての視床下部である。ここで、後の自分自身の大きな武器となる組織化学を叩き込まれた。これは細胞での物質を可視化して解析するという大変魅力的な方法だが、定量化の困難さという大きな障害もあった。

ちょうどこの頃、視床下部の1mmにも満たない球形の一对の神経核である視交叉上核(SCN)が破壊されると約24時間周期の生体リズムが消失することが報告され、SCNが体内時計の中枢の候補として注目された。

小さなSCNのような神経核なら、前後軸の全切片を反応させることで定量性が確保できると考え、組織化学でSCNの神経伝達物質VIPの日内変動を検出した。この1980年代初頭に自らが案出した手法が、15年後の時計遺伝子の発見時に威力を発揮し、研究のオリジナリティにつながることは、当時全く予想していなかった。

## 4 フランスへ留学 —日本と違う世界がある

基礎研究を始めたとき、私はすでに29歳になっており、理学部出身の研究者と比較してもすでに10年も遅く、果たして追いつけるのかと不安だった。

解決のきっかけは、日本と驚くほど違う考え方をするフランスへの留学だった。日本では、議論をしてもある程度の落としどころで止めるが、フランスでは、自分で納得できるまで相手ととことん議論する。良し悪しは判らないが、常識は住む世界により異なるということを知った。

## 5 実験医学研究室

そのなかで、ミッシェル・ジュベ教授が主宰する教室の研究室の扉に書かれていた「睡眠と逆説睡眠の実験医学研究室」というフランス語が印象的だった。ジュベ教授はリヨン大学で逆説睡眠(全身の筋肉がすっかりゆるんで眠っている状態なのに脳波は活発に活動を営んでいる状態)時に見る夢のメカニズムを解明された。リヨン大学は「科学は単に観察だけでなく、実験を行うことによって確立する」と言った近代科学の始祖クロード・ベルナルの名前から、別名クロード・ベルナル大学とも呼ばれる。研究室の扉名から、夢という一見非科学的な現象も実験対象にするぞ、睡眠と夢を科学実験するところがわれわれの研究室だぞ、という自負が伝わってきて大変感銘を受けた。

この考え方は衝撃的だった。というのも、私は研究というものには初めから価値が付けられていると思い込んでいた。実際、セントラルドグマに迫る研究をするのがレベルの高い研究だと言われてきた。しかし、「科学はそうじゃないんだ、違うんだよ。実験で検証し、作り出し、育てるものだ。いわば、自分の生き方そのものなんだよ」と言われているようだった。

自分がやり続けてきたもので、他の研究者に無いものは何か。それは15年間続けてきた

SCN 以外には無いということに気づき、帰国後は、当時何の機構もわかっていなかった生体リズムの実験医学一本に絞ることを決めた。留学して本当によかった。そうでなければ、今の私はない。

## 6 スライドガラスの上で リズムを刻む

SCN 研究に本腰を入れ、三菱化成生命科学研究所の井上慎一博士との共同研究のため、2週間に一度、東京へ通った。SCN 切片を脳の外に取り出し、ガラススライド上で何カ月も培養し、培地中にバソプレッシンが24時間周期で分泌されることを観察し、驚嘆した。通常の脳機能の発現には広い脳部位相互の結合が必須だが、生体リズムは全く異なり、SCN という微小な神経核だけで生み出されるという独自性を知った。

## 7 神戸大学医学部への赴任と リズム研究室の作成

阪神・淡路大震災直後の1995(平成7)年春、神戸大学医学部の震災後初めての教授として選出され、自分の研究室を持つことになった。ここで、SCN に研究を集中させ、なぜ朝めざめ夜眠くなるのか、その答えとなる物質を、遺伝子まで含めて探し出すために、SCN での Subtraction-hybridization 法など独自の分子生物学的研究を開始した。

## 8 *Period* 遺伝子との出会い

その頃、ヒトゲノムプロジェクトの日本代表の東京大学医科学研究所の榊佳之教授と程肇助手から、「ハエ *period* のホモログと思われるものが見つかった」との相談が来た。それは面白い、仮に生体リズムと関係があるならば、SCN での有無が鍵になると考えた。前述の組織化学

で確立した SCN の定量的 in situ hybridization の手法を用いて、発現を検討した。

この *period* ホモログ(後の *Per1* 遺伝子)は、数倍の昼夜変動を示す驚嘆すべき遺伝子だった。後に2017(平成29)年ノーベル賞を受賞するジェフリー・ホール博士とマイケル・ロシュバッシュ博士が観察した、ショウジョウバエの *period* と同じように、数倍も昼夜変動するのだ。この SCN での数倍にも及ぶ *Per1* 遺伝子の変動は、まさにフィードバックモデル(Transcription Translation Feedback Loop: TTFL)の哺乳類での実在を予感させた。私たちが示した SCN のリズムは、ショウジョウバエとマウスの時計機構を、遺伝子だけでなくその発現原理についても結びつけるという貢献をしたのだ。

## 9 時計遺伝子 *Per* は最早期遺伝子であり、光で誘導される

生体リズムの重要な現象に、24時間リズムの生成の他に、外界の明暗周期への同調がある。この機能を使って、ヒトは朝になったら起き、夜になったら眠るのだ。この同調を、ハエでは *per* の遺伝子発現ではなく PER タンパク質発現の変化を利用して行うことが知られていたが、私たちは、哺乳類では時計遺伝子 *Per* 自身が増えることで行っており、全く異なる機序で行っていることを発見した。

## 10 時計遺伝子は全身の細胞で時を刻む

*Per1* が最早期遺伝子であるという私たちの発見は、思いがけない進展を見た。スイスのウエリ・シブラー博士らが、線維芽細胞系の *Per1* 遺伝子が最早期遺伝子として血清刺激で誘導され、リズムを刻み始めることを明らかにしたのだ。今度は、私たちがこの線維芽細胞系を利用して、SCN でも線維芽細胞でも、時計遺伝子が同じ TTFL 機構を用いてリズムを発振している

ことを明らかにした。これにより、SCN 以外の脳や、末梢臓器も含めた約60兆個の細胞すべてに時計遺伝子が発現し、リズムを刻むという、生体リズムのパラダイムシフトが起こったのだ。

## 11 生物時計研究のルネサンス

私の参加した研究グループが1997(平成9)年に報告した、マウス・ヒトでの時計遺伝子 *Per* の発見は、生命科学の大事件となった。正確に言うと、1950年代に確立されたリズム理論と、1970年代のハエの遺伝学的研究が、哺乳類の時計遺伝子の発見により統合され、生物時計研究のルネサンスが起こったのである。

この発見により、原核生物から哺乳類に至る普遍的な発振機構の存在の探索が、全世界に巻き起こった。この研究ラッシュから、生物時計の研究は、生理学から細胞生物学にシフトした。その中心となるのは、時計遺伝子振動メカニズムであり、次いで、時計の環境時間への同調を担う細胞内シグナル伝達機構である。

## 12 視交叉上核での万華鏡のような細胞リズム

そこで次の課題が出てきた。本当に時計遺伝子が細胞内でリズムを刻むのなら、その様子をこの目で見てみたい！そこで、世界で初めて単細胞レベルで24時間リズムをモニターできる方法を開発した。時計遺伝子リズムを作る *Per1* プロモーターに蛍光の元であるルシフェラーゼをつなぎ、時計の振動を発光リズムで見ることが出来るマウスを作ったのである。以前手がけた SCN スライスカルチャーを応用し、顕微鏡の上で SCN を極微弱光測定により観察すると、SCN の細胞が万華鏡のように規則正しく約24時間リズムを打つのが観察できた。数百個の細胞が群れを成しながら振動するのである。

## 13 生体リズムは病気に関与しているのか？

ちょうどこの時期に私は神戸大学医学部を去り、京都大学薬学研究科に研究の場を移した。皮肉なことに、医学部の頃より、この薬学研究科の方が多くの疾患と病態に関する研究をすることができた。細胞分裂、高血圧、時差、排尿リズムと睡眠相前進症候群について、その時計分子機構の関与を解明することができたのである。

## 14 時計は、はるか古代から代謝を時間オーダーで管理しシンフォニーを奏でる

時計遺伝子研究は、2000 (平成12) 年以降はタンパク質のリン酸化制御、2010 (平成22) 年以降は代謝レベルの制御がリズム研究の主役となる。全身の60兆個もの細胞に時計があり、細胞周期、糖質・脂質・核酸などのエネルギー代謝を時間オーダーで管理している。そして、はるか古代に確立された単細胞生物での刻時機能が、多細胞生物のほとんどすべての細胞にも細胞時計として、現在も受け継がれていると考えられる。遺伝子発現から物質代謝まで、全臓器の細胞時計が巨大な時間シンフォニーを奏でている。

## 15 おわりに

医学部で学んだ私が、なぜサイエンスの道に進み、研究をすることになったのかを振り返りました。私の研究の原点は、京都府立医大での組織化学による細胞リズムの検出です。

現代はすべてのものが情報に置き換わろうとしています。土星の衛星での生物の生存条件や建築の可能性を、衛星からのデジタル情報で解析し、バーチャルで建設できる時代です。ヒトの生理や病気も同様でしょう。われわれの時代とは全く異なった手法で開拓できる新時代です。若い皆様には、広大なサイエンスという世界への挑戦を期待します。そこで、チャンスを掴み、独自の分野を切り拓いて行ってほしいと願って、結びの言葉といたします。

伝統はオリジナリティの源泉で、ゆるぎない力です。京都府立医科大学のますますのご発展をお祈り申し上げます。