

# Rising

若手研究者ドキュメンタリー

ライジングスター 輝ける研究者たち 第15回

# Stars

YOSHIFUMI SAISHO



インタビュー

**税所 芳史** 先生

慶應義塾大学医学部内科学教室  
腎臓内分泌代謝内科

# “医師として最良の治療” その答えを研究に求めて——

税所先生は、ご祖父が開業医、ご尊父が内科勤務医という環境に生まれた。そのためか幼稚園児のころから「医師になる」と周囲に話していたという。農業、陶芸家、小説家——、将来の選択肢として医師以外にもさまざまな可能性を考えたが、やがて医師という職業は、他人から感謝され、やりがいに満ちた仕事だと確信するに至った。中学校から通う慶應義塾には、言わずと知れた大学医学部がある。自ら「コツコツ型」と述べる税所先生は高校進学後も地道に勉強をつづけ、晴れて一学年850名から内部進学した28名の1名となった。

## 4年間の臨床経験で研究の必要性を実感

患者の全身を診ることに興味をもっていた税所先生は、内科学教室に入局。当時の慶應義塾大学医学部内科学教室は、卒業後4年間研修を積み、その後、専門科を決めるシステムになっていた。大学病院で2年間、そして静岡市立清水病院と平塚市民病院で1年間ずつ内科全般にわたる研修をおこなう。すべての内科診療科をローテートした大学病院での2年間の研修修了時には、ベストレジデント賞を受賞した。

この研修中、税所先生は糖尿病を専門にしようと決心する。合併症が全身の血管に及ぶため「全身を診る」という税所先生のもつ「内科医」のイメージに近いことに加え、治療にも内科医の醍醐味があふれていた。すなわち、適切な血糖コントロール実現のためには、患者さんごとにきめ細かく治療を調節していく必要がある。とくにインスリンを用いる場合など、患者の数だけレジメンがあると言っても過言ではない。

また、生活習慣と密接に関わる糖尿病は、医学的介入だけでは解決できない問題も多い。個々が置かれている社会的・文化的背景まで理解して踏み込まなくて

はならない。まさに全人的医療である。診断して薬を処方して「おしまい」ではとても立ち行かない。その点が限りなく興味深く感じられた。

同時に、臨床現場での4年間は、「教科書では解決できない問題が多数存在する」という事実を税所先生に気付かせた。「医学には、自分で答えを出さなくてはならない事柄がある」。そう確信した税所先生は、研究の重要性に気付く。そして、2002年より糖尿病の臨床・研究をおこなうべく腎臓内分泌代謝内科に籍を置いた。

## テーマは「2型糖尿病におけるβ細胞障害」

猿田享男教授（現・慶應義塾大学名誉教授）が主宰されていた腎臓内分泌代謝内科では、リサーチマインドをもった臨床家（フィジシャン・サイエンティスト）の育成に力を入れていた。島田朗先生（現・東京都済生会中央病院糖尿病・内分泌内科担当部長）から糖尿病専門医としての教育を受けつつ、広瀬寛先生（現・慶應義塾大学保健管理センター准教授）のご指導のも

### プロフィール

#### 税所 芳史 先生

- 1998年 慶應義塾大学医学部卒業  
慶應義塾大学医学部内科学教室入局
- 1999年 埼玉社会保険病院（現・埼玉メディカルセンター）勤務
- 2000年 静岡市立清水病院勤務
- 2001年 平塚市民病院勤務
- 2002年 慶應義塾大学医学部内科学教室腎臓内分泌代謝内科入局
- 2006年 米国UCLA Larry Hillblom Islet Research Center (Prof. Peter C. Butler) 留学
- 2009年 慶應義塾大学医学部内科学教室腎臓内分泌代謝内科助教
- 現在に至る

と、税所先生は研究にも着手する。

それまでの実臨床では肥満を呈さない、あるいは体重を是正しても血糖が是正されない2型糖尿病の患者を数多く経験し、2型糖尿病においてもβ細胞障害の重要性を実感していた。「β細胞障害を解決しなければ2型糖尿病は克服できないのではないか」。つねに頭のなかにあった疑問だ。そこで研究テーマは「2型糖尿病におけるβ細胞障害」に決めた。β細胞株と動物モデルを用いて、β細胞障害の機序の一端を明らかにしようと考えた。候補となった障害要因は終末糖化産物（AGE）だ——。しかし、残念ながら、この基礎研究はいまだ明確な結論が出せず論文に至っていない。教室がもつ技術を超えた実験には、文献を読みながら見よう見まねの部分もあり、臨床の教室でおこなう実験の限界も感じざるを得なかった。一方で、平行して進めていた臨床研究において日本人2型糖尿病におけるβ細胞機能と血中AGE濃度の逆相関を国際誌に報告した<sup>1)</sup>。

## 論文を読んで留学を決意

入局2年目の2003年、*Diabetes*誌に掲載された一つの論文に、税所先生の目は釘付けになった。「2型糖尿病ではβ細胞が減少しており、その原因はアポトーシスである」と結論するPeter C. Butler教授のラボからの報告<sup>2)</sup>である。この論文の力強いメッセージに「これだ!」と確信し、「この先生のもとでさらに糖尿病を勉強してみたい」と思った。教室での研究が一段落すると、さっそく、手紙を書いた。曰く「β細胞障害は日本人2型糖尿病においてとくに重要だと信じている」と自分の想いを込めた。さっそく、「面接する」との連絡がくる。ただし、初回面接は「電話面接」だった。英語で想定問答を考えうる限り準備して臨んだ。これが奏効した。「つぎは米国で面接だ。旅費はこちらで用意する」。望外の答えが受話器を通して飛び込んできた。2006年4月、先生の姿はButler教授がDirectorを務める米国UCLA Larry Hillblom Islet Research Centerにあった。

## 充実していた留学生活

現地でButler教授から与えられたテーマは、ヒトでのβ細胞量の生理的変化を明らかにするため、肥満および加齢による影響を検討することだった。Butler教授の古巣であるMayo Clinicから剖検標本の提供を受け、20歳から100歳までを検討した。その結果、加齢によるβ細胞量の減少は認めず、β細胞量はヒトの一生を通じてほぼ一定に保たれることが示唆された。一方、肥満例ではβ細胞量が50%ほど、非肥満例よりも増加していることがわかった。これらのデータはヒトでのβ細胞量の生理的変化を系統的に明らかにしたはじめての論文として、帰国後、*Diabetes Care*誌に掲載される<sup>3)</sup>。

はじめて訪れた米国の研究室では、その整備された実験環境に目を見張らされた。研究は多忙をきわめた。臨床がない分、時間に余裕はあり、生活そのものは快適だった。家族とゆっくり過ごす時間もはじめて取れた。加えて、「外国人アレルギー」の払拭も、留学生活の副産物だったという。それまでは相手の話す英語がわからないと「すみません」と萎縮しがちであったが、「わかるように話してほしい」という余裕が変わった。萎縮しなければ、最終的にコミュニケーションはスムーズに進むことを実感した。

Butler教授からは、つねに臨床への還元を意識して研究をおこなう研究姿勢から、学会発表でのプレゼンテーションの仕方まで、多くのことを学ぶことができた。留学中に、世界の第一線で研究をおこなっている多くの研究者と出会えたことも大きな収穫であり、自分の視野が広がったと感じたという。また、3年間にわたる海外生活は、他国の文化を学ぶ貴重な経験であり、大変有意義なものとなった。

## 日本人での病態解明に向けて更なる邁進

帰国後は伊藤裕教授のもと、研究をつづける。病理学教室と共同で、日本人非糖尿病肥満例のβ細胞量を非肥満例と比較することにした。日本人と欧米人では

2型糖尿病の表現型が異なるため、米国で観察した白人データと異なる可能性がある。同じ結果が得られるかどうか、この目で確かめてみたかった。はたして、日本人では白人と異なり、肥満例における $\beta$ 細胞量増加は認められなかった<sup>4)</sup>。税所先生は現在、日本人と欧米人との病態の差は、 $\beta$ 細胞再生能、あるいは維持能の違いに根差すのではないかと考えている。

今後は日本人で $\beta$ 細胞量と糖尿病リスクの関係をみたいと考えているという。また、ヒト $\beta$ 細胞を本当に増加させることは可能なのか、もしそれが困難であれば何がその原因なのか——、そのような疑問を剖検臓組織の観察を通じて明らかにしていきたいという。

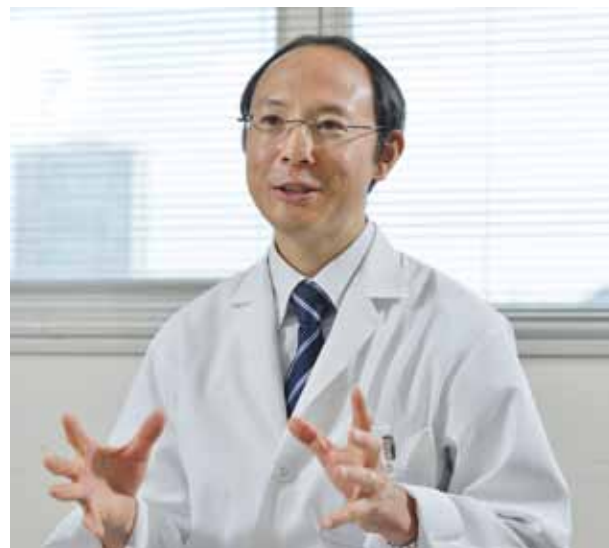
## 慶應義塾の精神を抱いて

慶應義塾の創始者である福沢諭吉翁が残された二つの言葉、「独立自尊」と「実学」を、税所先生は大事にしている。「独立自尊」を税所先生はつぎのように理解する。すなわち、「自分自身を大切に、自分自身の考えをもつ。ただ、そのためには一生懸命努力し、勉強をつづける必要がある」。これを税所先生は「勉強とは自分の考えを作ること」と言い換える。「実学」は説明するまでもないが、税所先生の立場では「患者さんのために役立つ学問を心がける」となる。

糖尿病専門医の強みを、税所先生は「どこにいても研究ができる」点だと説明する。コモンディーズであるため、必ずしも大学病院に勤務せずとも十分な数の患者さんは診られる。どんな環境でも臨床研究は可能な疾患なのだ。

「臨床と研究は決して対立概念ではありません。どのような環境にあっても『リサーチマインド』は必要です。また、患者さんにベストな治療をしようと思えば、必ず多くの疑問が出てきます。それを解決しようとする試みはすべて広い意味で『研究』ではないかと思うのです。また、文献を正しく理解し、活用するためにも、リサーチマインドは大切です」。

一人の医師として患者さんに最良の治療を施したければ、つねに自分の頭で考えつづけよ——、税所先生



の耳には諭吉翁の言葉がこのように響いているのかもしれない。

## 教室紹介

慶應義塾大学医学部は1917年（大正6年）に北里柴三郎先生を初代学部長として設立され、間もなく100周年を迎えます。破傷風菌の発見からワクチンの開発に至る北里先生の業績は、まさにトランスレーショナルリサーチの先駆けであり、「基礎医学と臨床医学は一家族の如く」との先生の教えが建学の精神となっています。

そのなかで、当内科学教室の大きな特徴は、各専門領域の診療科が内科学教室という一つの大講座制のもとに存在している点にあります。現在、循環器、呼吸器、消化器、神経、血液、リウマチ、そして腎臓内分泌代謝内科の7診療科に分かれています。すべての医員が内科学教室の一員であることにより、各診療科間での連携が密になるとともに、各人が各分野の専門医であると同時に内科医であるという意識をつねにもっています。したがって、研修もすべての診療科をローテートすることで、内科医としての基礎をしっかりとつくることを重要視しています。

腎臓内分泌代謝内科は、2006年（平成18年）より

伊藤裕教授のもと、各種代謝異常の発症から心血管疾患をはじめとするさまざまな血管合併症に至るその過程を、時間的、空間的な視点を含めて総合的にとらえようとする「メタボリックドミノ」の概念をキーワードに、診療・研究・教育活動をつづけています [http://www.keio-emn.jp/]。患者さんの期待に応えられるよう、医学・医療の発展をめざして医局員一同、日々精進しています。

## 文 献

- 1) Saisho Y, Maruyama T, Hirose H *et al* : Relationship between proinsulin-to-insulin ratio and advanced glycation endproducts in Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* **78** : 182-188, 2007
- 2) Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S *et al* : Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* **52** : 102-110, 2003
- 3) Saisho Y, Butler AE, Manesso E *et al* :  $\beta$ -cell mass and turnover in humans : effects of obesity and aging. *Diabetes Care* **36** : 111-117, 2013
- 4) Kou K, Saisho Y, Satoh S *et al* : Change in  $\beta$ -cell mass in Japanese nondiabetic obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* **98** : 3724-3730, 2013



## DATA

慶應義塾大学医学部内科学教室腎臓内分泌代謝内科

所在地：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-3353-1211

URL : <http://www.keio-emn.jp/>