

素晴らしい出会いと幸運に恵まれて

安藤 仁[✉]

自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門

1. はじめに

この度は学術奨励賞を授与いただき、大変うれしく、光栄に存じます。

先日、事務局長の海老原史樹文教授より受賞のご連絡をいただいた際に、「講演は研究についてのみならず、研究歴、研究の発想に至った経緯、苦労話などを面白可笑しく喋っていただきたい」とのリクエストがあった。そして、前年度の受賞論文では、明石真教授が独学で時間生物学研究に参入されたご苦労を「出遅れ世代」として語られ、それに大変感銘を受けたことを思い出し、正直、あのような話を面白可笑しくというのは私には難しいと感じた。しかし、思い起こしてみると、今回、臨床・社会部門の学術奨励賞受賞者がでたのは実に4年ぶりのことであり、この一因としては、臨床系研究者が基礎系研究者とはかなり異なる研究人生を送っているために、早くには研究成果をあげにくいことがあげられる。そこで、本論文では、多くの方々（特に基礎系研究者の方）には何の役にも立たないであろうが、私と同じような立場にある一部のほうが希望を抱く一助になればと思い、ちょっと（いや、かなり？）奇異な臨床系の一研究者の学術奨励賞受賞までの道程を紹介してみたい。

2. 生体リズムとの出会い

私は一浪して金沢大学医学部に入学し、どうにか留年せずに6年間で卒業し、25歳時に医師になった。その後、直ちに金沢大学大学院に進学したが、臨床系（内科）の大学院であったため、1年目は大学病院で臨床研修を受け（医師として診療を行っていたが、大学院生なので給料はなし）、2年目は隣県の一般病院にて臨床研修を受けた（この1年間は大学院を休学した）。この研修医時代に、数名の印象深い内分泌疾患患者さんと出会ったことが、私が

時間生物学者の端くれとなる最初のきっかけとなった。それらの患者さんの診療を行う中で、正常な状態ではコルチゾールなどのさまざまなホルモンの血中濃度がダイナミックな日内変動を呈すること、その分泌量はフィードバックループにより厳密に調節されていること、そして、それらの異常により体調のみならず性格までもが劇的に変化することに強烈なインパクトを受け、『この領域ならきっと生涯興味を持ち続けられるだろう』と3年目からの専門分野として内分泌代謝学を選択した。

3. 研究生活との出会い

3年目に大学院に復学し基礎研究を開始したが、その年の実験内容はほとんど見学程度であった。というのも、大学院生といいながら隣県の一般病院に常勤医として出張（*）しており、なかなか大学には戻れなかったからである（*世間一般の言葉では「就職」なのだが、私たちはこれを「出張」と呼んでいる）。翌年からは大学のある金沢市内の一般病院に出張（転勤）となり、ようやく本格的に動物実験を開始したが、その頃はいつもマウスに恐怖感を抱いていた。なぜなら、動物実験を行うのはいつも病院の勤務終了後、すなわち、飼育室の消灯後（暗期）だったために、マウスが活発に動きまわり、初心者には扱いにくかったのである（明期のマウスが比較のおとなしく、扱いやすいことに驚いたのは、実にその5年後のことだった）。そして、どうにかこうにか30歳時に大学院を修了し、その後は大学病院に勤務することになったが、身分は日雇い（日給数千円、契約は日々更新）の医員であり、アルバイトも行いながら細々と雑多な研究を行っていた。そのため、『一度はじっくりと研究センターの生活を送ってみたい』『ライフワークとなるような研究テーマをみつけない』との思いが募っていたところ、ちょ

✉h-ando@jichi.ac.jp

うど自治医科大学の藤村昭夫教授よりポストドクの話
を頂き、33歳時にポストドクになった。

4. 時間薬理学・時間治療との出会い

喜び勇んでポストドクになった私に与えられた研究
テーマは「新規薬物トランスポーターの解析」で
あった。しかし、私にとっては「薬物トランスポ
ーターって何？」からのスタートであり、正直、その
テーマにはあまり興味が持てずにいた。そのような
中、教室のメインテーマの一つである時間治療の基
礎研究を手伝う機会に恵まれ、降圧薬の脳卒中予防
効果 [1] や骨粗鬆症治療薬の骨密度改善効果
[2] が投与時刻により大きく異なることを知り、
『やっぱり生体リズムは面白い!』と再認識した。

5. 体内時計・時計遺伝子との出会い

そして、34歳時に時間治療関連の研究会で初めて
時計遺伝子の存在を知り、体内時計への興味を掻き
立てられた。さっそく、自分でも末梢組織の体内時
計や薬物トランスポーターの遺伝子発現リズムを観
察してみたところ [3]、遺伝子発現量が数倍から
100倍以上にダイナミックに変動するにもかかわらず
個体間差が非常に小さいことに『衝撃的な印象』
を受け、生体リズム研究にさらにのめり込むこと
になった。

6. 研究テーマとの出会い

私の専門は内分泌代謝学なので、肥満や2型糖尿
病では、肝における糖・脂質代謝や内臓脂肪組織に
おけるアディポサイトカイン分泌など代謝関連臓器
におけるさまざまな生理機能の日内リズムが乱れて
いることを知っていた。そのため、「肥満や2型糖尿
病では代謝関連臓器の体内時計が障害されている
のではないか？」という疑問がすぐに浮かんでき
た。そこで、遺伝性肥満糖尿病KK-A^yマウスの肝
や腹腔内脂肪組織のmRNA発現リズムを解析した
ところ、果たして、KK-A^yマウスではコントロール
マウスと比べて時計遺伝子の発現リズムが減弱し、
アディポサイトカインをはじめとするさまざまな遺
伝子のリズム性発現も減弱していた [4, 5]。また、
正常マウスに高脂肪食 [6] や動脈硬化惹起食
[7] を負荷し代謝異常を惹起してもそのような末
梢時計障害は認められない一方、レプチン欠損肥満
糖尿病ob/obマウスの末梢時計障害は、代謝異常の
出現に先行して認められ、低カロリー食により代謝
異常を軽減させても改善せず、レプチン投与で改善

すること [8] から、遺伝性肥満糖尿病マウスにお
ける末梢時計障害は代謝異常の結果ではないことが
判明した。一方、これらの研究を実施している間
にもさまざまな基礎・疫学研究により、体内時計、特
に末梢時計の障害が肥満や代謝異常の原因となるこ
とが報告され、KK-A^yマウスやob/obマウスの末梢
時計障害も代謝異常の一因である可能性が高まっ
てきた。

7. 臨床系研究者としての責務

肥満糖尿病モデルマウスのデータを引っ提げ、35
歳時に日本時間生物学会学術大会にデビューした。
しかし、われわれ臨床系研究者の本業はここから
であり、すぐさま臨床研究にも着手した。その結果、
ヒトの末梢血白血球においても時計遺伝子mRNA
発現リズムが認められ、2型糖尿病患者ではその発
現量やリズムが非糖尿病患者と異なること [9]、健
常男性では末梢血時計遺伝子mRNA量とウエスト
周囲径や空腹時血糖値との間に有意な負の相関を認
め [10]、健常女性では時計遺伝子mRNA量におよ
ぼす加齢の影響が大きいこと [11] を見出し、ヒト
においても末梢時計リズムと代謝異常が関連するこ
とを報告した。ここでようやく、少しではあるが、
臨床系研究者らしいことができたことにほっとし
た。

8. 今後の夢

近年、わが国においても2型糖尿病患者数が増加
しており、特に24時間社会となった90年代からの増
加は顕著である。交替勤務者は肥満や代謝異常、心
血管系疾患を生じやすいことが知られており、その
背景には体内時計の乱れが推察されている。とは言
え、現代社会では、多くの人にとって不規則な生活
は不可避であり、中枢時計の乱れはやむを得ない状
況下にある。しかし、少なくともマウスでは中枢よ
りも末梢臓器の時計遺伝子欠損のほうが表現型への
影響が大きいことが報告されており、中枢時計が乱
れたままであっても末梢時計を整えることにより代
謝異常を予防・治療できる可能性がある。私は肥満
体型なので、同僚や、時には患者さんにまでも「先
生はその体型でよく患者の指導ができますね～」と
言われるが、世の中には美味しいものがあふれてお
り、カロリー制限を継続することは容易でない。し
たがって、私自身が、多くの患者さんと同様に、
『もしも、お腹いっぱい食べても、がんばって運動
しなくとも、太りにくく、糖尿病になりにくい治療

法があったならどんなにいいだろう』と痛切に感じている。そこで私は、いつの日かそのような末梢時計制御法を臨床開発することを夢見て、今日も研究を続けている。

9. 思わぬ幸運

正直な話、本研究テーマの臨床研究を開始した時には学術奨励賞のことが一瞬頭をよぎったが、臨床研究の準備や実施を短期間で完了することは難しく、最初の論文発表の時点ですでに39歳になっていた（もう、若手とは言えず、学術奨励賞の対象である37歳以下はとうに過ぎていた）。ところが、41歳になって迎えた今年、突然、臨床・社会部門の学術奨励賞の年齢制限が「応募時点で41歳以下」に変更されたことにより、今回の受賞とあいなった。これまで学会賞には縁のなかった私には、これは思わぬ幸運であった。考えてみると、私はこれまでの人生を、その時、その時の『自分の思い』に正直に突き進んできただけのように思う。しかし、いつも周りには、それを温かくサポートしてくれる指導者や先輩、後輩、友人、患者さん、家族がいたことが思い出される。これは本当に幸せなことであり、これまでの皆さんのご厚意に応えるためにも、今後もしっかりと研究に邁進していく所存である。

10. おわりに

このようなのんびりした研究人生を送ってきた私が学術奨励賞を頂けたことは、少なくとも一部の研究者の方には励みになるのではないかと思う。私は自分がワクワクできる研究テーマに30代半ばにしてようやく出会えたが、これは、さまざまな場面で『自分の思い』を大切にしてきた結果であった。そして、何よりも、『自分の思い』を応援してくれる多くの方々との出会いを大切にしてきた結果だと思う。人生に影響を与える場面や出会いは多かれ少なかれ誰にでも訪れるものなので、若手の方々には、ぜひそのような出会いを大切にしていっていただきたい。そうすれば、きっと道は拓けてくるし、きっと幸運も訪れると思う。もちろん、私は今後も「出会い（つながり）」を大切にしていこうつもりだ。

謝辞

この度、榮譽ある学術奨励賞を受賞できましたのは、多くの方々のご指導、ご支援のおかげです。まず、助成金を獲得できるようになる以前から、私が研究したいことをいつも自由に研究させてくださ

った自治医科大学臨床薬理学の藤村昭夫教授に心より感謝いたします。また、大学院時代から現在に至るまで常に研究をご指導くださり、研究者としての道筋をつけてくださった金沢大学恒常性制御学の篁俊成准教授、金子周一教授に深謝いたします。さらには、学内外の素晴らしい共同研究者の方々、研究の補助をしていただいた皆さん、臨床研究にご協力いただいた被験者の皆さん、愛する家族、そして、お世話になったすべての方々に心より御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Nozawa M, Sugimoto K, Ohmori M, Ando H, Fujimura A: J Pharmacol Exp Ther 316: 176-181 (2006)
- 2) Tsuruoka S, Nishiki K, Wakaumi M, Yamamoto H, Ando H, Ning W, Fujimura A: Life Sci75: 809-822 (2004)
- 3) Ando H, Yanagihara H, Sugimoto K, Hayashi Y, Tsuruoka S, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A: Chronobiol Int 22: 655-665 (2005)
- 4) Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A: Endocrinology 146: 5631-5636 (2005)
- 5) Ando H, Oshima Y, Yanagihara H, Hayashi Y, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A: BiochemBiophys Res Commun 346: 1297-1302 (2006)
- 6) Yanagihara H, Ando H, Hayashi Y, Obi Y, Fujimura A: Chronobiol Int 23: 905-914 (2006)
- 7) Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Shima KR, Nakamura S, Kumazaki M, Kurita S, Misu H, Togawa N, Fukushima T, Fujimura A, Kaneko S: Biochem Biophys Res Commun 380: 684-688 (2009)
- 8) Ando H, Kumazaki M, Motosugi Y, Ushijima K, Maekawa T, Ishikawa E, Fujimura A: Endocrinology 152: 1347-1354 (2011)
- 9) Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Shima KR, Eto T, Misu H, Shiramoto M, Tsuru T, Irie S, Fujimura A, Kaneko S: Diabetologia 52: 329-335 (2009)
- 10) Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Eto T, Takamura T, Irie S, Kaneko S, Fujimura A: Chronobiol Int 27: 194-203 (2010)
- 11) Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Takamura

T, Yokota N, Saito T, Irie S, Kaneko S,
Fujimura A: J Gerontol A Biol Sci Med Sci 65:

9-13 (2010)