

Serendipity と医学研究

伊藤 研一

Serendipity という言葉がある。この言葉は日本では、2000年に白川英樹先生がノーベル化学賞を受賞した際に紹介し、以後一般的になってきたようである。浅学菲才な私は、この言葉が現在のスリランカの古い呼び名 (Serendip) に由来するというのを最近になって知った。この言葉は、Serendip の三人の王子の物語 (The three princes of Serendip) に幼少の頃から親しんでいた、英国作家 Horace Walpole が1754年に友人への書簡の中で用いた造語であり、造語から約200年後に科学の進歩を研究していた社会学者の Robert Merton が「serendipity 的出会い」によりオックスフォード英語辞典から見だし、科学の進歩に貢献した概念を説明するために相応しい言葉として1945年にその著書で紹介し、以後広く科学分野での発見に関わる言葉として使われるに至ったそうである。

この言葉は最近では、「何かを探している時に、偶然に素晴らしい幸運に巡り合ったり、本来目的としていたものとは別の素晴らしいものを発見したりすること」として用いられることが多いようだ。先日学会で九州に行った際に、JR 西日本の「あしたセレンディピティ」というキャンペーンの広告を目にしたが、その意図するところは、「素敵な偶然に出会ったり、予想外のものを発見する新しい旅」ということらしい。

しかし、serendipity とは単なる偶然による贈り物ではなく、serendipity が成立するためには、予想外のことが起こった時にそれを見逃さない鋭い感受性と慎重さ、加えてその先にあるものを見通す知性と深い判断力や柔軟性（これらを包括して英語では sagacity、日本語では「聡明さ」と表現するようである）が必須である。この言葉の元となった物語においても、三人の王子達は旅の途中で意外な出来事に遭遇すると、科学的思考を併用した聡明さにより出来事の背景を推察し、探していなかったものを能動的に見いだしており、決して偶然を享受しているだけではない。

医学の進歩に大きく貢献してきた技術や薬剤の多くが、serendipity により発見されてきたことは、多くの書籍などで紹介されている。しかし、仮に同じ現象を何人もが偶然観察したとして、誰もがそれを新しい発見に繋げることができるわけではない。Louis Pasteur は、「Chance favors the prepared mind」(原文はフランス語) と講義で語ったそうだが、これを研究者に当てはめた場合には、継続的な努力と鋭く創造的な心 (prepared mind) があって初めて serendipity が成立し得たのであろう。

初期研修が必修化されて以後、医学部における大学院生の減少が指摘されてきた。日本ではこれまで、臨床医の多くが若い時期に何らかの研究に専念し、学位取得を目指す過程の中で生涯に渡り有用な科学的思考を育む機会を得ており、それが世界に冠たる長寿社会を築く礎にもなってきたのではないかと考える。そして、研究生活の中で、serendipity を経験された先生方も多数いらっしゃるのだと思う。私事になるが、学位取得後カナダのオンタリオ州キングストンにある、Queen's 大学の研究所でポスドクとして3年間の研究生活を過ごした(余談になるが、2015年のノーベル物理学賞を同大学の MacDonald 博士が本邦の梶田隆章博士とともに受賞している)。私はそこで、癌細胞が化学療法剤に

耐性になる機構を解明して耐性を克服することを目指し、留学先の Susan P. C. Cole 教授が発見した膜輸送タンパクである Multidrug resistance protein 1 (MRP1) の研究を行っていた。MRP1の働きに重要と予想される部分のアミノ酸を置換する変異を導入し、細胞に変異タンパクを発現させてその機能解析を行うという作業を連日繰り返していたが、多数の変異 MRP1を作成しても、なかなか劇的な機能低下を示すものが得られず、結果を見ては失望するという日々の繰り返しであった。しかしある時、一つの変異 MRP1がある薬剤の輸送能をほぼ消失していることに気がついた。何かの間違いかと思い、もう一度同じ変異を導入した MRP1を作成してみたが再現性が得られなかった。そこで、念のため劇的な機能低下が認められた変異 MRP1全体の遺伝子配列を確認してみると、驚いたことに本来意図した変異だけでなく、そこから約3000塩基離れた部分に別の変異が生じており、アミノ酸置換が起こっていることがわかった。さらには、偶発的に置換されたアミノ酸は、マウスなど他の種の MRP1や13種類あるヒト MRP ファミリーのほとんどで共通なアミノ酸であった。その後、わくわくしながら改めてそのアミノ酸を置換した変異 MRP1を作成し、期待通りの著明な輸送能の低下を確認することができ、さらにはそのアミノ酸置換により他の幾つかの薬剤の輸送能も同時に低下することを示すことができた。私が偶然見つけたアミノ酸が、MRP1が幾つかの薬剤を細胞外へ排出する上で、極めて重要な部分を構成していることは確実に考えられた。

しかし、その後悪性腫瘍の治療戦略は新規分子標的薬を軸に展開するようになり、既存の化学療法剤に対する耐性を克服するという戦略は注目されることが少なくなり、MRP1などの膜輸送タンパクの機能の阻害による耐性克服という戦略は、残念ながら未だ臨床応用には至っていない。

ささやかではあるが、以上が私の経験した研究での serendipity であり、偶発的に置換されたアミノ酸変異を改めて意図的に作成して細胞に発現させて、その機能解析実験を行った夜は、翌朝が待ち遠しかったことを昨日のこのように思い出す。現在日常的に用いられている薬剤や診断技術の多くが serendipity から見いだされていることを思うと、若い間に医学研究に取り組み、わくわくしながら結果を待つような経験を多くの若手医師にしてもらうことは、生涯にわたり医学を科学として実践していくためには大切であり、また若者の潜在的な能力を引き出すためにもとても重要なことではないかと感じている。

大学では科学研究費の申請率や採択率を上げることが責務となってきたが、毎年ダウンロードする科学研究費申請書類の雛形には、「当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義」を記すようにという但し書きがここ数年変わらず書かれている。貴重な科学研究費を荒唐無稽な研究に提供することができないのは当然であるが、自分としては申請書類に書かれてある「予想される結果と意義」という箇所毎年若干の違和感を感じてしまう。医学において serendipity が果たしてきた役割の大きさを考えると、もしそれぞれの研究から「予想される結果」しか得られなかった場合には医学の進歩は滞ってしまうのではないだろうか？

しかし、このような心配は杞憂であり、serendipity に遭遇する可能性も、先ず科学研究費を獲得して実際に研究を推進していかないことには起こりえないことなのであろう。教室の責任者として、日常臨床での疑問や問題の解決に向けて若い医師達に医学研究を推進してもらえ土台を作り、「serendipity」を逃さない「prepared mind」を備えた臨床医かつ医学研究者を育成して行けるように、一層の努力をして行きたい。(2016年1月)

(信州大学医学部外科学教室(外科学第二) 乳腺内分泌・呼吸器外科学部門教授)