

最終講義抄録



私の昔の論文たち

齋藤直人

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所
信州大学医学部保健学科応用理学療法学

齋藤直人 教授 略歴

【学歴・職歴】

- 1988年3月 信州大学医学部医学科卒業
- 1988年6月 信州大学医学部附属病院医員（研修医）（-1989年3月）
- 1989年4月 相沢病院整形外科医師（-1990年3月）
- 1990年4月 長野赤十字病院麻酔科医師（-1990年9月）
- 1990年10月 厚生連安曇総合病院整形外科医師（-1991年3月）
- 1991年4月 諏訪赤十字病院整形外科医師（-1992年3月）
- 1992年4月 厚生連富士見高原病院整形外科医師（-1993年3月）
- 1993年4月 丸子中央総合病院整形外科医師（医長）（-1994年3月）
- 1994年4月 国立療養所東長野病院整形外科医師（レジデント）（-1994年6月）
- 1994年7月 国立療養所東長野病院整形外科厚生技官（医師）（-1995年3月）
- 1995年4月 信州大学医学部附属病院（整形外科）医員（-1996年3月）
- 1996年4月 信州大学医学部助手（-1999年3月）
- 1996年3月 信州大学博士（医学）
- 1999年4月 信州大学医学部（整形外科学）講師（-2001年3月）
- 2001年4月 信州大学医学部附属病院（整形外科学）講師（-2004年3月）
- 2004年4月 信州大学医学部（保健学科応用理学療法学）教授
- 2004年4月 信州大学学校医（-2022年3月）
- 2004年4月 信州大学医療技術短期大学部理学療法学専攻教授（-2007年3月）
- 2007年4月 信州大学大学院医学系研究科博士前期課程教授（-2016年3月）
- 2009年4月 信州大学大学院医学系研究科博士後期課程教授（-2018年3月）
- 2014年3月 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所所長／教授
- 2014年4月 信州大学学術研究院（保健学系）教授
- 2015年10月 信州大学学長補佐（-2021年9月）
- 2016年4月 信州大学大学院修士課程総合理工学研究科生命医工学専攻教授
- 2018年4月 信州大学大学院博士課程総合医理工学研究科生命医工学専攻教授
- 2018年4月 信州大学大学院博士課程総合医理工学研究科生命医工学専攻専攻長（-2024年3月）
- 2019年1月 信州大学卓越教授

【資格】

- 1988年5月 医師免許
- 1993年9月 麻酔科標榜医
- 1995年2月 日本整形外科学会整形外科専門医
- 2006年3月 日本リハビリテーション医学会リハビリテーション科専門医
- 2006年4月 日本リハビリテーション医学会指導責任者
- 2010年3月 日本リウマチ学会リウマチ専門医

【受賞】

- 2001年4月 整形災害外科学研究助成財団アルケア奨励賞
- 2002年5月 日本整形外科学会学会奨励賞
- 2002年5月 信州大学医学部松医会賞

私の昔の論文たち

齋藤 直人

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所

信州大学医学部保健学科応用理学療法学

はじめに

医学研究・生命科学研究の成果は論文です。製品化に直結した薬品などの研究は論文にすることができないこともあります。多くの場合論文で発表してその研究は初めて完結し、世界中の研究者の知るところとなります。私はバイオメディカル研究所の所長を11年やってきたので、研究において最も重要な論文について、その意義を考えてみたいと思います。その際、私の学位論文と昔の代表的な臨床論文・基礎論文・総説論文を紹介し、論文作成の楽しさもお話できればと思います。また論文には産みの苦しみもあり、大げさに言えば、自分の子供のようなものです。私はこれまでに corresponding author として48編の論文を発表し、現在2編を投稿中です。ちょうど50編の出産経験ということになります。

学位論文

最初の論文は学位論文で、私は乙のいわゆる論文博士でした。医師になって信州大学整形外科学教室（現運動機能学教室）に入局した後、最初の7年間に8つの病院で研修しました。すべて長野県内ですが、毎年引っ越しがあり、麻酔科研修をした時は半年で異動しました。当時の整形外科は、ある程度自分の希望で研修病院を選ぶことができ、できるだけ多くの病院の医療を経験したかったのです。この中で5番目の病院で研修している時の症例で、大腿骨頸部骨折の骨癒合不全予測因子を調べました。全く知識のなかった統計を勉強し、多変量解析を行いました。当時のPCでは、すごく高価なフロッピーディスクの統計ソフトを購入する必要があり、英文ワープロソフトも扱いが難しく、改行するために記号を打ち込んでいたのを思い出します。この論文は、整形外科に私が入局した時の寺山和雄教授の退官の年に、Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery という雑誌にアクセプトになりました。寺山教授はこの年の同門会誌で「私の任期内にアクセプトされた論文は必ず次の教授に引き継いで学位

にする」と公言されており、これに応えた形になりました。このため、私が次の教授である高岡邦夫教授の学位第一号になりました。

臨床論文：Lancet

8番目すなわち最後の研修病院には多くの脳性麻痺の患者さんが入院しており、ほとんどが脊椎側弯症を罹患していました。一般的な特発性側弯症は、成長期が過ぎると変形が止まります。ところが脳性麻痺の側弯症は一生曲がり続け、大きな弯曲となり、運動機能・呼吸機能の低下や介護に支障をきたします。当時欧米では既に脳性麻痺の側弯を矯正する手術が行われていたのですが、日本では全く手術が行われていなかったため、遡って長期の自然経過を調べることができました。この37例の平均17.3年経過を纏め、「強直型脳性麻痺の脊椎側弯症の自然経過」という私の二つ目の論文ができあがりました。

この論文を、インパクトファクターは低いのですが整形外科分野のトップジャーナルである Journal of Bone and Joint Surgery に投稿しました。しかし、最初の2人の査読者が掲載賛成と反対に分かれたため、3人目の査読者に送られ、その人が反対したためリジェクトになりました。さてどうしようかと考えていた時に、整形外科入局が1学年上の谷川浩隆先生（現谷川整形外科クリニック院長）が「ちょっと、ちょっと」と言って、私を医学部図書館に連れて行きました。そこで New England Journal of Medicine に掲載されている「包茎手術のための麻酔法」という論文を見せ、さらに Lancet も見せて、「先生のデータは包茎より貴重なので、Journal of Bone and Joint Surgery などではなく、こういう雑誌に出すべきだ」と言いました。もちろん谷川先生は共著者でも関係者でもありません。当時学術雑誌のことをよく知らない私でしたが、それらの名前は聞いたことがあり、谷川先生はやはり変わった先生だと思いました。しかし、投稿するのは無料で特に急がないので、まず New England Journal of Medicine に送ってみました。予想通り結果は編集部

でのリジェクトで、当時は郵送なのですが、あっという間に返事が来ました。

どうせカバーレターも同じですから、次にLancetに送りました。今度はなかなか返事が来ないのでひょっとしたらと思っていたら、査読に出たという通知が来ました。それからが大変で、たくさん書き直しました。2回やり取りをして、これで完成だと思っていたら、なんと最後の最後でリジェクトの通知が来ました。理由は、査読者の一人が「最近同じような論文が発表された」ために掲載に反対したとのことでした。この論文は知っており、追跡期間が数年で価値が全く違うものでした。この査読者の悪口をいっぱい書いて、その論文のコピーを入れて、だめもとでクレームの手紙を送りました。すると「事情が良く分かった」とのこと、一転してアクセプトになりました。どうやら査読者がその論文の著者であったようです。それまでLancetに投稿していることを秘密にしていた高岡教授にアクセプトの手紙を見せると、じっと見て最後に「通つとるやないか」とうなり、朝なのに「ビール飲まか」とおっしゃいました。

このLancetの論文はテーマがマニアックであったので、当時はそれほど話題になりませんでした。最近嬉しい話を聞きました。小児整形外科を専門とする後輩の酒井典子先生（長野県立こども病院）が、私の論文が脳性麻痺の分野で現在重宝がられていると教えてくれました。20年以上たって、日本でもようやく脳性麻痺の側弯症に対して手術を行うようになってきました。その時に私の論文の図を見せて、「将来こんなふうに側弯が進んでしまうので、今手術をしましょう」と説明するそうです。自分の研究が人の役に立つのはとても嬉しいことで、研究者冥利に尽きます。Journal of Bone and Joint Surgeryで最後の査読者が論文の価値を認めて通ってしまったら、谷川先生が私を図書館に連れて行かなければ、やけくそでリジェクトにクレームをつけなければ、Lancetに掲載されることはありませんでした。様々な幸運が重なって、私の臨床の代表論文となりました。

基礎論文：Nature Biotechnology

7年間の研修期間後に、私は整形外科教室に戻りました。理由は臨床の専門分野として下肢関節外科を身につけたかったからと、基礎研究をしたかったからです。大学の整形外科時代は臨床と研究のエフォートを50：50で働き、とても忙しかったです。ちょうど骨

形成タンパク（BMP）の第一人者である高岡教授が赴任した年であり、私もBMPのdrug delivery system（DDS）が研究テーマになりました。共同研究企業で新しい生体分解性ポリマーを作製し、大学で私がBMPを複合して効率よく骨を造ろうとする産学連携研究・医工連携研究の走りでした。マウスの背筋内に複合体を埋め込み、3週後に形成される骨を評価します。当時はポリ乳酸ポリエチレングリコール（PLA-PEG）が最適な生体分解性ポリマーのDDSと考えられていました。このPLA-PEGにジオキサノン（DX）という高分子ポリマーをちょっと工夫して付加したPLA-DX-PEGは、生体分解性を調整することができました。この新しいポリマーは骨形成とシンクロして分解され、これまでより有効なDDSになるという仮説を立てました。この仮説はあたり、マウスの背筋内に大きな固い骨が形成されました。動物実験施設の一室でこの見事な骨を見た時の感動は忘れることができません。基礎研究者は麻薬を飲むことがあるといわれますが、まさしく強烈な麻薬で、我を忘れてひとりて飛び跳ねていました。その後もできるだけ多くの後輩に、研究の麻薬を味わってもらいたいと願ってきましたが、どうだったでしょうか。

さて、この画期的なDDSを世界に向けて発信しなければいけません。まずNature、次にScienceに投稿しましたが、どちらも査読に出ませんでした。この最初にNatureとScienceに投稿するという儀式は今も続けていますが、当たったことはありません。次にNature Biotechnologyに「こんな内容ですけど、興味がありますか」と抄録を送ってみました。まだメールが普及しておらず、FAXで返事が来たことを覚えています。「興味がある」とのことでしたので、論文を送りました。最初にお伺いを立てておいたためか話は順調に進みましたが、査読者への対応はやはり大変でした。アクセプトになった時は、ウサギの追加実験でもう一つ別の論文を書ける程でした。しかし、査読者への対応に莫大な労力と時間をかけて疲れ果ててしまったので、もう一つ論文を書く気力が残っていませんでした。論文のネタがあって論文を書かなかったのは後にも先にもこの時だけで、ちょっと後悔しています。このNature Biotechnologyの論文は、ヒトではBMPが大量に必要で治療が高額になりすぎて骨移植法を凌駕できず、臨床応用が普及しなかったため、あまり大きな影響を残すことができませんでした。基礎研究から臨床への深い「死の谷」を実感しましたが、

その後世界中で行われている様々な生体分解性ポリマーの DDS 開発には、良い影響を与えたと勝手に思い込んでいます。

総説論文：Chemical Reviews

その後、高岡教授は任期を残して大阪市立大学（現大阪公立大学）に異動され、加藤博之教授が赴任されました。私は2004年、44歳の時に保健学科応用理学療法学教授になり、独自の研究を開始しました。それはカーボンナノ粒子の生体材料応用研究であり、その内容は昨年信州医学雑誌の巻頭言に書かせて頂きました（Vol. 71, No. 4, 2023）。この研究には整形外科の多くの大学院生が参加してくださり、加藤教授には多大なご協力を頂きました。関連する論文をいくつかの重要な雑誌に発表することができたため、英国王立化学会から招待があり、その機関誌である Chemical Society Reviews に、総説を2編掲載しました。その後、当時インパクトファクターが全雑誌の中で3位であった米国化学会の機関誌 Chemical Reviews に総説を投稿しました。この雑誌の採択は、これまでにどれくらい重要な総説を発表しているかで評価され、Chemical Society Reviews の2編は強力な武器になりました。この Chemical Reviews の総説は、528の文献を挙げて40ページを全力で書きあげた、私の代表的な総説論文になりました。

現在論文の掲載料が高く、多くの研究者を困らせています。以前は一流誌には掲載料など払ったことがなく、明らかに学問の進歩の障害になっています。ところが Chemical Reviews の論文では、なんと執筆料として出版社から約11万円頂き驚きました。現在の掲載料を奪いとる雑誌とは正反対で、気分的にも実質的にもとても良い思い出になりました。

これまでカーボンナノ粒子の生体材料応用研究は多数の論文が発表されていますが、全く臨床応用されていません。その理由はヒトへの安全性が明らかでないからです。ところが2024年2月に英国から、縦・横寸

法が約100 nm で高さが1.2 nm のグラフェンシートのヒトによる吸い込み試験が Nature Nanotechnology に初めて報告されました。縦・横・高さのうちの2つが100 nm 以下の物質がナノ粒子と定義されているので、これはカーボンナノ粒子です。なぜヒトでこのような試験ができたのかわかりませんが、結果は安全性に問題なしでした。最近同じグループから、高さだけが同程度のグラフェンシートを脳に埋め込む臨床試験の第一例を実施したという発表がありました。これはナノ粒子ではありませんが、いよいよカーボンナノ粒子生体材料の臨床応用が迫ってきていると感じています。その時には、私達の論文が役に立つことがあるかと思うと嬉しくなってきます。

あとがき

現在の運動機能学教室の高橋淳教授とは、一緒にイヌを扱って BMP 研究を行うなど、多くの共著論文があります。また、加藤教授に引き続いて、大学院生を紹介して頂いています。保健学科の先生方には、これまで私の研究と論文作成に多くの後方支援をして頂きました。バイオメディカル研究所の先生方にも、その運営に多大なご協力を頂くとともに、多数の重要な論文を研究所から発信して頂きました。事務の方々にも、研究費の申請や管理などで大きな力になって頂きました。この様に論文に関わることで信州大学の多くの方々に多方面からお世話になり、とても感謝しています。

これらの昔に発表した論文を思い返してみると、論文作成の苦労や、編集者・査読者との激闘だけでなく、当時の様々な仕事や生活が脳裏に浮かんできます。論文は、研究者がこれまでの自分の歩みを残す知的な手段として最適です。しかもうまくいくと、いつの日か世のため人のためになります。信州大学の若い研究者の方々に、臨床論文でも基礎論文でも総説論文でも良いですから、できるだけ多くの質の高い論文に挑戦し、世界に発信して頂けることを願っています。