

## 好きこそものの上手なれ

秋山佳之

令和6年4月1日より信州大学学術研究院医学系泌尿器科学講座の教授を拝命いたしております。秋山佳之と申します。どうぞ宜しくお願い致します。

わたしはこれまで尿路悪性腫瘍の低侵襲手術（ロボット支援手術／腹腔鏡手術）や尿路再建術などの泌尿器外科学の研鑽を積むと同時に、泌尿器科領域唯一の指定難病である間質性膀胱炎（ハンナ型）の病態解明・治療開発に取り組んできました。10年以上前のがん研有明病院に勤務していた当時は、前立腺癌に対する根治的前立腺全摘術は開腹下に実施していました。前立腺はくるみ大～鶏卵大ほどの大きさで骨盤底に位置しています。Dorsal Vein ComplexやNeurovascular bundleといった血管・神経叢に周囲を被覆されている前立腺の摘出は必然的に出血量が多くなり、時に1,000 mLを超えることも珍しくありません。出血による視野不良とワーキングスペースが限られる骨盤底操作とが相まって、開腹下の前立腺全摘術では精巧な手術操作を行うことはきわめて困難でした。当時は尿禁制、性機能の温存は「達成できれば上出来」という状況でした。その後、わずか10年あまりで手術支援ロボットが国内で急速に普及し、本邦で実施される根治的前立腺全摘術のほとんどがロボット支援下で実施されるまでになりました。10倍視野の内視鏡とマルチジョイントのロボット鉗子により、以前では考えられなかったほど精巧な手術操作が可能になり、尿禁制、性機能の温存は「達成できて当然」という状況にまで一変しました。開腹手術からロボット支援・腹腔鏡手術へと主流が変化する過程を経験し、手術支援ロボットがいかにgame changerであったかを痛感します。このロボット支援手術の普及は産業技術の革新が医療現場へ波及し大きな変化をもたらした近年での代表的な1例と言えるでしょう。今後も情報科学分野や理工学分野の発展にともなって、医療技術のさらなる革新が期待されています。その中心に居座るのはなかなか難しいことですが、時代の潮流に乗り遅れず常に最新の医療技術を習得し、地域の皆様へ提供することが重要であると思っています。

これまでに、手術での反省点や症例を経験することで知り得た技術上のtipsなどを書き留めてきたノートは3冊になりました。このノートの作成を面倒な作業だと思ったことは一度もなく、むしろ説明しがたい達成感のようなものを感じることもすらありました。手術は精神的・身体的に負担が掛かるうえ、常に最善の転帰を辿るわけでもないため、時にきついと思うこともあります。やはり根底は手術が好きだからこそ継続できているのだと思います。興味のないことを義務感だけで何十年も継続できる人はほとんどいないのではないのでしょうか？

間質性膀胱炎（ハンナ型）は強度の膀胱・下腹部痛や、頻尿・尿意切迫などの症状によって著しく生活の質を落とす膀胱の慢性炎症性疾患です。その病態機序は未解明で根治治療はなく、確立された診断基準もありません。私は大学院でこの疾患の病態解明研究に取り組み、ゲノム病理学的研究を中心とした解析によって本疾患がB細胞異常を特徴とする膀胱の免疫疾患であることを明らかにしました。大学院へ入学後すぐに、恩師である本間之夫先生（東大泌尿器科前教授）の指示で東大病理部へ出向し、前田大地博士（現金沢大学医学部分子細

胞病理学講座教授)とともに本疾患の膀胱組織を詳細に検討しました。100症例以上の標本を検鏡していく過程で、この疾患では尿路上皮の全層剥離と粘膜下層への著明な形質細胞浸潤が特徴的であることに気がつきました。そこに、本疾患を膀胱 MALT と誤診する偶然が重なり、間質性膀胱炎(ハンナ型)では浸潤形質細胞が高頻度に軽鎖制限を起こしていることを発見しました。この時点では、膀胱組織における non-mass forming B-cell lymphoma (MALT の“端っこ”を拾ってきただけではないか? という意味) や early plasmacytoma の一部を見ている可能性も考えられましたが、間質性膀胱炎(ハンナ型)では膀胱壁に mass を認めることも、疫学的に血液腫瘍が合併しやすいということもありません。続いて行った RNA-seq や Whole exon-seq でも腫瘍原性遺伝子変異や融合遺伝子は同定されませんでした。そこで、リンパ球抗原受容体 (TCR/BCR) 遺伝子の網羅的解読による免疫レパトワ解析を行って見たところ、この疾患では浸潤リンパ球のクローナリティがきわめて高くなっていることがわかりました。RNA-seq 時の pathway 解析では、免疫反応に関連する生物学的経路の発現が有意に上昇しており、本疾患は浸潤リンパ球のクローナル増殖、特に B-cell clonal expansion を特徴とする膀胱の免疫関連疾患であることを突き止めました。その後に行ったゲノムワイド関連解析では、抗原提示プロセスに関与する HLA 遺伝子を疾患感受性遺伝子として同定し、現在はその生物学的機能解析を目指しています。これらの研究成果をもとに米国アイオワ大学へ留学し、膀胱粘膜に Ovalbumin (OVA) を発現させた遺伝子組み換えマウスを用いて、養子移植免疫による間質性膀胱炎(ハンナ型)の新規モデル動物作成に成功しました。信州大学でもこのモデル動物を用いて、間質性膀胱炎(ハンナ型)の病態機序解明や新規治療の研究開発を進めています。この間質性膀胱炎研究も辛いと思ったことは一度もありません。仕事というよりは趣味に近く、いつも楽しみながら研究のことを考えていました。実験結果の解析ファイルを開くときのワクワク感、ドキドキ感は40代になった今でも、子供の頃のクリスマスプレゼントを開けるときのそれと変わりません(両親には申し訳ないが、ほとんどがっかりすることも同じ)。

信州医学雑誌へ投稿される方の多くは、これから人生を充実させていく若い先生方かと思えます。わたしは皆様より少しだけ長いキャリアしか持ち合わせておりませんが、これまでの人生で一番感じたこと、それは自分が好きなこと、やりたいことでなければ本気で持続的に取り組むことはできない、ということです。「好きこそものの上手なれ」、昔の人はうまく言ったものです。皆様にはまず自分が本当にやりたいこと、知らず知らずのうちに没頭してしまうようなことを見つけてほしいと思います。そんなに簡単には見つからないかもしれませんが、人との出会いなど、偶然に左右されることも当然あります。しかし、運や偶然は能動的行動によって掴むチャンスを増やすことが出来ます。専門分野に限らないで、時間の許す限り多くの研究会、学会に参加して人と出会い、異なる角度からご自身の専門を眺めてほしいと思います。

さて、興味のあることだけにひたすら没頭する性格が災いし、わたしはこれまで進学のための受験(中学、大学)では第一志望校に合格することは叶いませんでした(大学受験の時に物理だけを半年間勉強しつづけたこともある)。特定の物事に没頭する傾向は幼少期からあったのですが、父親からは「受験では不利になるけれど、将来研究職を目指すなら今のままでいいよ。好きなことをとことんやるのがいい。」と言われたことを覚えています。果たしてこれが正解だったのかどうかはまだわかりません。しかし、私も2人の息子には同じことを言うでしょう。「好きこそものの上手なれ」と。

(信州大学医学部泌尿器科学教室教授)