

## 脳神経外科医教育における基礎研究の意義

伊 達 獲

### Significance of Basic Research in Education for Neurosurgeons

by

Isao Date, M.D.

from

Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine

There is no question regarding the importance of basic research for the development of neurosurgery. However, young neurosurgeons have difficulties in finding time for basic research in recent years. Experience in basic research is an important step to gain abilities indispensable for clinical activities as a neurosurgeon: the ability to actively make a research plan, the ability to think scientifically and logically, and the ability to solve problems, reading comprehension of English papers and the ability to proceed statistically. When performing basic research, an important attitude is to see not only the leaves (molecules) but also the trees (neurons) and the forest (brain); that is, not to forget feedback to clinics. One will feel great happiness when the result of basic research can be applied clinically as a translational research. In this article, the author will explain the significance of basic research in education for neurosurgeons and discuss about the improvement of research surroundings at the university and academic society level.

(Received August 30, 2010; accepted September 2, 2010)

**Key words :** basic research, neurosurgeon, education, research surroundings

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 20 : 115-122, 2011

### はじめに

脳神経外科の発展のために基礎研究の充実が重要であることは論を俟たない。しかしながら、2004年の新臨床研修制度の導入以降、基礎研究を行う若手医師の確保は容易でない状況となっている。本稿では、脳神経外科医教育の中に基礎教育を取り入れることの重要性とその意義について考察し、若手脳神経外科医と研究指導医を激励したい。

### 基礎研究の現状

日本の大学医学部における基礎研究論文数を諸外国と

比べたデータがTable 1Aである<sup>10)</sup>。これをみると、日本は一番最近のデータでも米国、ドイツについて世界第3位であり、基礎研究全体に関しては健闘していることがわかる。一方、本稿の次の論文で宝金清博先生が述べておられる臨床研究であるが、Table 1Bに示すように日本は大変苦戦しており、最近は世界の18位に甘んじている<sup>10)</sup>。日本の高い医療レベルを考えると、日本の臨床研究論文数が少なすぎる、と以前から指摘されている。基礎研究論文に関しては、Table 1Aに示したように2003～2007年のデータではまだ世界第3位であるが、新臨床研修制度の影響が論文数で現れるのは、この次の統計であり、おそらく大きな影響（すなわち基礎研究論文数の減少）が出るのではないかと危惧される。

岡山大学大学院 脳神経外科／〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 [連絡先：伊達 獲]

Address reprint requests to: Isao Date, M.D., Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama 700-8558, Japan

Table 1 各国における基礎研究[A]と臨床研究[B]の論文数（3大雑誌掲載分）

A

	1993-1997	Number	1998-2002	Number	2003-2007	Number
1	USA	3,097	USA	2,769	USA	2,674
2	England	365	Germany	404	Germany	442
3	Germany	321	Japan	371	Japan	369
4	Switzerland	244	England	352	England	314
5	France	239	France	256	France	269
6	Japan	236	Canada	209	Canada	204
7	Canada	227	Switzerland	209	Switzerland	166
8	Italy	132	Italy	132	Italy	155
9	Netherlands	109	Netherlands	114	Netherlands	127
10	Australia	97	Australia	106	Australia	120
11	Sweden	60	Sweden	87	Sweden	85
12	Austria	47	Austria	69	Austria	67
13	Scotland	45	Belgium	52	China	53
14	Israel	39	Scotland	48	Spain	53
15	Belgium	36	Spain	48	Belgium	49
16	Spain	33	Israel	35	Israel	47
17	Finland	23	Finland	26	Scotland	47
18	Norway	20	Denmark	25	Korea	39
19	Denmark	14	Norway	18	Denmark	58
20	New Zealand	12	Korea	15	Finland	20

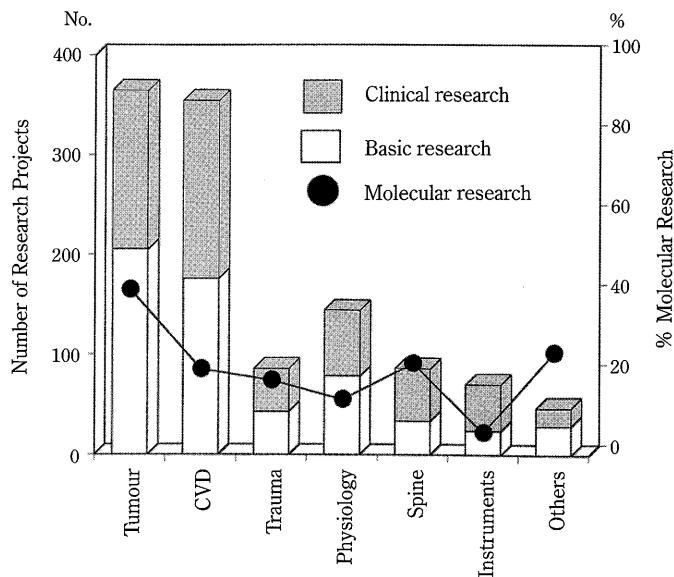
B

	1993-1997	Number	1998-2002	Number	2003-2007	Number
1	USA	3,314	USA	3,695	USA	2,677
2	England	920	England	1,484	England	873
3	Canada	377	Germany	511	Canada	462
4	Netherlands	277	Canada	502	Germany	343
5	France	274	France	432	France	300
6	Germany	253	Netherlands	410	Netherlands	294
7	Italy	236	Italy	374	Italy	279
8	Switzerland	166	Australia	282	Australia	260
9	Australia	155	Switzerland	261	Switzerland	252
10	Sweden	155	Scotland	224	Belgium	177
11	Scotland	151	Sweden	216	Sweden	166
12	Japan	122	Japan	224	Scotland	145
13	Belgium	110	Denmark	216	Spain	141
14	Denmark	98	Belgium	183	Denmark	135
15	Spain	90	Spain	158	China	102
16	Finland	88	Finland	152	Norway	86
17	Israel	53	Austria	136	Finland	79
18	Austria	50	Norway	121	Japan	74
19	Weles	48	Israel	88	Brazil	67
20	Norway	40	New Zealand	75	New Zealand	67

脳神経外科の基礎研究に関しては、2002年に小林茂昭先生と寺本明先生が、『Neurosurgery』誌に発表した「日本における脳神経外科の現状」の中で、基礎および臨床研究について分析されている<sup>5)</sup>。Fig. 1にそれを示す。脳神経外科の subspecialty である腫瘍、血管障害、外傷

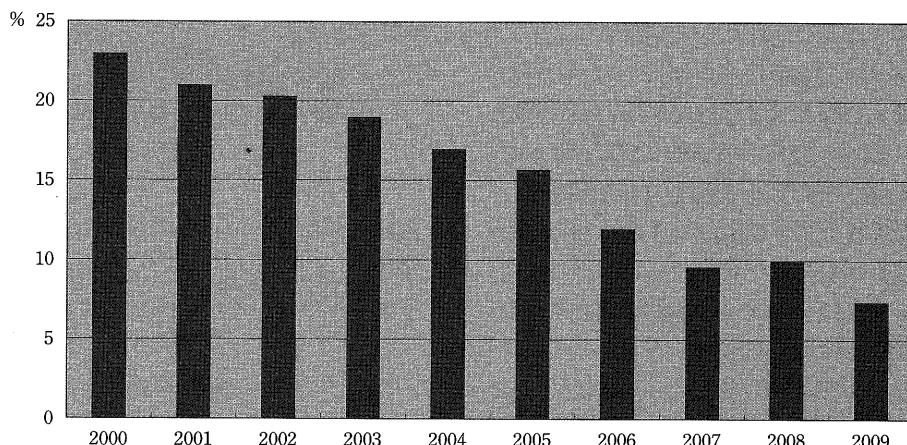
などのいずれの分野でも基礎研究と臨床研究の割合はおよそ 1:1 であり、分子生物学的研究が 20~40%を占めている。

日本脳神経外科学会学術総会における基礎研究演題数の割合の推移を示すグラフが Fig. 2 である。2000 年代前



**Fig. 1** 日本の大学の脳神経外科で行われている基礎研究、臨床研究の割合と、分子生物学的研究の割合を示すグラフ

いずれの subspecialty についても、基礎研究と臨床研究の割合はほぼ 1:1 であり、分子生物学的研究が 20~40% を占める。(文献 5 より許可を得て引用)



**Fig. 2** 日本脳神経外科学会学術総会における基礎研究演題数の推移を示すグラフ  
過去 10 年間で基礎研究の演題数は半分以下に減少している。

半は演題数の 20% を基礎研究が占めていたが、この数年は 10% 以下となっている。これは基礎研究を行う若手脳神経外科医の減少と密接に関連していると考えられ、脳神経外科の今後の発展を考える時、早急に対策を講じることが望まれる。

### 基礎研究で培われる能力

基礎研究を行うことによってどのような能力が培われるだろうか。主なものを Table 2 に記す。臨床医学の現場では、まず患者がいて、それに対応する、という状況があり、医師は受動的に動かざるをえないことが多い。しかし、基礎研究では自らが率先して仮説を立て、それを

立証するために実験を計画していく必要がある。この過程で、「能動的な研究計画の作成能力」を鍛えることができる。

基礎研究では、研究計画の立案、あるいは研究結果を考察する時点で、「科学的・論理的な思考力」が要求される。仮説に基づき行った研究でその結果が仮説どおりであれば苦労はないのだが、実際には仮説と異なる結果が得られる場合も多い。その際に矛盾点をどう考察していくか、新たな実験をどのように組み立てていくか、「問題解決能力」が培われることになる。

基礎研究を行う際に最も大切なことの一つが、関連論文をしっかりと読むことである。自分が行おうとしている研究と同様の研究を行っている研究者は世界中に存在

Table 2 基礎研究で培われる能力

- ・能動的な研究計画の作成能力
- ・科学的・論理的な思考力
- ・問題解決能力
- ・英語論文読解力
- ・統計処理能力

Table 3 基礎研究をする若手脳神経外科医に望むこと

- ・*In vitro* study, *in vivo* study の両方の経験
- ・複数の分析方法の経験
  - 組織学的分析
  - 生化学的分析
  - 生理学的分析
  - 行動学的分析
- ・臨床応用へのイメージ

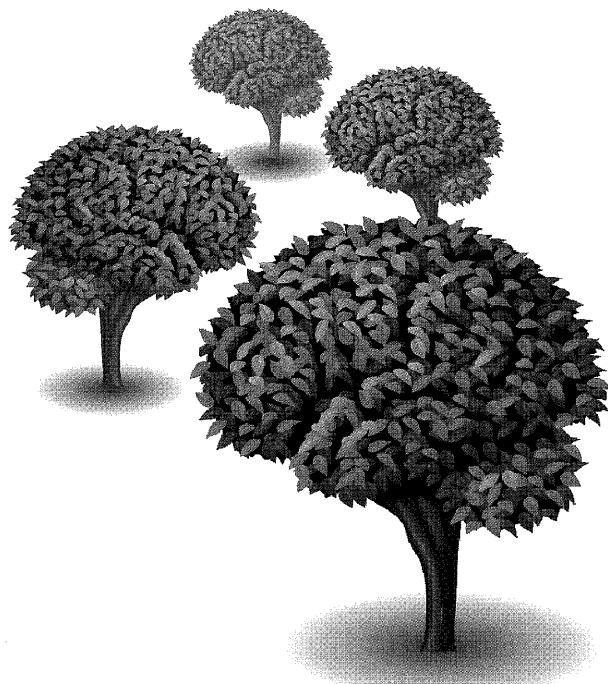


Fig. 3 基礎研究に必要な目的意識  
葉(分子)も見る、木(ニューロン)も見る、森(脳)も見る、という姿勢が大切である。

し、いわゆるノイエスを見つけ出すためにしのぎを削っている。その状況を正確に把握するためには、多くの英語関連論文を集め、読みこなす「英語論文読解力」が必要になる。また、基礎研究のデータ分析には統計処理が必須で、どのような統計方法を選ぶかも含め、「統計処理能力」を高める機会が多い。

基礎研究で培われた種々の能力が、脳神経外科の臨床現場で活動する際に、いつも能動的に行動する活力を与える、科学的・論理的に問題を解決することに役立つ。また、基礎研究で培われた能力を生かして、臨床研究に積極的に取り組めるのである。

### 基礎研究に必要な目的意識

基礎研究を行うにあたっては目的意識をもつことが大切である。前述したように、最近は脳神経外科のあらゆる分野の基礎研究で、分子生物学的手法が採られるようになっている。臨床家である脳神経外科医が行う基礎研究では、「葉(分子)も見る、木(ニューロン)も見る、森(脳)も見る」(Fig. 3) という目的意識が重要である。基礎医学者はどうしても葉(分子)だけを見がちだが、その背景にあるニューロンや脳全体、場合によっては個体全体を見据えて研究を進めたい。それは、「臨床へのフィードバック」を常に心がけてほしい、との思いからである。臨床家の行う基礎研究は、いつも臨床へどう生かすかを考えながら行ってほしい。すなわち、「研究のための研究」あるいは「学位取得のための研究」ではなく、

臨床の現場でどのように役立てるか、の目的意識が重要である。そして、行っている基礎研究がトランスレーショナルリサーチとして臨床応用に結実すれば、大きな喜びとなる。

日本分子脳神経外科学会は、脳神経外科の subspecialty の基礎研究の発表の場の一つである。2009 年には「トランスレーショナルリサーチをどう成功させるか」という主題で、筆者が岡山で主催した。その際、脳神経外科関係で臨床応用が進みつつある 5 つのトランスレーショナルリサーチを取り上げた。脳腫瘍に対するウイルス療法・遺伝子治療、脊髄損傷に対する嗅粘膜移植法、脳梗塞に対する幹細胞移植、パーキンソン病に対する遺伝子治療、である。若手脳神経外科医にぜひ知ってほしいのは、日本でも基礎研究の積み重ねが臨床応用として結実している治療法が多く存在することと、それらのベースには基礎研究をトランスレーショナルリサーチにつないでいくとする目的意識が研究の最初の段階から存在していることである。

### 治療への応用例

多くの脳神経外科の治療法は、基礎研究の成果のうえに発展してきたことはいうまでもない。正確にいえば、

すべての治療法は基礎研究の上に成り立っている。ここでは、現在脳神経外科治療として一般的に行われているもので、脳神経外科医による基礎研究が臨床応用につながった2つの事例を挙げる。

パーキンソン病に対する脳深部刺激療法は、現在、パーキンソン病の外科的治療法として確立されている。その効果の機序は、視床下核や淡蒼球内節の抑制ニューロンの活動を電気刺激によって抑えることにある、と一般に考えられている。そこにたどり着くまでには、パーキンソン病のサル<sup>1)</sup>、ラット、マウス<sup>2)</sup>などのモデルを用いた病態解明の基礎研究の積み重ねがある。

クモ膜下出血後の脳血管攣縮に対する塩酸ファスジル療法は、「脳卒中治療ガイドライン2009」でグレードBとされ、治療法として一般化している。直接の臨床治験のエビデンスは Shibuya ら<sup>8)</sup>により発表されたものであるが、その背景には、多くの脳血管攣縮モデル動物を用いた基礎研究が存在することを忘れてはならない<sup>7,9)</sup>。

動物実験による基礎研究の発表から実際の臨床応用までは長い道のりがある。それは基礎研究の成果を発表すると、同様の追試あるいは関連研究が世界中で行われ、その立証が済んで初めて臨床応用へつながっていくからである。

### 基礎研究をする若手脳神経外科医に望むこと (Table 3)

#### ① In vitro study, in vivo study の両方の経験

In vitro study は生体での現象を観察するにあたって、実際の生体ではなく、細胞や組織を使って、いわゆる「試験管内」で行う実験方法である。分子生物学的手法の発達により、in vitro study は in vivo study の代用としても大きな役割を果たすようになっている。しかしながら、脳神経外科医が行う基礎研究では in vitro study に加えて、ぜひ、実際に生体を用いて実験を行う in vivo study を経験してほしい。用いる動物や研究内容にもよるが、in vivo study では実験の外科的手技が、脳神経外科の臨床の手技に近いもの、あるいは臨床で役立つものが多くある。また、逆に in vivo study を中心に研究を行っている若手医師には in vitro study も経験してほしい。問題解決のためにいろいろな手段があることを学ぶよい機会である。

#### ② 複数の分析方法の経験

基礎研究における分析方法は多数存在する。組織学的分析、生化学的分析、生理学的分析、行動学的分析など

が例として挙げられるが、それぞれの研究室によって得意とする分析がある。もちろん、ある分析を中心にテクニックを習得することは大切だが、同じ材料を用いて他の複数の分析方法で仮説を証明できれば、より強いエビデンスを得られる。また、技術的にも種々の分析方法を体得すれば、視野が広くなり、後の臨床活動に大変役立つ。

#### ③ 臨床応用へのイメージ

自分が行っている基礎研究がどのように臨床に役立つかを常にイメージしながら研究に取り組みたい。これは、臨床医が行う基礎研究で最も大切な要素であり、メカニズムを追うだけでなく治療に結びつける視点を常に持ち続けたい。

### 岡山大学脳神経外科での基礎研究

岡山大学脳神経外科は以前から基礎研究を多く行ってきた教室の一つであると認識している。現在は、大きく脳腫瘍グループ、脳血管グループ、神経再生グループ、ステレオグループに分かれて研究を行っている。新臨床研修制度以来、研究をスタートさせる時期が少し遅くなる傾向にあるが、現時点では、後期研修2~3年終了後、2~3年間を目処にベッドフリーで研究をする体制で、原則として大学院博士課程で研究を行っている。研究を中心して行い成果を上げるのには、やはりベッドフリーで行うのが望ましい。その体制を整えるのも管理者側の責任であると考えている。現在13名が上記4つのグループに分かれて研究を行っているが、この中には外国からの留学生も含まれており、若手脳神経外科医はいい刺激を受けている。

筆者個人が基礎研究経験を臨床にどのように生かしてきたかを簡単に述べる。大学院では、神経移植・再生の研究を主にラットやマウスを用いて行っていた。その段階で神経栄養因子や遺伝子治療の知識を得て、技術的には、動物を用いた micro 手術、stereo 手術を習得することができた。これが後年、脳血管攣縮の基礎研究とその指導を行う際に大変役立った。そして、これらの経験を、現在の脳動脈瘤の臨床研究、例えば paraclinoid aneurysm に対する suction decompression 法<sup>3)</sup>や、症候性未破裂脳動脈瘤の分析<sup>4)</sup>に生かしている。

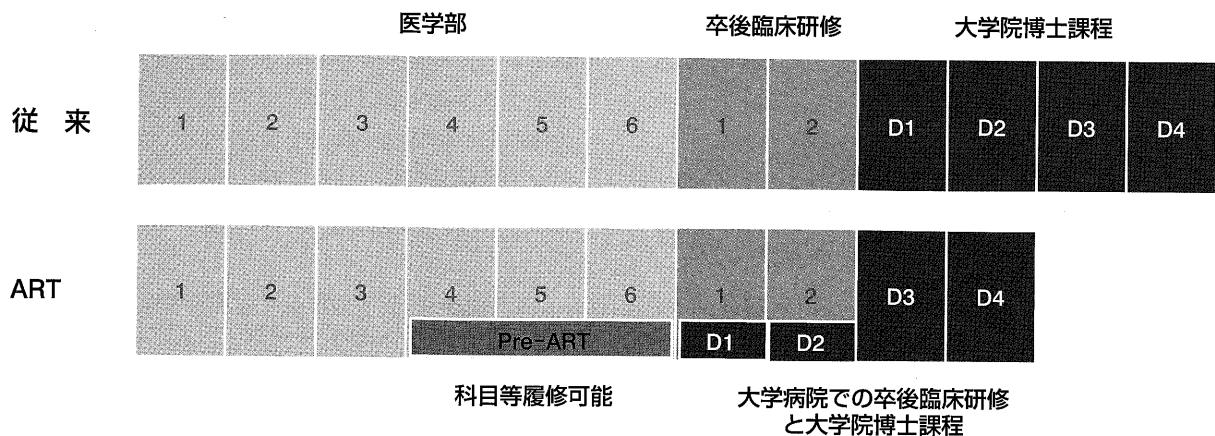


Fig. 4 岡山大学で行っている ART (advanced research training) プログラム  
医学部 4 回生の時から大学院科目履修を可能にした点に、大きな特徴がある。

### 基礎研究を取り巻く環境の改善

#### ① 日本整形外科学会の取り組み

日本整形外科学会の仕組みは、その規模や専門医制度に関する立ち位置など、日本脳神経外科学会にとって参考となる点が多い<sup>6)</sup>。日本整形外科学会では、春には「日本整形外科学会学術総会」として基礎、臨床のすべてを含む学会を開催し、秋には「日本整形外科学会基礎学術集会」として基礎研究を発表する学会を開催している。2009年の基礎学術集会のテーマは、「良き臨床のための基礎研究」、2010年のテーマは、「思索の糸をつむいで臨床を科学する基礎のチカラ」となっていて、学会全体で基礎研究を大切にしようとする意気込みを感じ取ることができる。毎年500題近くの演題発表があり、活気のある学会である。臨床系の診療科における基礎研究の学会のあり方の一つの形として参考になる。

#### ② 医学生に対する基礎研究への早期暴露

医学生に対して基礎研究の面白さをアピールする試みが各大学で行われている。岡山大学では少しでも早く医学生に研究する機会を与えよう、そして大学院に進学しての研究意欲を高めよう、と、ART (advanced research training) プログラムを始めた (Fig. 4)。従来は、医学部医学科を6年間で卒業後、卒後臨床研修を2年間、そして大学院博士課程に入学して4年間、というのが一般的なコースとして提供されていたものである。ART プログラムでは、医学部医学科4回生の時から、pre-ARTとして、大学院の科目履修を可能とし、実際に単位を認めるようにした。そして、大学病院で卒後臨床研修を行いながら大学院博士課程で学ぶことを可能にし、スムーズに

いった場合は、従来より2年早く博士課程を修了できるようになった。実際には卒後臨床研修を行なながら、大学院での座学、実習を行うのは大変であるが、土日を使ったり、夜間の講義を受けるなどの努力でこれをこなしている研修医もかなり存在する。このプログラムは大変人気があり、新しい臨床研修制度の下でも、研究志向のある研修医はたくさん存在することを実感している。詳しくは岡山大学 ART プログラムに関するホームページ (<http://www.hsc.okayama-u.ac.jp/mdps/artprogram/index.html>) を参照いただきたい。

脳神経外科のような臨床科における基礎研究は、実際に臨床を経験したうえで問題点を見出し、基礎研究で追求する、という形が本来の姿であり、脳神経外科において ART プログラムのような形の研究プログラムは必ずしも適切とはいえない、当科ではこの形を全面的に推奨しているわけではない。しかし、医学部4回生の時から大学院の授業に出席したり、実習を行うことで単位を修得できることは大きな魅力であり、参考にしていただきたいプログラムである。

#### ③ Award を目指そう、留学を目指そう

脳神経外科の基礎研究に対して各学会が award を出しているが、若手脳神経外科医にはぜひこの award を目指して研究を進めてほしい。Award には日本脳神経外科学会奨励賞 (旧 Galenus 賞)、星野賞 (日本脳腫瘍学会)、草野賞 (日本脳卒中学会)、日本分子脳神経外科学会賞、スパズムシンポジウム学会賞などがある。現在、脳神経外科の第一線で活躍中の先生方にもこれらを受賞した方がたくさんおられ、受賞はステップアップの大きなきっかけになっている。岡山大学では過去15年間に9名の脳

神経外科学会奨励賞受賞があつたが、いずれの受賞者も現在臨床医として活躍している。

いい研究を行えば、海外留学のチャンスも増す。臨床で留学するのはきわめてハードルが高いが、いい基礎研究を行い、いい論文を発表すれば、それまでコミュニケーションのない研究室でも、研究内容をしっかりと評価して留学の機会を与えてくれる可能性が出てくる。海外の研究室は日本に比べて一般的に研究環境に恵まれている所が多く、研究に没頭できる時間を確保しやすい。豊かな経験を積んで帰国し、さらに懐の深い脳神経外科医になつていただきたい。

#### ④ ベッドフリーでの研究期間の確保

これは、研究を行う若手脳神経外科医を指導する立場、あるいは管理する立場の先生方にお願いしたい点である。ぜひ、基礎研究期間をベッドフリーにして、できれば3年、少なくとも2年、集中して研究ができる環境を若手脳神経外科医に与えていただきたい。脳神経外科の臨床は大変忙しく、患者を担当しながらの研究は臨床に振り回され、結局研究が中途半端になってしまい、本当の研究の面白さがわからないままになる。われわれの教室では、この点に留意して、研究期間は、大学では完全にベッドフリーにして、研究に集中できる環境にしている。

#### ⑤ 研究指導医の指導時間の確保

これも管理の立場の先生方にお願いしたい点である。研究指導医は、脳神経外科の多忙な業務の合間を縫つて若手脳神経外科医の研究を指導している。彼らの経験に基づくアドバイスや実際の技術指導は若手の研究の成功にきわめて重要である。研究指導医が自由に指導に使える時間を確保することも、管理者の重要な責務である。

#### ⑥ 基礎研究に対する incentive

基礎研究を行う若手脳神経外科医に、何らかの incentive を与えることはできないか。専門医制度の中に基礎研究の項目を含むことができないか。脳神経外科学会の subspecialty の中に、横断的に基礎研究を入れることができないか。これらは米国脳神経外科学会でも議論になっている。基礎研究を行う若手脳神経外科医の確保が容易

でない状況である今こそ、これらの議論を学会全体として重ねていくことが必要である。

### まとめ

本稿では若手脳神経外科医が基礎研究を行う意義について、種々の面から検討した。特に臨床の現場で活動する際に、基礎研究の経験は、能動的に計画を立て、科学的・論理的に問題を解決するために有益である。本稿をきっかけに、基礎研究の経験を積み、懐の広い脳神経外科医になっていただきたい、と切に願う。また、研究指導医、あるいは、管理の立場の先生方には、基礎研究を取り巻く環境の改善も重要であることを再認識くだされば幸いである。

### 文献

- Collier TJ, Steele-Collier K, Kordower JH: Primate models of Parkinson's disease. *Exp Neurol* **183**: 258-262, 2003.
- Date I: Parkinson's disease, trophic factors, and adrenal medullary chromaffin cell grafting: Basic and clinical studies. *Brain Res Bull* **40**: 1-19, 1996.
- 伊達 熱、徳永浩司: Suction decompression 法を併用した巨大・大型 paraclivaloid 動脈瘤のクリッピング術—そのセッティングとクリッピング時の留意点. *No Shinkei Geka* **37**: 135-146, 2009.
- Date I: Symptomatic unruptured cerebral aneurysms: Features and surgical outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **50**: 788-799, 2010.
- Kobayashi S, Teramoto A: The current state of neurosurgery in Japan. *Neurosurgery* **51**: 864-870, 2002.
- 大川 淳: 他学会での生涯教育システム—整形外科ではこうしている—. 脳外誌 **19**: 376-378, 2010.
- Shibuya M, Suzuki Y, Takayasu M, Asano T, Harada T, Ikegaki I, Satoh S, Hidaka H: The effects of an intracellular calcium antagonist HA 1077 on delayed cerebral vasospasm in dogs. *Acta Neurochir (Wien)* **90**: 53-59, 1988.
- Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, Saito I, Sasaki T, Takakura K, Nagata I, Kikuchi H, Takemae T, Hidaka H, Nakashima M: Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **76**: 571-577, 1992.
- Takayasu M, Suzuki Y, Shibuya M, Asano T, Kanamori M, Okada T, Kageyama N, Hidaka H: The effects of HA compound calcium antagonists on delayed cerebral vasospasm in dogs. *J Neurosurg* **65**: 80-85, 1986.
- 高島登志郎: 臨床医学研究の現状と強化の取り組み. *JPMA News Letter* **128**: 28-29, 2008.

## 要　旨

脳神経外科医教育における基礎研究の意義

伊達　勲

脳神経外科の発展に基礎研究の充実が重要であることは論を俟たないが、新臨床研修制度の導入以来、基礎研究を行う若い医師の確保が容易でない状況となっている。専門医として臨床の現場で活躍する医師にとって、基礎研究の経験は、能動的に研究計画を立て、科学的・論理的な思考力、問題解決能力を身につけるうえで重要なステップである。基礎研究を行うに際しては、葉を見るだけでなく、木も見る、そして森も見る、すなわち臨床へのフィードバックを忘れない姿勢が大切で、それがトランスレーショナルリサーチとして臨床応用に結実すれば、大きな喜びを得ることができる。本稿では、脳神経外科医教育における基礎研究の意義について、具体例を挙げながら解説し、大学や学会レベルでどのような取り組みが必要かなど、研究を取り巻く環境の問題も考察した。

脳外誌 20 : 115-122, 2011