
シンポジウム

医師の働き方改革の行方
～女性医師の力をどう生かすか～

Whereabouts of Work Style Reform of Doctors
～ How to utilize the power of female doctors ～

第 744 回新潟医学会

日 時 令和元年 12 月 14 日 (土) 午後 1 時 30 分から
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 八木澤久美子 クララクリニック院長 (新潟市医師会女性医師委員会委員長)
白柏麻子 白柏眼科医院院長 (新潟市医師会理事)
演 者 堀 純子 (日本医科大学多摩永山病院眼科学), 塚田芳久 (新発田病院)
塚野真也 (新潟市民病院小児科), 中枝武司 (腎・膠原病内科学)

1 Clinician-scientist の視点で考える女性医師の活躍とダイバーシティ推進

堀 純子

日本医科大学 眼科学教授

Diversity Promotion for Active Roles of Female Doctors:
from a Standpoint of a Clinician Scientist

Junko HORI

Professor of Ophthalmology, Nippon Medical School

Reprint requests to: Junko HORI
Department of Ophthalmology,
Nippon Medical School Tama-Nagayama Hospital,
1-7-1 Nagayama, Tama,
Tokyo 206-8512, Japan.

別刷請求先: 〒 206-8512 東京都多摩市永山 1-7-1
日本医科大学多摩永山病院眼科

堀 純子

要 旨

眼科臨床医と基礎研究の両方を継続する Clinician-scientist である女性医師の立場から、「女性医師支援とダイバーシティ推進」について述べた。講演では、女性医師の妊娠出産における日米の差異、特に日本での困難な場面にも言及した。今日までキャリア継続できた大きな要因は米国留学時の恩師の影響である。15年前に恩師は他界したが、自分に託されたミッションは「眼免疫特権という学問分野の継承」と自負している。講演の前半はライフワークである「眼組織の移植と再生のための眼免疫特権の分子機構」、後半は「女性医師支援とダイバーシティ推進」についてお話しさせていただいたので、本稿ではそれぞれの要旨を解説する。

眼組織の移植と再生のための免疫特権の分子機構 ～眼内免疫チェックポイント分子群の役割～

1. 免疫特権とは何か？

ヒトが外界から得る情報の8割は視覚情報であり、眼は高度な生命活動に必須の臓器と言える。眼内の過剰な炎症は、眼組織を破壊して不可逆的な視覚障害を起こす。角膜の透明性を維持する角膜内皮細胞や、光受容体である網膜視細胞などの緻密な細胞は生体内では再生しないため、その傷害は失明に直結する。そのために眼には視機能を温存するために、過剰な炎症を制御して眼内の恒常性を維持する免疫特性が備わっている。この特性は1940年代にPeter Medawarにより、眼、中枢神経系、生殖器官に備わる“免疫特権, Immune privilege”という概念で提唱され¹⁾、Medawarは後に「免疫寛容」の発見でノーベル賞を受賞している。

2. 免疫特権を維持する3機構

免疫特権の分子機構は、私の留学先であったハーバード大学J.W. Streileinらを中心に解明が進み、Medawarの時代の“免疫学的無視”だけではなく、眼内免疫抑制性微小環境²⁾や、“眼由来末梢性免疫寛容”を含むダイナミックな免疫制御機構と理解されている。なお、StreileinはMedawarの弟子Rupert E. Billinghamの弟子であった。

現在、免疫特権の維持は、(1)解剖学および細胞学的なバリア、(2)前房関連免疫偏位(ACAID)とその他の制御性T細胞、(3)眼内の免疫抑制性微小環境、の3つの要素で成立していると理解されている²⁾³⁾。このうち、(3)眼内の免疫抑制性微小環境については、他臓器には見られない多様

な免疫調節因子が眼内に発現し、各々が異なる役割を果たしながら、眼内に侵入してきた多炎症細胞を抑制していることが明らかとなってきた。それらの因子の一部は、免疫チェックポイントと呼ばれる分子群であり、近年多領域で注目されている。

角膜移植が他の臓器移植と比べて生着しやすいことも免疫特権の恩恵であり、主に角膜移植モデルから学んだ免疫特権の分子機構について、眼内免疫チェックポイントの役割を中心に下記を述べる。なお、講演では、角膜など眼組織のみでなく、神経幹細胞も同様の免疫特権を有すること⁴⁾も報告した。

3. 眼内免疫チェックポイントの役割

前眼部では主に角膜深層から前房にかけて多くの免疫制御因子が恒性発現しており、眼内に浸潤した免疫細胞の機能を抑制する。このような眼内環境を“免疫抑制性眼内微小環境, immune suppressive ocular microenvironment”という²⁾³⁾。前房内の液性因子 α -MSH, vasoactive intestinal peptide (VIP), CGRP, TGF- β 2, TSP-1は、マクロファージや樹状細胞の機能を調節し、“眼由来末梢性寛容, ACAID”の誘導に必須である³⁾。また、角膜細胞には下記に示す多様な免疫制御因子が発現している。

FasLは角膜内皮細胞に恒性発現しており、エフェクターT細胞上のFasを介してT細胞にアポトーシスを誘導する。角膜内皮細胞に発現するFasLは、攻撃相において抗原特異的T細胞から内皮を守るのみならず、認識相においてMHC特異的な抗原認識を抑制する役割をもつ⁵⁾⁶⁾。

PD-L1 (B7-H1)は、活性化T細胞表面の

PD-1に結合し、T細胞に抑制性シグナルを送るB7ファミリー分子である。角膜移植モデルにおいて、角膜内皮細胞に恒性発現するPD-L1はT細胞表面のPD-1に結合して、エフェクターT細胞のアポトーシスを誘導する⁷⁾。正常の角膜上皮細胞はPD-L1を未発現であるが、炎症環境下ではPD-L1を発現し、上皮から内皮の角膜全層でエフェクターCD4+T細胞のアポトーシスが誘導される²⁾。

別のB7ファミリー分子であるICOS-L（B7-H2, B7RP1）も角膜に恒性発現し、T細胞表面のICOSを介して眼局所にICOS+Foxp3+CD4+制御性T細胞を誘導するのみならず、末梢性免疫寛容ACAIDの誘導にも関与する⁸⁾。B7-H3も角膜内皮細胞と虹彩毛様体に恒性発現しており、TLT2を介してACAIDの誘導に関与する。

制御性T細胞の機能を調節する分子として知られるGlucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor family-related protein (GITR) の

リガンドであるGITR-Lは、角膜内皮細胞と虹彩に恒性発現しており、CD4+T細胞表面のGITRを介してFoxp3+CD4+制御性T細胞を角膜局所で誘導する⁹⁾。

Tim family分子であるT-cell immunoglobulin and mucin domain (Tim)-3はTh1細胞に発現し、リガンドであるGalectin 9と結合してTh1応答を抑制する。Galectin9は角膜内皮細胞に発現し、Tim-3/Galectin9はエフェクターCD4+T細胞のアポトーシスを誘導し、角膜内皮を保護している¹⁰⁾。

このように、眼内には多様な免疫チェックポイント分子が恒性発現し、各々異なる役割を担って眼内炎症を自動制御している（図1）。これらの分子の局在を活かした組織再構築により、“拒絶されないキメラ状角膜組織”の開発に成功した¹¹⁾⁻¹³⁾。眼内免疫チェックポイントに代表される免疫特権の分子機構のさらなる解明は、移植後拒絶反応や自己免疫性眼炎症の制御の新治療につながると思われる。

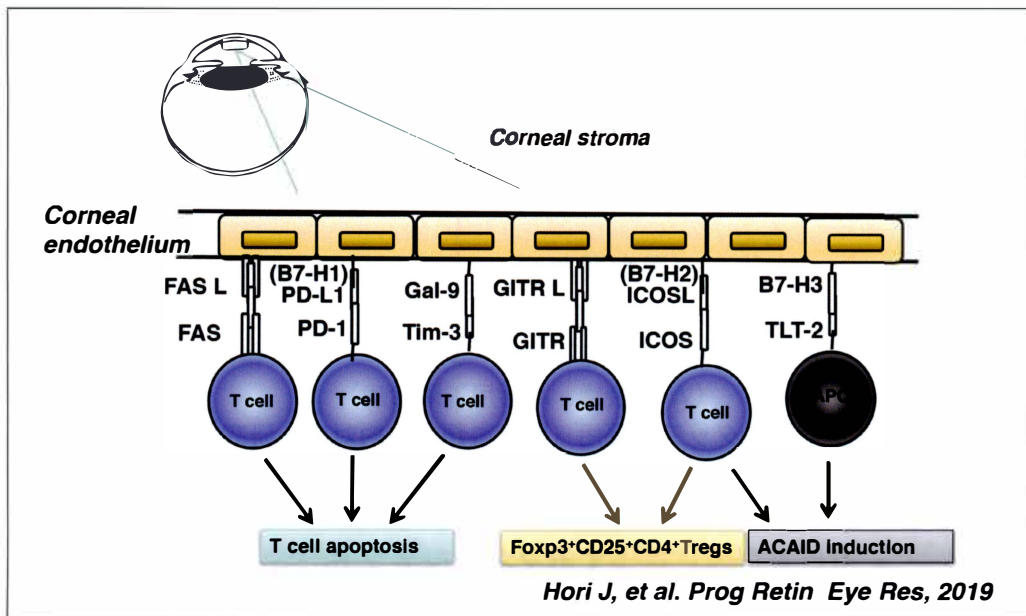


図1 眼内の角膜内皮細胞に恒性発現する免疫チェックポイント分子
 多様な分子が各々異なる機能を持ち、眼内の免疫抑制性微小環境を維持して眼の恒常性に貢献している。
 Hori J, et al. Prog Retin Eye Res, 2019 (文献2) から引用。

女性医師支援とダイバーシティ推進

1. 日本の行政主導の女性医師支援

女性医師数の急増の時代に、柔軟な勤務形態の促進をはかり離職を防止し、医師確保することを目的として、平成18年度に日本医師会が厚労省から受託医師再就業支援事業を委託されて日本の行政主導の女性医師支援はスタートした。平成21年度には厚労省の女性医師支援センター事業により、各大学に女性医師支援センターが設置されるようになり、院内保育園の設置と運営、短時間労働制度の支援と調整、復職プログラム、ハラスメント相談などの整備が推奨されるようになった。

近年は、医師確保（離職防止と復職支援）のみでなく、男女共同参画（上級職の女性医師を増やす）も女性医師支援の目的・意義とされるようになった。したがって、上級医を目指すのも、パート医を続ける生き方も、どちらも女性医師のキャリアと捉えるべきである。

2. 日本医科大学における女性医師支援

平成27年1月に日本医科大学女性医師研究者支援室は発足し、筆者はスタートアップメンバーとして支援室の立ち上げ当初から業務に携わっている。支援の内容は、キャリア教育と相談、研究支援、育児支援、再教育と復職支援、病院連携である。特に育児支援としては、院内保育ルーム、授乳搾乳室の設置、病児保育児ベビーシッター派遣を学校法人日本医科大学の協力を得て行った。

平成31年度に文部科学省の科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境イニシアティブ（牽引型）」に本学が採択され、女性医師支援は、女性研究者の研究力の向上と産学連携の促進、および上位職への登用促進など、明確な事業目標をもった。学内に「ダイバーシティ推進委員会（委員長は本学医学研究科長）」が発足し、それまで有志の会であった「女性医師研究者支援室」は、「しあわせキャリア支援センター」に名称変更し学校法人が管轄する正式なセンターとなった。本事業により、育児中の女性研究者への研

女性医師の活躍とダイバーシティ推進のコア

- **トップリーダーの意志**（学長、院長、教授、部長など）
- **働き方改革**（男女問わず）
 - 時短、フレックス制度
 - 長時間労働を避けるイノベーション
（WEB会議、AI活用遠隔診療）
 - 補助スタッフを雇用（医療書類、予約対応、研究補助）
 - 企業提携での育児や再教育支援
- **働きを正當に評価するマネジメント**

図2 女性医師の活躍とダイバーシティ推進のコア
トップリーダーの意志（本気度）、働き方改革、正當な評価、の3つが不可欠である。

究支援員の配置，リーダーシップ養成セミナー開催など活気ある支援活動が進んでいる。

3. 女性医師の活躍とダイバーシティ推進を成功させるには

まず、トップリーダー（学長、院長、教授、部署長など）の意志が最重要である。リーダーが時短制度などの制度を知らないとか、利用させないのは論外である。次に重要なのは「働き方改革」である。医師数は限られている現状においては、図2に挙げたように、長時間労働を避けるイノベーション、医師業務を補助するスタッフの雇用と多職種連携、企業提携が今後のキーポイントとなる。最後に重要となるのが、多様な働き方を「正に評価する」マネジメントであろう。その意味でも、トップリーダーへの啓蒙と教育が不可欠である。

文 献

- 1) Medawar PB: Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 29, 58-69, 1948.
- 2) Hori J, Yamaguchi T, Keino H, Hamrah P and Maruyama K: Immune privilege in corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res* 72, 100758, 2019.
- 3) Hori J, Vega JL and Masli S: Review of ocular immune privilege in the year 2010: modifying the immune privilege of the eye. *Ocul Immunol Inflamm* 18, 325-333, 2010.
- 4) Hori J, Ng TF, Shatos M, Klassen H, Streilein JW and Young MJ: Neural progenitor cells lack immunogenicity and resist destruction as allografts. *Stem Cells* 21, 405-416, 2003.
- 5) Hori J, Joyce N and Streilein JW: Epithelium-deficient corneal allografts display immune privilege beneath the kidney capsule. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, 443-452, 2000.
- 6) Hori J, Joyce NC and Streilein JW: Immune privilege and immunogenicity reside among different layers of the mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, 3032-3042, 2000.
- 7) Hori J, Wang M, Miyashita M, Tanemoto K, Takahashi H, Takemori T, Okumura K, Yagita H and Azuma M: B7-H1-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege of corneal allografts. *J Immunol* 177, 5928-5935, 2006.
- 8) Kunishige T, Taniguchi H, Terada M, Akiba H, Yagita H, Abe R and Hori J: Protective Role of ICOS and ICOS Ligand in Corneal Transplantation and in Maintenance of Immune Privilege. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57, 6815-6823, 2016.
- 9) Hori J, Taniguchi H, Wang M, Oshima M and Azuma M: GITR ligand-mediated local expansion of regulatory T cells and immune privilege of corneal allografts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51, 6556-6565, 2010.
- 10) Shimmura-Tomita M, Wang M, Taniguchi H, Akiba H, Yagita H and Hori J: Galectin-9-mediated protection from allo-specific T cells as a mechanism of immune privilege of corneal allografts. *PLoS One* 8, e63620, 2013.
- 11) Hori J and Streilein JW: Dynamics of donor cell persistence and recipient cell replacement in orthotopic corneal allografts in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42, 1820-1828, 2001.
- 12) Hori J and Streilein JW: Role of recipient epithelium in promoting survival of orthotopic corneal allografts in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42, 720-726, 2001b.
- 13) Hori J and Streilein JW: Survival in high-risk eyes of epithelium-deprived orthotopic corneal allografts reconstituted in vitro with syngeneic epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44, 658-664, 2003.