

平成17年度「魅力ある大学院教育」イニシアティブ 採択教育プログラム 事業結果報告書

教育プログラムの名称 : 国際的感染症研究者・専門医養成プログラム
機 関 名 : 長崎大学
主たる研究科、専攻等 : 医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻
取り組み実施担当者名 : 松山 俊文
キ ー ワ ー ド : 寄生虫学、ウイルス学、細菌学、感染症学、国際保健学

1. 研究科・専攻の概要・目的

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻は、感染防御のための広い視野と独創的な思考過程をもつ基礎系研究者を養成するとともに、基礎研究と臨床研究との積極的な交流を通じて、種々の新興再興感染症に柔軟かつ的確に対応できる臨床医学系研究者の育成を目的としている。また、感染症の多発地域である熱帯途上国における疾病と社会環境要因との関連およびその対策に関するフィールド研究を通して熱帯医学の専門研究者および教育者の育成を目指している。平成18年5月1日現在の教員数は、基幹大講座 27 名（教授8名、助教授7名、講師2名、助手10名）、協力講座（熱帯医学研究所）17名（教授12名、助教授3名、講師2名）、連携講座（長崎医療センター）9名（教授6名、助教授3名）の合計53名、学生数は102名である。

2. 教育プログラムの概要と特色

(1) 感染症研究者養成プログラムコースワーク

本プログラムの目的は、基礎研究に用いられる種々の先端機器の操作の背景にある原理を学び、取り扱いに習熟することで早い時期から自立した研究者としての礎を作ることにある。そこでマンツーマン体制による先端機器を用いた生命医科学特論・実習を A. ゲノムおよび遺伝子発現解析、B. プロテオーム解析、C. 細胞・組織形態および機能解析の三つに分けて行うこととした。

(2) 感染症専門医養成プログラムコースワーク

本プログラムの目的は国際的感染症研究者・専門医の育成であり、その取り組み方法として計画調書では A. 教育目標に沿ったコースワークの設定 B. 海外研究・研修システムの導入 C. e-learning による遠隔教育・自主学習環境

の構築の3点を挙げている。

専門医養成コースの実施に当たり、I. 感染症専門医取得に必要な症例数の確保 II. 国際的感染症診療に必要な知識の習得 III. 病院感染対策の実践 IV. これらを踏まえた上で国際的な視野に立った感染症診療、感染制御を実践できる人材の育成を目標とした。SARS や新型インフルエンザのように流行性の感染症に対して、すでに国境はなく有効な診療、感染制御ができる人材は常にニーズのあるところである。そのため当初2年間は基礎的知識の習得、実際の診療、病院内感染対策の実践を行い、知識だけでなく、実践できる人材の育成を目指している。

図1に履修プロセスの概念図を示す。

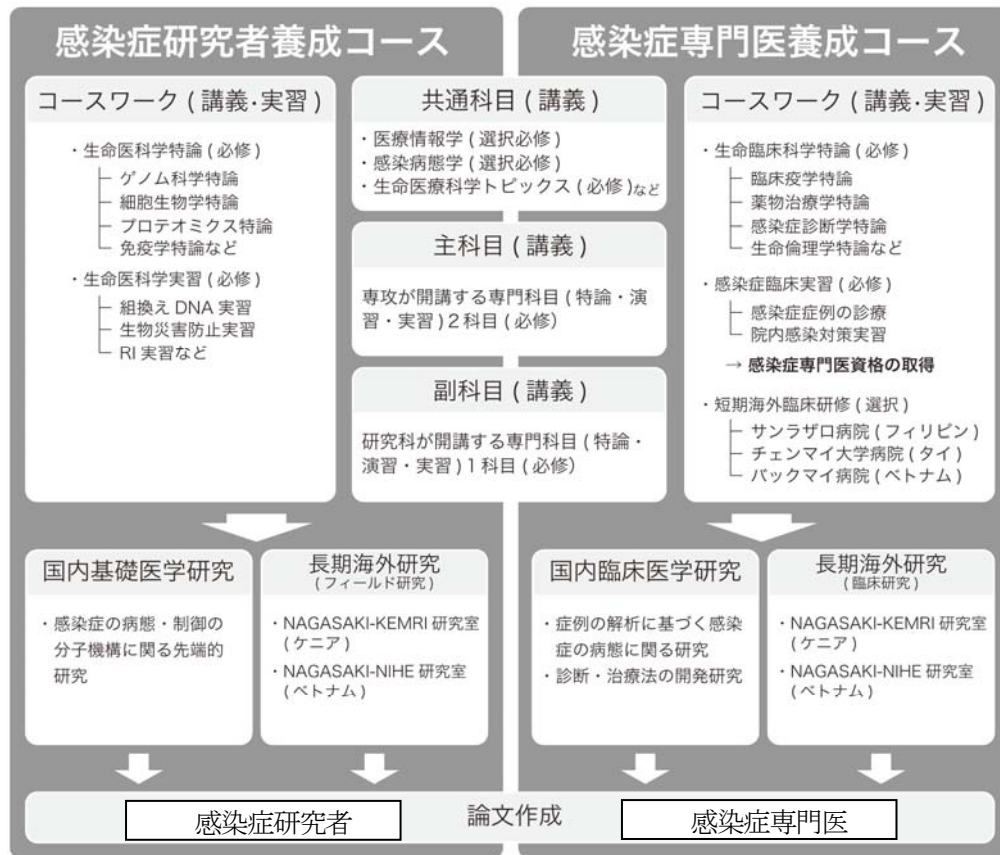


図1 履修プロセスの概念図

3. 教育プログラムの実施状況と成果

(1) 教育プログラムの実施状況と成果

① 研究者養成プログラムコースワーク

本教育プログラムの実施に当たり以下の行動目標を設定した。

A コースでは、遺伝子操作の基本である、生体材料からの核酸の調整法、クローニングの基本となる宿主大腸菌とバクテリアの取扱い、塩基配列の決定法、PCR およびリアルタイム PCR、ハイブリダイゼーション法、さらには DNA チップの取扱と結果の評価法について習熟する。

B コースでは、ゲル電気泳動法、蛋白質精製操作法、質量分析計操作法を習得し、精製された蛋白質がどの遺伝子の産物に相当するものか同定し、その情報をもとに他の研究者らによってインターネット上で公開されている情報にアクセスし、その蛋白質の生理機能や感染との関連を解明する手掛りを探る能力を養う。

C コースでは、細胞の精製法、その精製度の確認方法としての flow cytometry による解析、そ

れぞれの細胞に適した *in vitro* における刺激方法、共焦点レーザー顕微鏡を用いた細胞内分子の同定方法、また flow cytometry を用いたサイトカイン産生細胞の同定方法、ELISA 法について習熟する。

実際のコースワーク内容

A コース

- 細胞からの核酸の調整
- 遺伝子操作の宿主としての大腸菌の取扱い方法
- cDNA、プラスミド DNA の取扱い方法
- DNA-DNA ハイブリダイゼーション (サザンハイブリダイゼーション) 法
- オートシーケンサーによる塩基配列決定法
- PCR 法、リアルタイム PCR 法
- Gene チップの取扱い方と解析法

講義：医学部 8 階セミナー室

実習：遺伝子実験施設

第1週午前(特論)午後(実習)

月) 核酸の構造と生体材料からの核酸抽出法組織・細胞からのRNA調製

火) 遺伝子組換え技術大腸菌の調整法(コンピテンント化)、ファージの調製(1)

水) cDNAライブラリーの取扱と使用法プラスミドの調製、制限酵素地図の作製、ファージの調製(2)

木) ハイブリダイゼーションの利用法サザンハイブリダイゼーション(インキュベーションまで)

金) 塩基配列決定法DNAシーケンス、サザンハイブリダイゼーション(検出)

第2週

月) PCR、リアルタイムPCRの原理とその応用PCR、リアルタイムPCR

火) 遺伝子疾患と遺伝子多型Geneチップ、ターゲットの調製

水) 遺伝子発現解析Geneチップ、ターゲットのハイブリダイゼーション

木) 遺伝子パスウェイ解析(トミーバイオテクノロジー)Geneチップ、洗浄、染色、スキャニング、GeneSpringによるトランスクリプトーム解析

Bコース

- ・基本操作の習得
- ・二次元ゲル電気泳動法
- ・蛋白質精製操作法
- ・質量分析計(MALDI、LC-MS)の基本操作法
- ・質量分析計による蛋白質の同定法

講義: 医学部8階セミナー室、薬学部感染分子薬学研究室

実習: 医学部7および8階、薬学部感染分子薬学研究室

第1週午前(特論)午後(実習)

月) 実習ガイダンス蛋白質基本操作の習得

火) 蛋白質の分離精製・電気泳動について(1)ゲル電気泳動および蛋白質精製操作(1)

水) 質量分析計の原理(1)質量分析計の基本操作(1)

木) 質量分析計による蛋白質の同定(1)質量分析計による蛋白質の同定(1)

金) 質量分析計による蛋白質の同定(2)質量分析計による蛋白質の同定(2)

第2週

月) 蛋白質の分離精製・電気泳動について(2)ゲル

電気泳動および蛋白質精製操作(2)

火) 蛋白質の分離精製・電気泳動について(3)ゲル電気泳動および蛋白質精製操作(3)

水) 質量分析計の原理(2)質量分析計の基本操作(2)

木) 質量分析計による蛋白質の同定(3)質量分析計による蛋白質の同定(3)

金) 実習の総括質量分析計による蛋白質の同定(4)、総括

Cコース

- ・細胞の精製法(positive selection、negative selection)
- ・抗体の精製と蛍光標識法
- ・FACSによる細胞表面分子の解析法
- ・刺激後細胞が産生するサイトカイン解析法(細胞内サイトカイン染色、ならびにELISA法)
- ・共焦点レーザー顕微鏡による細胞内分子の解析

講義: 遺伝子実験施設3階

実習: 医学部7階免疫機能制御学研究室

第1週午前(特論)午後(実習)

月) 細胞機能解析の方法論(1)マウス解剖、ヒトPBMC分離、FACSによる細胞表面分子の発現解析

火) 細胞機能解析の方法論(2)細胞の精製と最適な刺激について

細胞の精製(T細胞、樹状細胞など)、細胞の刺激、細胞内のサイトカイン染色

水) 細胞機能解析の方法論(3)ELISA、細胞内サイトカイン染色、抗体の精製と蛍光標識の実際、SDS-PAGE

木) ELISAの実際

金) 細胞機能解析の方法論(4)抗原特異的な反応細胞増殖反応とELISA

第2週

月) 共焦点レーザー顕微鏡を使ってできること、遺伝子導入

火) 細胞の機能解析の方法論(5)抗原特異的な反応細胞増殖反応とELISA

水) 共焦点レーザー顕微鏡による観察、共焦点レーザー顕微鏡による観察

木) FRET

表1は研究者養成プログラムコースワークに参加した学生からの授業評価である。また参考意見と

して、

- ・ 少人数であったのが良かった・学年混合であったのが良かった・教官及び他教室の大学院生と議論できたのが有意義だった・論文を読むときイメージが湧き、理解しやすくなった・実習時期は1年後期の方が良かった・実習期間は6週で十分だった、等があった。

表1

平成18年度新興感染症病態制御学系専攻研究者養成コースワーク授業評価表						
アンケート質問項目	肯定的 回答率	度数分布				総数 (人)
		A	B	C	D	
1. これまで使用経験のない実験機器を使用できた。	100	0	0	0	8	8
2. 経験のある実験方法・機器による解析の限界を学ぶ機会があった。	100	0	0	2	6	8
3. 学内施設（共用機器など）を活用する適切な方法を学ぶ機会があった。	100	0	0	0	8	8
4. 本コースワークで使用した機器を利用した研究の展開法を学ぶ機会があった。	100	0	0	3	5	8
5. 他の学生とディスカッションする機会があった。	100	0	0	3	5	8
6. 私は他の学生と実際にディスカッションを行った。	87.5	0	1	4	3	8
7. 教員とディスカッションする機会があった。	100	0	0	5	3	8
8. 私は教員とディスカッションを実際に行った。	87.5	0	1	5	2	8
9. 本コースワークで使用した機器を将来の自分の研究で利用しようと思った。	100	0	0	4	4	8
10. 本コースワークは今後の大学院での研究に有益であると思った。	100	0	0	0	8	8
11. 本コースワークは今後も続けるべきだと思った。	100	0	0	1	7	8
12. 従来の大学院のカリキュラムよりも有意義であると思った。	100	0	0	0	8	8
13. 将来知り合いの大学院生に本コースワークを受講するよう勧めようと思った。	100	0	0	1	7	8
14. 本コースワークは英語で行われるべきだと思った。	25	1	5	1	1	8

② 専門医養成プログラムコースワーク

本教育プログラムの実施に当たり、以下のよう
な行動目標を設定した。

(a) 感染症診療

- ・ 病原微生物の種類、病原性、特徴といった臨床微生物の知識と感染症発症に関わる宿主の状態を理解する。
- ・ 各種診断法の選択と結果の解釈を適切に行い、治療に反映させることができる。なお一部の検査においては、自身で実施することができる。
- ・ 各々の抗微生物化学療法を習熟し、適正に使用できる。病院、地域の薬剤感受性パターンや抗微生物薬使用状況なども含めて理解する。
- ・ 単一臓器の感染症ではなく、各科横断的な感染症の診療ができる。

(b) 感染制御

- ・ 感染の様式を理解し、適切な消毒、感染予防策、個人防御保護具（PPE）の使用が実践できるとともに、指導できる

- ・ 感染制御教育センターの活動に一定期間従事し、サーベイランスの実践、抗菌薬使用状況の監視、薬剤耐性菌の監視と追跡、アウトブレイク時の対応策を理解し、実践できる。なおパルスフィールドゲル電気泳動法（PFGE）などにより、遺伝子的な背景を検討できることを含む。
- ・ 感染症関連法規を理解し、適用できる。
- ・ ワクチンで予防可能な疾患については、その種類、特徴、適用上の注意点などを理解し、説明、指導できる。
- ・ 病院内での感染対策を立案し、行動できる。

(c) 臨床研修

研修中に、感染症に関する学会発表を少なくとも2回以上行い、論文1篇以上を執筆・投稿するものとする

(d) 資格の取得

研修終了後には感染症学会専門医、ICDなどの資格を取得する。

実際のコースワーク内容

コースワークの実施に当たっては基礎的事項の習得と実際の症例やトピックスに対して1回45分程度の講義を行い、口頭試問や質疑応答により

評価を行った。講義の内容の詳細について以下に示している。

感染制御

- 4/5 滅菌と消毒、感染対策における手指衛生
- 4/11 結核院内感染対策
- 6/6 肺結核症例の取り扱い（感染予防策、RFLPの利用、院内感染対策）
- 6/15 新型インフルエンザ対策（厚労省のガイドラインを受けて）
- 7/18 多剤耐性緑膿菌
- 10/3 感染対策ラウンドと危機管理
- 10/17 ノロウイルス感染症
- 10/31 針刺し事故と肝炎
- 12/19 食中毒
- 12/21 クオンティフェロン検査の理論と実践
- 07/01/18 細菌ワクチン
- 07/03/13 クロストリディウム ディフィシル感染症

感染症診療

- 4/6 グラム染色
- 6/12 微生物検査法（臨床検体から原因菌の同定まで）
- 9/6 ビブリオ・ブルニフィカス感染症
- 9/7 嫌気性菌感染症
- 9/15 HIV 感染症
- 10/13 バイオテロ
- 11/08 EBM の意味
- 11/17 新興再興感染症
- 11/21 HIV 診療
- 12/28 結核症
- 07/01/18 レジオネラ症
- 07/02/01 感染症診断

統計、疫学

- 4/18 臨床統計
- 9/17 質の概念
- 07/03/06 サーベイランス

薬物治療（特に抗菌薬）

- 5/16 経験的治療と耐性菌
- 7/6 抗菌薬選択と投与設計の基本的考え方
- 11/7 呼吸器感染症の治療
- 12/15 抗菌薬の相互作用

生命倫理

- 6/25 プライマリーヘルスケア（開発途上国との比

較）

- 10/4 個人保護法
- 12/15 医療事故

感染症臨床実習として、感染症症例を最初の1年間に5症例以上を診療し、レポート提出を課すとともに、実際の病院内感染対策ラウンドへの参加や院内感染事例へ参画を行った。実際の病院内感染対策事例について以下に示す。

(a)肺結核発症に伴う、定期外検診の方法

- ・定期外検診が必要な接触者の選別（重要度等）
- ・定期外検診項目の実践（問診、胸部レントゲン、ツベルクリン反応）とその解釈
- ・クオンティフェロン検査の理論、検査およびその解釈

(b)当院外で発生した多剤耐性緑膿菌アウトブレイクの評価。

- ・臨床分離株の薬剤感受性パターンの見方
- ・多剤耐性緑膿菌が分離同定された患者の遡り調査と追跡
- ・患者履歴に基づく、環境調査の施行
- ・環境調査により、分離同定された多剤耐性緑膿菌と患者分離株の PFGE 検査
- ・リスク因子解析

(c)ノロウイルス院内感染事例

- ・感染者の同定
- ・原因病原体の推測と正しい検査手法
- ・感染経路の同定
- ・感染対策破綻部位の指摘
- ・有効な感染対策の提言

チェンマイ大学短期留学スケジュール

月曜日から金曜日までのうち、火曜日を除いて、チェンマイ大学病院、市中病院それぞれにおいて、下記スケジュールの診療に参加する。

- 1)小児感染症外来診療
- 2)小児感染症入院診療
- 3)成人感染症外来診療
- 4)成人感染症入院診療
- 5)ICU 診療

火曜日はレクチャー日として、以下のレクチャーを行う。

レクチャー内容：

- 1)Acute Febrile Illness
- 2)Penicilliosis marneffeii
- 3)Malaria and other parasitic disease
- 4)Bioterrorism and anthrax
- 5)Antiretroviral therapy
- 6)Tuberculosis
- 7)Dengue infection

(第2週の火曜日午前はいらい病センターを訪問)

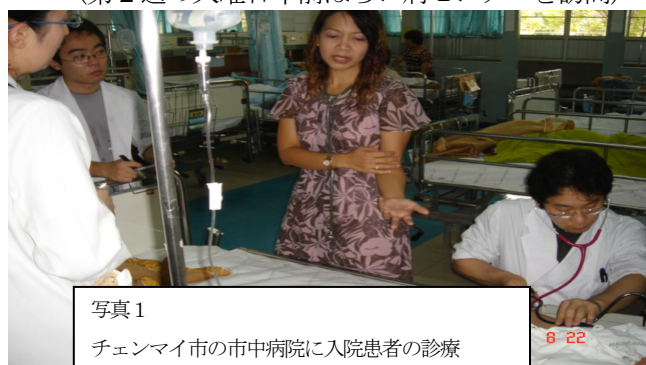


写真1

チェンマイ市の市中病院に入院患者の診療

(2) 社会への情報提供

専門医養成コースに限らず、本教育プログラムについて長崎大学ホームページに掲載し、また、商業雑誌へのコース募集の広告を掲載した。活動報告として、国内講師3名、海外講師1名を招いて、対象を学内に限らず、広く医療従事者一般として、長崎大学本コース成果報告会と最新の感染症、感染制御の知見や海外の感染症診療の講演（以下成果報告会という）を実施した。成果報告会は主として長崎県内の病院から100名程度の看護師、医師を中心とした医療従事者の参加を得られ、長崎大学の属する地域医療圏の感染症、感染制御知識の向上に寄与したと考えている。

4. 将来展望と課題

(1) 今後の課題と改善のための方策

①感染症研究者養成コース

- (a) 感染症研究者として必要な基礎知識から最先端の分析機器の使用方法を学ぶことにより、実践的で独創的な思考能力を養うため、A(ゲノム及び遺伝子発現解析)、B(プロテオーム解析)、C(細胞・組織形態及び機能解析)に分け、少人数制でマン・ツー・マンによる指導ができるようなコースワークを設けた。しかしながら、
- (b) 一部の学生がカリキュラムの都合上全てのコースを受講できなかったため、新興感染症病態制御学専攻の全ての学生が1年次に受講可能となるような全体的なカリキュラムの改正を行う。
- (c) 受講者のコースワーク参加準備のため、また今後のコースワークの内容に受講者の要望も反映させるため、実習内容およびプロトコルをより細かく記載した実習書の作成を検討する。

- (d) 海外からの留学生から英語によるコースワークの指導を希望する声があったため、日本語と英語の両方を使った指導を検討する。
- (e) 昨年このコースを受講した学生が、コースワーク終了後も引き続き自主的に定期的な勉強会を開いているが、このような活動は研究者として広い視野を持つために非常に重要なことと位置づけられるので、教官側ができる支援を検討する。
- (f) ここ数年の傾向として疫学のコースワーク受講を希望する学生が多いので、十分な指導体制のもとに分子疫学のコースワーク開設を検討する。

②感染症専門医養成コース

感染症専門医資格の取得には、感染症診療への従事のほかに、獲得すべき資格や診療年数などが関係し、本プログラム実施中に専門医資格を取得することは困難である。そのため、専門医を申請できる資格を得た時点で、感染症専門医試験受験に十分な資格を得ることと、本プログラム終了後できるだけ早期に専門医資格を取得することを条件として付記した。病院感染対策や感染症症例は、実際の症例を対象としたため、不定期に実施することとなる。そのため短期的には日常診療に従事している学生にとっては偏りがでることがある。特に病院感染対策においては、事例が複数例存在しない場合、同一の事例を題材として学生教育を実施するが、今回実施したように、院外発生例に対する対策の構築を利用して教育を実施することのために、地域医療機関との連携をさらに密にする必要がある。

(2) 平成19年度以降の実施計画

①感染症研究者養成コース

- 平成19年度以降も引き続き A(ゲノム及び遺伝子発現解析)、B(プロテオーム解析)、C(細胞・組織形態及び機能解析)に分け、少人数制でマン・ツー・マン指導体制によるコースワークを実施する。その中で、
- (a) 新興感染症病態制御学専攻の全ての学生が1年次に A.B.C.全てのコースを受講可能なカリキュラムとする。
 - (b) 指導教官が実際に最先端の研究で用いている細かいプロトコル等を記載した実習書を作成し、あらかじめ受講者に配布する。さらに今後のコースワークの内容に受講者の要望

も反映させるため、必要に応じた実習内容及び実習書の改定を行う。

- (c) 今後も増えると予想される海外からの留学生を考慮して、日本語と英語の両方を使った指導を行う。
- (d) 本コースワーク終了後も学生の要望に応じて適宜、より専門的な知識の提供及び実地的な技術指導等を行える体制を作る。
- (e) さらに分子疫学のコースワーク開設に向け、指導教官の確保等、指導体制の整備をする。

②感染症専門医養成コース

感染症の診療に当たっては、地域の流行や感染対策と不可分であり、地域連携の重要性はますます高まってきている。長崎大学の感染制御教育センターなどを介して、地域医療圏と密に連携をとることが必要である。一方で、環境の変化や新興・再興感染症の出現は、国内外の感染症診療の垣根を少しずつ取り払ってきており、今まで以上に海外の診療機関や研究機関との連携が重要となると考えられる。

これらに対し、連携の拠点となる国際的な感染症センターを設立し、研究領域の垣根を越えた知識の集約が可能な部署、設備の構築により、人的資源のさらなる発掘、発展が可能となり、永続的な組織の構築により、臨床と研究の接点が多く存在することとなる。