

最終講義



糖尿病と歩んだ歲月

Long and winding road with diabetes mellitus

小田原 雅 人

Masato ODAWARA

東京医科大学糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科学分野

私の履歴

私は昭和55年(1980年)に東京大学医学部医学科を卒業後、東大の第三内科に入局しました。私の入局当時は、元糖尿病学会理事長の小坂樹徳教授が退官され血液内科の高久史磨教授が就任する直前で、今後どうなるか医局が不安で満ちており、医局の上の先生方が、戦々恐々としていたことを記憶しています。以前は、現在のような診療科別の内科ではなく、複数科からなる大内科で教授が変わると、医局の勢力図が一変するため、人事が大変動する例が多かったためだと思います。その当時は不安でしたが、この時の医局の混乱を経験したことは、今から考えるとよかったように思います。後に、私が東京医科大学の第3内科の主任教授として赴任した時に、各診療グループの先生方に心配をかけないようにと考えることができたのは、この経験があったからだと思います。私は東大病院での内科研修終了後、ラットの膵臓β細胞の灌流実験や1型糖尿病の患者さんに対する人工膵臓の効果等に関する研究に従事したあと、当時米国ハーバード大学のジョスリン糖尿病センターから帰国された、前糖尿病学会理事長の春日雅人先生に師事しました。当時は遺伝子の解析の黎明期で、DNA情報の一部を、やっと解析ができるようになった時期でしたが、解析には大変な労力とお金がかかっていました。私は、当時遺伝子

解析で最先端の施設でありました、東京大学医科学研究所の細胞遺伝学教室渋谷正史先生の指導のもと研究生として学内出向させて頂き、インスリン受容体遺伝子のゲノム解析のプロジェクトに従事しました。医科学研究所は臨床現場とは違い、じっくり研究ができる環境で、基礎の研究室のいいところを若い頃に体験できたことは、その後の私の研究人生にとって大きな財産になったと思います。その後、東大第三内科に戻り、糖尿病グループでインスリン受容体異常症の研究に従事しました。インスリン受容体遺伝子の解析が一段落したあと、米国国立衛生研究所(NIH: National Institute of Health)に留学する予定でしたが、縁あって、筑波大学の臨床医学系内科、内分泌代謝科に講師として赴任することになりました。筑波大学の内分泌代謝科は、Ca代謝が、ご専門の尾形悦郎教授が初代教授で、私に声をかけてくださったのが、2代目教授で、甲状腺が専門の山下亀次郎教授でした。このような背景から筑波大学では、内分泌疾患患者が多く紹介されており、内分泌疾患の診断、治療の経験を積むことができました。そのような背景から、筑波大学では臨床的な研究に主に注力しました。筑波大学は症例が豊富で臨床に関連した研究には適していたと思います。科学研究費をはじめとして、さまざまな研究費の取得も可能でした。もともと臨床が好きだったので、色々な症例を経験して、特に興味を覚えたのが、ミ

*本論文は令和2年1月17日に行われた最終講義の要旨である。

キーワード: インスリン受容体、インスリン抵抗性、ミトコンドリア遺伝子、遺伝子異常、糖尿病

トコンドリアに関連する疾患でした。ミトコンドリアは、細胞内の発電所、ATPをつくる器官です。もともと葉緑体の親戚で、細胞外の生物だったのを細胞が取り込んだ器官、つまり外来生物由来の器官です。一つの細胞にミトコンドリアが1,000個くらいあり、その一つ一つのミトコンドリアの中に数個のミトコンドリア遺伝子という、ゲノムの遺伝子とは全く違う環状の遺伝子があります。このミトコンドリアの遺伝子はヒストンに守られていないので変異を起こしやすい。ミトコンドリア遺伝子異常は、ミトコンドリア脳筋症といわれている神経内科領域の MELAS とか MERRF、それから眼科領域の Leber 病 (LHON) など稀な病気の原因として報告をされています。ところが、MELAS の原因とされている、ミトコンドリアの遺伝子の MELAS mutation または、3243 点変異と呼ばれる、3243 番目の A → G 点変異というのが、ミトコンドリア脳筋症以外で見つかりました。それがなにかと申しますと、糖尿病の人でした。普通の糖尿病です。ミトコンドリアの脳筋症の筋症状は全くなく、しかも家系を調べてみますと、2 型糖尿病がある人で、感音性難聴といったミトコンドリア脳筋症に特徴的な臨床像の一部を持った人と、この遺伝子異常がリンクしているということが分かったわけです。このミトコンドリア異常症に私は、ものすごく興味を持って、色々患者さんの検討をやることになりました。この 3243 mutation というのは酸化的リン酸化の低下で ATP 不足になって β 細胞の機能低下を起こし、インスリンを出す細胞が減って、インスリン分泌低下型の糖尿病が起こります。しかもこれが母系遺伝。ミトコンドリアの遺伝子というのは、全て母親から子どもに伝わります。ですから父親のミトコンドリアの異常があっても、子どもには伝わりません。母親のミトコンドリアだけが伝わって、父親のミトコンドリアは当初少し入っていくのですが、排除されるということが分かっています。そして糖尿病が起こる、難聴がおこる、それに 3243 mutation がある事例が結構あって、100 人に 1 人か、もう少し低いくらいの頻度で存在するということが分かってきました。当初は、インスリン分泌不全があるので 1 型糖尿病に多いと報告されていたのですが、実はそれは間違いで、調べてみますとインスリン分泌不全がある 2 型は多いけれども、1 型にはほとんどないということが分かり、1 型糖尿病に高率に合併する自己免疫性の甲状腺疾

患、バセドウ病、橋本病といったある程度遺伝素因が似ている自己免疫疾患にもほとんどないことが分かり Lancet 誌に報告しました。その代わり 2 型糖尿病にはあって、なおかつ私が新しく見つけた別の mutation も、ある程度の頻度で存在するということがわかりました。私がみつけた、このミトコンドリア遺伝子変異は、肥大型心筋症や、拡張型心筋症にも存在するということが分かってきました。その他アルツハイマー病にもミトコンドリアの異常症が見つかりました。専門外なのですが実は統合失調症の一部にミトコンドリアの機能異常が関係しているのではないかと昔から疑ってしまっていて、そのスクリーニングをやったのですが、なかなかポジティブなデータ出ませんでした。しかし、論文を発表して随分経ってから、精神科の同級生から電話がかかってきて、「色々な解析をしてみると、統合失調症の原因遺伝子として、関連のない遺伝子を全部除外していくと、最後に残るのがミトコンドリア遺伝子だけれど、君、論文出しているよね。」と同級生から電話がかかってきてびっくりした、という事件がありました。その後どうなったかは分からず、精神科でないのでその解析はしていませんが、その代わりにインスリンの分泌や抵抗性について、糖尿病やその他の関連疾患の臨床像等について、色々検討して論文を出版させていただきました。なぜ、短期間で、このように色々な研究ができる時間があつたかといえますと、筑波学園都市には、歌舞伎町のような繁華街、歓楽街が全くなかったおかげだと思います。筑波学園都市は、できた頃から研究者の自殺が多いことで有名だったのですが、私が行ったときも、まだ研究者の自殺がありました。繁華街はなく、その代わりに図書館や色々な勉強する施設は山ほどありましたが、遊ぶところがないので暇で仕事をするしかないという状況だったわけです。それで、糖尿病の成因に関する研究だけでなく合併症の研究もやっていました。糖尿病というのは合併症が色々ありますが、特に血糖や脂質や高血圧のコントロールがよくないと心筋梗塞、脳卒中が、糖尿病の合併症として起こります。これは遺伝的素因が強く関係しているということで、色々な検討をしています。例えば、当時パラオキシナーゼ (Paraoxonase) という酵素に非常に興味をもちました。実はこれはサリンや有機リンの代謝に関連する遺伝子ですが、心筋梗塞の発症にも関連することが分かり

ました。HDL コレステロールの酸化に関係するというのが、心筋梗塞発症と関連する理由の一つです。地下鉄サリン事件があった頃にその研究をやっている、とても印象深く、本当はこの続きを少しやりたかったのですが、施設を移ってしまっていてできなくなってしまいました。その他、臨床的なものに興味があったので、色々なことを検討して、臨床論文や症例報告等多く出させていただきました。その後、連合王国 (United Kingdom: 英国) のオックスフォード大学に Clinical Lecturer として赴任し、現在一般的になっています GWAS (Genome Wide Association Study) に従事しました。GWAS というのは、遺伝子上に存在する遺伝子多型を使って、疾患の原因遺伝子 (座) を特定するという当時最先端の方法でした。オックスフォード大学には世界最新鋭の解析センターがあり、そこを使用しながら、1型糖尿病、2型糖尿病の原因遺伝子の解析を行っていました。約2年のオックスフォードでの研究生活を終え、筑波大学に戻ったあと2000年4月から、国家公務員共済組合連合会虎の門病院に内分泌代謝科の部長として赴任しました。その後、虎の門病院での約4年間の経験を経て、2004年1月より東京医科大学の内科学第三講座に赴任させていただきました。学会関係では糖尿病学会のガイドラインの策定委員や、農林水産省のごはん食推進テレビ委員会委員等を務めました。最近流行りの糖質制限とは真逆の『ご飯をいっぱい食べましょう。』という農林水産省のプロジェクトでしたが、結果的に数十年の内にご飯の消費量が約半分になってしまいました。その他厚生省が関係している、日本医師会の、疑義解釈委員会・保険適用委員会の委員などをさせていただいています。東京医大の内科学第三講座というのはもともと梅原教授が初代の教授でいらっしやいまして、それから、後に理事長をお務めになった伊藤久雄先生、それから林徹先生が主任教授を、お務めになり、私は4代目です。内科学第三講座というのは私の赴任当時、5つの診療グループがありまして、私は糖尿病代謝内分泌の専門では、私が初めての主任教授ということになります。その他、相澤先生がいま主任教授をされている神経内科グループや、アレルギー・喘息グループ、リウマチ・膠原病グループ、後に内科学第一講座と合流することになった血液内科グループの5つのグループからなっていました。

糖尿病関連の研究

本題ですが、私が糖尿病で今までどういふことをしてきたかということですが、糖尿病の成因の研究、特に遺伝子の研究をもともとやっていました。また、診断・治療に関する研究も色々やってきましたが、ある程度セレクトしたお話をさせていただきます。

最初の頃は、生化学的な研究に従事していましたが、やはり病気に直接関連する研究でした。これは、その頃の遺伝子関連の研究のきっかけになった症例 (図1) です。当時は遺伝子解析の黎明期で、今のようによく簡単に遺伝子解析ができませんでした。ものすごく沢山の労力と、費用が必要でした。その症例ですが、以前は学校検尿で尿糖のスクリーニングをやっていたのですが、尿糖陽性で見つかり、調べてみますと、空腹時血糖値は正常にもかかわらず空腹時のインスリン値が150もありました。このぐらいの正常血糖ですとインスリン値はたいがい一桁前半くらいなのでとんでもなく高い。ブドウ糖負荷試験をやってみたらどうかといいますと、血糖値が250くらいまで上がります。ところがその後下がってくるのですが、下げるために、どのぐらいのインスリンが必要だったかといいますと、なんと負荷後のインスリン値が、著明高値の1,000 μU のインスリンの量が必要であった。つまりどういふことかといいますと、この人はインスリンがとんでもなく高くなるくらい沢山出ないと血糖値が下がらない、いわゆるインスリン抵抗性が著しい、インスリンの効きが悪いということが分かりました。それで細胞からインスリン受容体タンパクの解析をしてみると、インスリンの受容体の異常が示唆されることが分かってきました。インスリンというのはインスリンの受容体にくっついて、細胞内にインスリンのシグナルが伝わるということになっています。インスリンの受容体は α サブユニット、 β サブユニットというサブユニットに分かれていて、この症例では、その β サブユニットのチロシンキナーゼの活性に関係する部位に点変異があることが分かりました。専門以外の先生に分かり辛いかもしれませんが、細胞の中のシグナルが伝わっていくのに、リン酸化という反応がきっかけになってどんどんシグナルが入っていくのですが、その点変異があると、いわゆるリン酸化という反応が起こっていなかった、つまりこの一個アミノ酸が変わっただけでシグナルが伝わって

かないことが分かりました。どこに異常があったのかというと、インスリン受容体のβサブユニットに変異が見つかりました。遺伝子点変異によってアミノ酸が一個変わっただけです。ところが、点変異ですから、残基が一個変わったのですが、実はIGF、インスリン様成長因子とかEGF、PGDFといった増殖因子、癌遺伝子に存在する細胞増殖に関連するチロシンキナーゼ部位の広く保存されている、非常に重要な位置の遺伝子変異でした。この研究結果より、Gly-Gly-Gly-Lysというこの配列がチロシンリン酸化に非常に重要であることが分かり、インスリンのシグナル伝達だけでなく癌のシグナル伝達や、色々な癌による変異等の関係するシグナルで、非常に重要な遺伝子異常であるということが分かりました。

その後、筑波大学、オックスフォード大学、虎の門病院と移り、そして東京医大に赴任するわけですが、基本的には臨床が好きなので、東京医大では、主に臨床的な仕事をやるようになりました。糖尿病の診断というのは、ブドウ糖負荷試験が王道ですが、一回の採血で診断をつけるということが多くなってきています。メタボ検診が始まってHbA1cという一カ月の血糖値の平均値と空腹時血糖値で糖尿病の予備群をスクリーニングするという試みが出てきたのですが、糖代謝異常というのは食前よりも食後の血糖値が先に上がります。ですから厚労省が定めている基準では初期の人が見逃されるだろうと考えました。本当は、食前、食後の両方の血糖をチェックしたほうがいいのですが、2回も採血できないことが多いため食後に尿糖をとってスクリーニングに役立てようというスタディをやりました。教室の三輪隆准教授に中心的な役割をやっていただきました。具体的には、尿糖試験紙をもってかえってもらって、家で食後に尿糖をチェックする。そうすると空腹時血糖値が低くてHbA1cが低い人でも耐糖能異常の人がけっこういる、ということが分かりました。このスクリーニングは簡便ですし、使用した尿糖試験紙は、一缶700円くらいしかしませんが1回20円弱です。非常に良い方法で、診断的価値も非常に高いということが分かりました。もう一つ、糖尿病の治療に寄与したと私が、密かに自負しているのが、メトホルミンという薬を日本中に広めたということです。日本では第一選択薬は定めていませんが、メトホルミンは世界中で糖尿病治療の第一選択薬に

なっており、世界で一番使用されています。メトホルミンは60年くらい前に発売された非常に安い薬ですが、とてもいいデータが多い。ところが日本ではほとんど使われていませんでした。その一つには、メトホルミンに副作用が多いという誤解があったということが一番ですが、もう一つ、日本の承認用量が750 mgで、欧米の1/3もしくはそれ以下だったということです。ですから本来血糖値が良く下がる薬なのに、日本では効果不十分でした。私は、虎の門病院にいたころから、メトホルミン高用量を自分自身で多くの患者さんに使用していましたし、常時1,500人以上の患者さんを外来で診ていましたので、恐らくメトホルミンを日本で一番多く使っていたのではないかと思っています。このような背景から高用量メトホルミンの効果に自信を持っていました。そのため、高用量の認可のための臨床試験をあちこちのメトホルミンのメーカーさんに頼んでみたのですが、その当時一錠10円ちょっとだったので、臨床試験を行うと採算が取れないわけです。そのため、どこの会社も試験をしてくれませんでした。ところが、一社だけ、採算度外視でやってくれた会社がありました。このメトホルミンの高用量の試験で、私は医学専門家として、プロトコルの策定等に関らせて頂きました。当時の日本の承認用量750 mgの2倍量(1,500 mg)を使うと1.4%のHbA1cが下がる、という非常に良いデータで、9錠2,250 mg使うと1.8%も下がるということが分かりました。当時も欧米では、2,550 mg～3,000 mg使用されていて安全性も高いことが、すでにわかっていました。今日は詳細については省きますが、日本人を対象とした臨床試験では、新たに色々なことがわかってきました。その結果、現在、糖尿病の専門医はメトホルミンを第一選択で使うようになりましたし、現在売り上げの2位がメトホルミンになっていて、どんどん増えています。ただ1錠10.2円でメーカーさんは、そんなに儲けているわけではない、ということです。

その他、糖尿病の治療についての調査や試験も行いました。薬物治療は経口薬で開始するのが一般的ですが、経口血糖降下薬が十分効いている間はいいのですが、経口薬が効かなくなってくるとインスリン注射を始めないといけません。ところが注射というのは皆さん嫌なわけですからそこで注射を始める心理的障壁を検証するために、全国規模の調査を行いました。詳しいことは省きますが、患者さんが注射

を嫌がっているだけじゃなくて、医師の側も患者さんが嫌がっているのを勧めづらいつ感じている、ということが分かりました。ただし、ちゃんと理由を説明すると患者さんの受け入れはいいということも分かりました。つまりインスリンが必要になったら、きちんと説明して、患者さんに勧めて、ちゃんと始めてもらった方が良く、ということが分かったわけです。

また、基礎インスリンという一日一回のインスリンを始めても、コントロールが十分よくなる人と、不十分な人がいますが、良くなる人と良くならない人の何が違うのか。ということも、5,000人規模の観察研究の解析をして、明らかにしました。罹病期間が長い人はHbA1c 7%未満を達成しにくい。HbA1cがすでに上がってしまってからインスリンを初めた糖尿病が進行した人では達成しにくい。網膜症とか腎症といった糖尿病の合併症が既に出て人では達成しにくい。当たり前といえば当たり前ですが、要は糖尿病が進んだ人は達成しにくいので、インスリンが必要になったら早く始めた方がいい、ということです。あとは適切な量にインスリンを増やさないと達成できないということが分かりました。日本人を対象とした研究は数多く行いましたが、国によってインスリン治療に対する姿勢も異なることから、国際共同研究も行っています。この国際共同研究は日本で提案したのですが、アジア6か国に協力していただきました。どういう試験かというところ、インスリンを使っていない人に新規にインスリンを始めてもらうのですが、単位数を増やすのに、患者さんに外来にきてもらって、主治医が患者さんの血糖値をみてインスリン用量の指示するか、もしくは電話で指示を出すという群と、患者さんが自分で血糖値を測って自分で増やしていくという2群比較のスタディをやりました。インスリン単位の調節アルゴリズムを作りまして、日本のアルゴリズムは、他国と少し異なるものを別に作ったのですが、空腹時が70~110を基準にこういうときはインスリンを増やして、こういうときは減らしてください、ということをお患者さんに教育します。結果として、どちらが良かったかといいますと、医師主導群でも空腹時血糖値を見ながらインスリンを増やし、空腹時血糖値が下がってきて、コントロールされるようになりました。それでは患者主導群はどうだったかといいますと、実は患者主導型の方が、むしろ多くイン

スリンを増やしており、より血糖値が良く下がっていました。この結果には有意差がついていました。つまり、よく患者さんを教育すれば医師がインスリン量の調節を指示しなくても患者さんが自分でインスリン量の調整すればいいということが、アジア6か国のスタディで分かりました。これは現在、八王子医療センターにいます小林高明先生に協力していただきました。このスタディでは、インスリンの増減のアルゴリズムを決めたのですが、アルゴリズムを患者さんが間違えるので、どういう単位数をどうやったかというのをFAXで報告してもらい、それをチェックするという面倒な作業に協力していただきました。大変お世話になりました。

また、その後行った、合併症に関する取り組みですが、先ほど講演された、羽生主任教授との共同研究です。糖尿病があつて65歳以上で外来通院中の、ごく普通の糖尿病患者240人に認知機能の検査をさせていただいたのですが、なんと認知症と思われる人が5%いました。経度の認知機能の低下(MCI)も加えると、普通の外来で実は37%も認知機能低下者がいたという、驚くべき結果が明らかになりました。ですから思った以上に、普通に見える人も認知機能低下しているということが分かりました。

また、他の臨床研究ですが、循環器の先生はよくご存じだと思いますが、心筋梗塞のリスクファクターで最も重要なものの1つがLDLコレステロールです。これはわたくし共が参加した日本の介入試験JDCS、これはイギリスの試験UKPDSですが、イギリス人も日本人もLDLコレステロールが一番重要な危険因子の一つであることが分かりました。ところが、スタチンというLDLを下げる薬、この薬でほとんど副作用はなく非常に良い薬なのですが、一つだけ非常に重大な副作用が報告されています。糖尿病の発症が増えてしまうというデータがメタ解析で明らかになりました。血糖が悪くなる。ところが脂質の大規模研究というのは糖尿病の解析が不十分で、後からの解析が多いために色々なバイアスが入って、本当のところは分かりません。本当にスタチンが糖尿病を増やすのかどうかというのが世界中で大問題になったのですが、前向きの解析が一つもありませんでした。そこで糖尿病予備群のIGTの人を対象に大規模研究を行いました。1,240名の試験ですが、この試験がものすごく大変でした。なぜかということ、糖尿病の人を集めるのはいくらでも

外来で集まりますが、糖尿病がない人にブドウ糖負荷試験を全員やって、糖尿病予備群を拾って、それで何千人のスクリーニングが必要になったのです。日本中で沢山の方に協力していただいて、ピタバスタチンを飲む人飲まない人で比較をしました。結果、アメリカ糖尿病学会のレイトブレーキング・クリニカル・トライアル (Late Breaking Clinical Trial) という、選りすぐりの発表をさせていただくセッションで、日本から初めて発表を許されて発表いたしました。結果、ピタバスタチンに限ってという糖尿病の発症が抑えられました。ということで、それまでスタチンに対するもやもやとしたものに一つの結論が出た、と言っているかと思えます。先ほどのJDSで明らかになったように、心筋梗塞の危険因子としては、もちろんLDLコレステロールが一番重要なものの1つですが、中性脂肪や善玉コレステロール、血糖などの心筋梗塞のリスクファクターが世界的に共通していて重要であるということが分かってきました。そこで世界40か国で残存リスクを低下するというResidual Risk Reduction Initiative (R3i) というプロジェクトが動き始めまして、糖尿病領域では、私がNational Steering Committeeのメンバーをさせていただきました。最初の3年間くらいは、他のメンバーが忙しく、あまり参加してもらえず、ほぼ一人で活動をやっていました。心筋梗塞との発症に関係する要因を総合的に管理しようというプロジェクトだったわけですが、それを実践した東大の門脇先生を中心に行ったJ-DOIT3という臨床試験で、総合的な管理で脳卒中が58%も減るという結果が最近出ました。私達の施設も参加して、三輪先生をはじめとした先生方に大変お世話になりました。この研究によって、糖尿病の総合的管理が重要であるということが分かってきたわけです。

ということで、私が第3内科に赴任して以来、本当にたくさんの先生方にお世話になりました。先生方だけではなく事務の方も含め、いろいろと大変、お世話になりました。しかしなんと言いましても、わたくしが非常に感謝しているのは、良い医局員に恵まれたということです。うちの医局員の学位取得者は私が主任教授となつてから、36名います。最近では日本全体では、糖尿病の領域で学位を取得する者が減っています。なぜかと言うと、糖尿病の専

門医をとる方が世間では役に立つということで、大学で学位を取らずに、糖尿病専門医だけ取る人が増えています。しかし大学で学位をとることも、非常に意味のあることですので、うちの医局では、沢山の先生が学位を取得してくれています。また、糖尿病専門医も沢山取ってくれています。糖尿病の専門医を持っていると一生生活に困らない、いつも医局員の先生方に言っていますが、それくらいとるのが難しいわけです。その代わり、例えば県によっては専門医が一人しかいないとか、二人しかいないという県もあるくらいで、どこにいても頼りにされます。糖尿病専門医は66名もとってくれて、なおかつ女性が半分弱でした。最近、国も大学も、女性の参加をプロモートするということになってきていますが、うちの科はもう随分前から女性の先生方にたくさん入っていただいて、協力していただき、なおかつ専門医もとっていただいております。専門医取得は非常に難しいので、女性は妊娠出産などで大変なところもあります。一人二人のお子さんがいらっしゃる女性医師の方は沢山いますし、お子さんが三人の女性医師も二人います。昨年とても嬉しかったのが、そういう三人お子さんがいらっしゃるなかなか勉強できない医師も専門医をとってくれたことです。

また、病院の他の部門の方々にも大変お世話になっています。糖尿病は食事が重要ということで、栄養課の榎本前部長と協力しまして、こういう本を出させていただいています。こちら1,500円、こちら1,000円しますが、ちょっと分厚くて、レシピが満載の本です。残念ながら私には印税は入らないのですが、全面に東京医大の名前を出してくれているので是非活用していただければと思います。ということで、大変長い間本当にお世話になりました。医局の先生方もそうですが、スタッフの先生方、色々他の科の先生方、事務の方、コメディカルの方、非常に親切にさせていただきまして、わたくしは本当に幸せな日々を送れたと思っています。それと何より医局の先生方、いつも主任教授は敬遠されがちかと思いますが、いつも楽しくお誘いいただきまして、楽しい日々を送らせていただいているので、この場を借りて感謝します。以上で私の最終講義を終わりたいと思います。