

# 良い研究をするには: ウェットラボとドライラボの違い

江 崎 治

## はじめに

研究とは新しいものや、考えを見出し、論文として発表することである。大学の研究室にはウェット (wet) ラボとドライ (dry) ラボの2つがある。だれが言い出したか知らないが、この言葉は研究の特徴をよく表している。ウェットラボは水を使う研究室の意味で、理科実験室のイメージである。これに対し、水を使わないで机の上だけの操作で済むのがドライラボである。フィールド調査やアンケート調査の結果をまとめることが多い。その他、あまり一般には認識されていないが、重要な違いがある。ウェットラボでは細胞や動物を用いて、機序を明らかにできるのに対し、ドライラボでは人を対象にして生活習慣と疾患との関連を明らかにできるが、因果関係や機序の解明は難しいことである。理想を言えば、同じ研究室で両タイプの研究ができることが望ましい。私は、2年前まで国の研究所に所属し、ウェットラボで主に研究を行ってきた。ウェットラボで論文をまとめることは、競争が厳しくかなりハードなので、通常の方にはドライラボでの研究を薦めている。このエッセイではそれぞれのラボ別に良い研究を行う方法を述べる。

## 1. ウェットラボでうまく研究を行う方法

仮説を立てて、ステップバイステップの実験で丁寧に証明していくので、1つの論文を作成するのに、実験を始めてから最低でも2年程度がかかる。2年といっても、実験設備が整っている場所で、片手間に行うのではなく、専任で実験を行うという条件での話である。外部から実験している人を見ると、動物や細胞の世話をしたり、ペットを操作したり、何が面白いかわからないように

みえるが、実験を行っている本人にとっては、操作は同じでも毎回ドラマチックに内容を変えていて、スリリングである(得られる情報量が少ないので、同じ実験を繰り返すことはあまりしない。一回の実験が真剣勝負である)。

この中で最初の、「仮説を立てる」ステップが最も大切である。仮説が小さいと、実験がうまくいっても impact の小さい論文になる(仮説が小さくても、結果が正しければ大変価値があると思うが、社会には大きく貢献しない)。一方、仮説が大き過ぎて無謀過ぎると、実験で証明することができない(論文にならなくてあわてることになる)。良い仮説を立てるには、多くの知識と経験が必要である。この仮説を立てるのに、半年位かける研究者も多い。特に外国の研究者はこのステップに時間をかけ、実験をできるだけ効率よく行おうと計画する。日本人研究者からみるとこの間何もしていないようにみえるので、心配になる。iPS細胞を作成された山中先生の仮説「少ない遺伝子を細胞に導入することで、多分化能をもつ細胞をつくることができる」を実験でうまく証明できたのは、この仮説が実証可能な重要な仮説であったことと運がよかったことがあげられる。仮説を立てるまでに、多くの知識と経験をつまめたのであろう。他の問題は、仮説の良し悪しは一般の研究者の間では判断できないことが多く、重要かどうかは後になって(誰か著名な研究者が評価して後)わかることである。多くの方(研究者も含む)にとって想定外の人がノーベル賞を取ることは、研究を評価できる人が世の中にはほとんどいないことを示している。広い分野の知識を持っている研究者が少ないことを意味しているのかもしれない。このため、研究費の有効な配分は難しく、専門家の評価はあてにならないことが多い。

自然科学を研究したいと希望される人は、良い研究をさ

れている研究者の門下生になることが手っ取り早い。どのような研究が重要かよく知っているし、実験可能な施設がある。実際、ノーベル賞を取った研究者はノーベル賞を取った研究者の門下生のことが多い。多くの研究者が良い研究者から指導を受けたいと思っているので、競争は厳しくなる。ひとりの研究者を育てるには時間と手間がかかるので、研究者の選択があって当然であろう。ウェットラボの研究は片手間にやるべきものではないと思っている。

## 2. ドライラボでうまく研究を行う方法

長期間の介入研究は困難なため、健康に関する食事や運動などの影響を調べるには、観察研究が主流になる。質問票を用いて食事や運動の状態を調べておき、その時の病態（横断研究）やその後の疾患の罹患頻度との関連を調べる研究（狭義の観察研究）である。大規模な観察研究は研究費が大変多くかかるが、政策にも使える重要な結果が得られる。このような研究結果は impact の大きい有名な論文に発表される。しかし、通常の実験室ではこのような研究は困難で、アンケート調査やフィールド調査を行い、アンケート項目間での関連を推定することが多い。

アンケート調査は日常的な現象を扱っていることが多く、一見簡単そうに見えるが、研究系が単純化できないので、結論がはっきりせずに記述に終わる。このような結論のはっきりしない論文も発表してくれる雑誌もあるのでありがたいが、そのような雑誌の社会的評価は一般的に低い（impact factor が低い、またはついていないので、引用されない）。

このため、10人程度と少人数でも良いので、介入研究を薦めている。介入研究は交絡因子を少なくすることができるので、研究系が単純化できる。上手にコントロール群を置く必要があるが、結果がネガティブでも非常に価値がある。英文で発表しておく、メタ・アナリシスにより他の研究と統合して症例数を増やし、正しい結論を得ることができる。最近ではメタ・アナリシスばかりである。

## 3. ドライラボの成果をウェットラボで活用する方法

通常の動物実験はノックアウトマウスやトランスジェニ

ックマウスを用いるため時間がかかるが、疫学研究から得られる結果を利用すると、比較的簡単な実験で良い結果が得られることがある。良い例があるので、以下に説明しよう。

厚生労働省の研究費で行われているコホート研究 JPHC Study で、飽和脂肪酸摂取量と脳出血と心筋梗塞の罹患率の関連を調べた研究がある<sup>(1)</sup>。非常に示唆に富む研究だ。45-74歳男女約8万人を対象とし、最初に食習慣を調べておき、1995-1998年から9-14年間疾患の罹患を観察した研究で、対象者数が多く、非致死性脳出血（死亡数のみでなく、罹患数も調べている）も考慮に入れ、食事調査も1日の24時間思い出し法でなく、日常的な食習慣を調べる食事摂取頻度調査を用いていることから、信頼性が高い。図1に示すように結果は一目瞭然である。飽和脂肪酸摂取量と脳出血罹患との間には直線的な負の関連が認められ、摂取が多いほど脳出血罹患リスクは減少した。この図では、各群のハザード比で、最小5分位群値を基準に比較し、どれくらい罹患が増減するか示してある。カッコ内の en% はエネルギー比率のことで、摂取エネルギーの何%摂取しているかを表す指標である。最小5分位群（飽和脂肪酸摂取量 9.6 g/日、4.4 en%）に比べ、中間5分位群（飽和脂肪酸摂取量 16.3 g/日、7.2 en%）で脳出血罹患ハザード比 0.84 に、最大5分位群（飽和脂肪酸摂取量 24.9 g/日、10.9 en%）で 0.61 に減少している。一方、逆に飽和脂肪酸摂取量と心筋梗塞罹患に正の関連が認められ、最小5分位群（飽和脂肪酸摂取量 9.6 g/日、4.4 en%）に比べ、中間5分位群（飽和脂肪酸摂取量 16.3 g/日、7.2 en%）で心筋梗塞罹患ハザード比が 1.24 に、最大5分位群（飽和脂肪酸摂取量 24.9 g/日、10.9 en%）は 1.39 に増加した。

この図をみると、飽和脂肪酸の摂取量は真ん中の 7 en% 前後が良いように見える。しかし、この研究は観察研究なので、飽和脂肪酸の摂取量が原因で、疾患が増えたり減ったりしているとは言えない。飽和脂肪酸を摂取する人は、肉を食べるので塩分摂取量が少なく、脳出血が少なかったのかもしれないし、飽和脂肪酸の摂取が少ない人は、健康意識が高く、肉を食べないようにしていて、健康診断をよく受け、心筋梗塞にかかりにくくなっているのかもしれない。

い。結論を得るためには、介入研究が必要で、飽和脂肪酸摂取量のみを変えて、疾患の罹患が変化するかどうかわかる必要がある。まさに人体実験になるが、欧米では心筋梗塞が多いので、飽和脂肪酸を減量する介入研究に協力してくれる人が多く、実際多くの介入研究が行われ、飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸に置き換えると、心筋梗塞が減ることが示されている<sup>(2)</sup>。しかし、脳出血が増加することは示されていない（日本人と欧米人の違いかもしれない）。飽和脂肪酸摂取量が多いと心筋梗塞が増加することは正しそうだが、脳出血が減少するのは間違いかもしれない。この問題を明らかにするには、動物実験が必要である。ここでウェットラボが登場する。食塩を与えると必ず脳出血を罹患するネズミがいて、SHRSP と言い、日本人が見つけた。このネズミが実験に使える。

3 大栄養素には蛋白質、脂質、炭水化物があり、どれかの栄養素の影響を調べる場合、どれか 1 つの栄養素の比率を固定しておき、調べたい栄養素の比率を変えた食事を与える。この時、必然的にもう 1 つの栄養素の比率が変わる。図 2 に、脂質の量を一定にしておき、蛋白質量を変えた食事をネズミに与えた時の結果を示す。同時に炭水化物の量も変わっているが、高蛋白食/低炭水化物食で、脳出血の罹患時期が遅くなっていることがわかる。次に蛋白質の量を一定にしておき、脂質を変えた食事をネズミに与えた

(図 3)。同時に炭水化物の量が変わる。脳出血の罹患時期は高脂肪食/低炭水化物食で、変化しなかった<sup>(3)</sup>。これらの実験から、脳出血を遅くするのは、炭水化物でもなく、脂質でもなく、蛋白質であることがわかる。

次に蛋白質の種類を調べる研究も行った。図 4 に示すように、ミルクに含まれる蛋白質（カゼインやウェイ）を投与すると、脳出血罹患がかなり遅くなった<sup>(4)</sup>。卵由来や大豆由来の蛋白質では、脳出血罹患時期の変化は見られていない。図 5 に各種飽和脂肪酸を増加させた研究も示してあるが、どの飽和脂肪酸を増やしても脳出血罹患時期の変化は見られなかった。

これらの動物実験の結果は、飽和脂肪酸を摂取すると脳出血が予防されるのではなく、乳製品によって脳出血が予防されることを示唆する。実際、メタ・アナリシスで、乳製品を摂取している人は脳出血が少なくなることが示されている<sup>(5)</sup>（介入研究はない）。SHRSP を用いる研究は、遺伝子改変マウスを作る必要がないので、実験期間や費用は少なくて済んだ。

## まとめ

人を対象とした研究は小さくても、介入研究が良い。動物実験ではテーマの選定（仮説の設定）が大切で、観察研究からテーマを得ると良い。

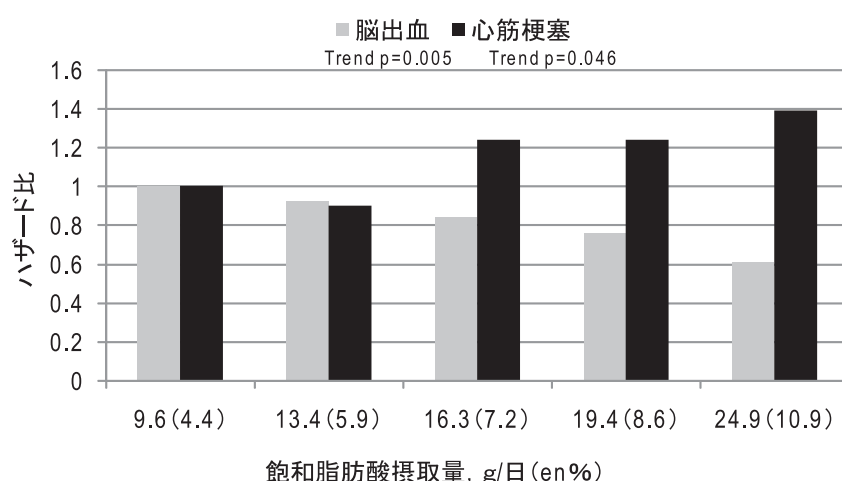


図 1 飽和脂肪酸摂取量と脳出血、心筋梗塞罹患との関連 (JPHC Study)<sup>(1)</sup>

45-74 歳、男性 38084 人、女性 43847 人を対象に飽和脂肪酸摂取量を調べておき、1995 年から 2009 年まで経過観察し、脳出血 894 人、心筋梗塞（疑いも含む）610 人を認めた。最小 5 分位群（飽和脂肪酸摂取量 9.6 g/日、4.4 en%）のハザード比を 1 としてある。

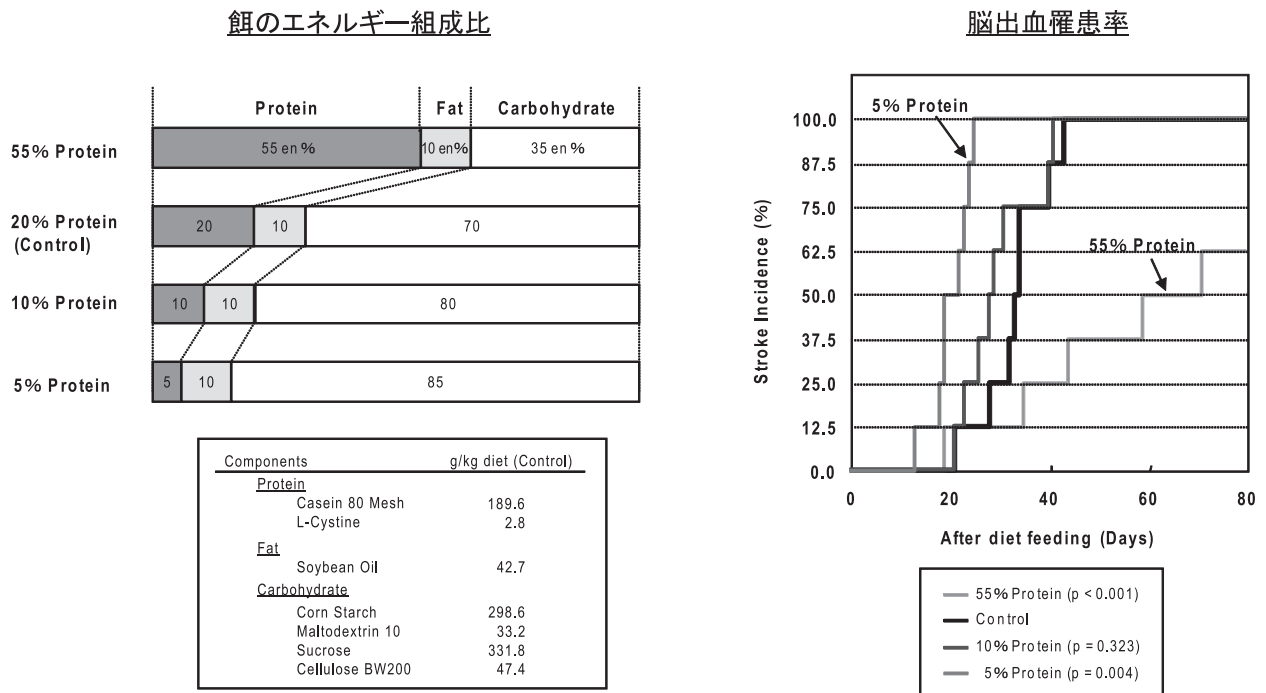


図2 脂質摂取量を一定にし、蛋白質/炭水化物摂取量を変動させた場合の脳出血の罹患時期との関連<sup>(3)</sup>

左図に3大栄養素の比率を変えた4群の食事を示し、右図に各群（約8匹ずつ）での食事投与後の日数（横軸）と各群のネズミの経時的脳出血罹患率（縦軸）を示す。低蛋白食/高炭水化物食は脳出血罹患を促進、高蛋白食/低炭水化物食は脳出血罹患を遅延させることがわかる。

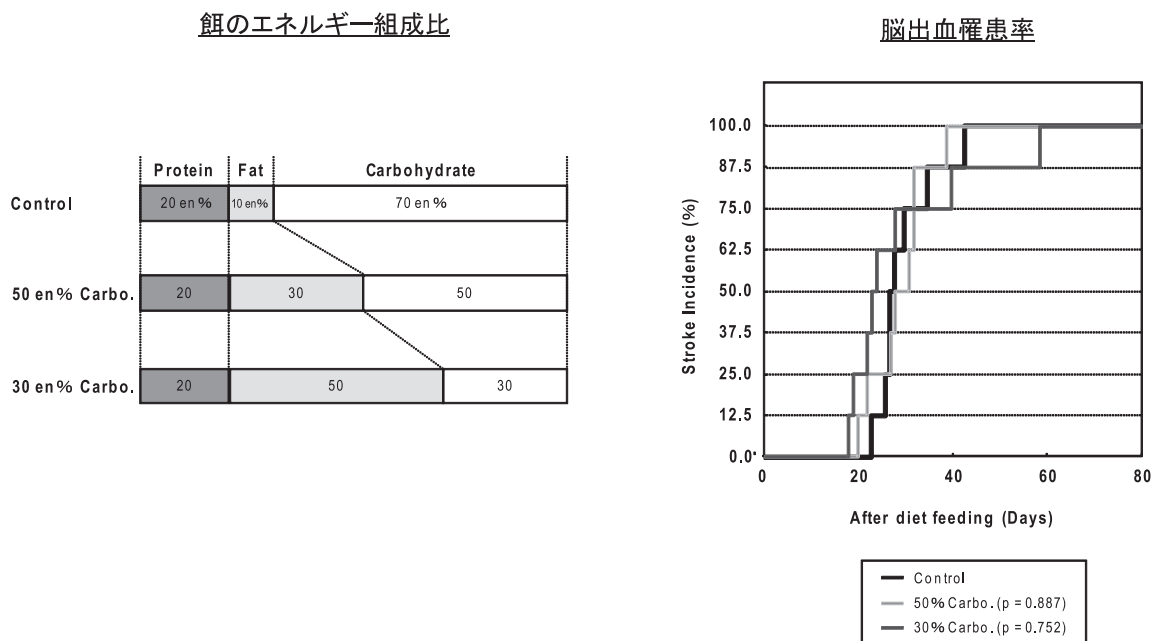


図3 蛋白質摂取量を一定にし、脂質/炭水化物摂取量を変動させた場合の脳出血の罹患率との関連<sup>(3)</sup>

左図に3大栄養素の比率を変えた3群の食事を示し、右図に各群（約8匹ずつ）での食事投与後の日数（横軸）と各群のネズミの脳出血罹患率（縦軸）を示す。炭水化物/脂質比率は脳出血罹患に影響を与えないことがわかる。

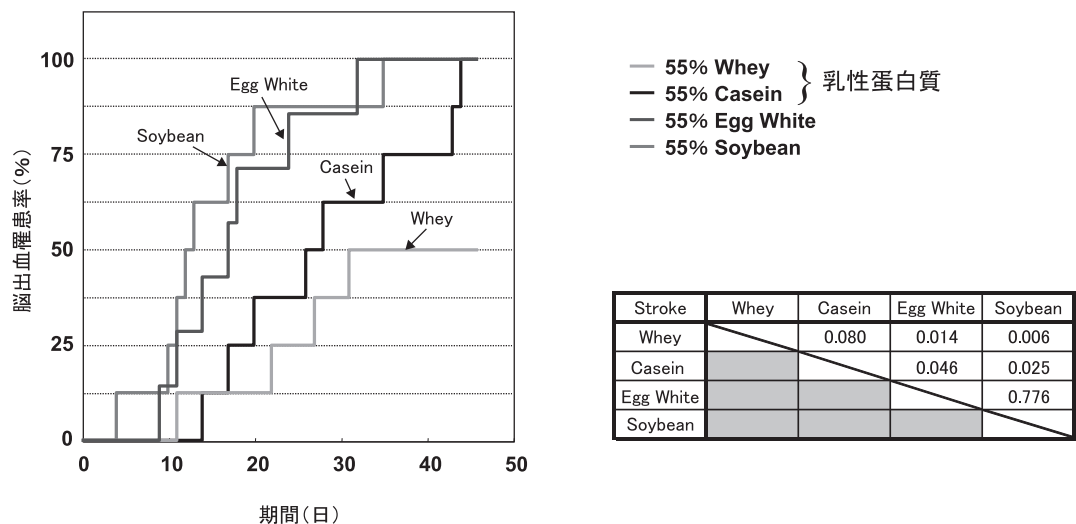


図4 蛋白質の種類を変えて、脳出血罹患の影響を調べた<sup>(4)</sup>。  
卵、大豆由来の蛋白質に比べ、乳性蛋白質の摂取は脳出血の罹患を遅らせる。  
右下にログランクテストの結果を示す。

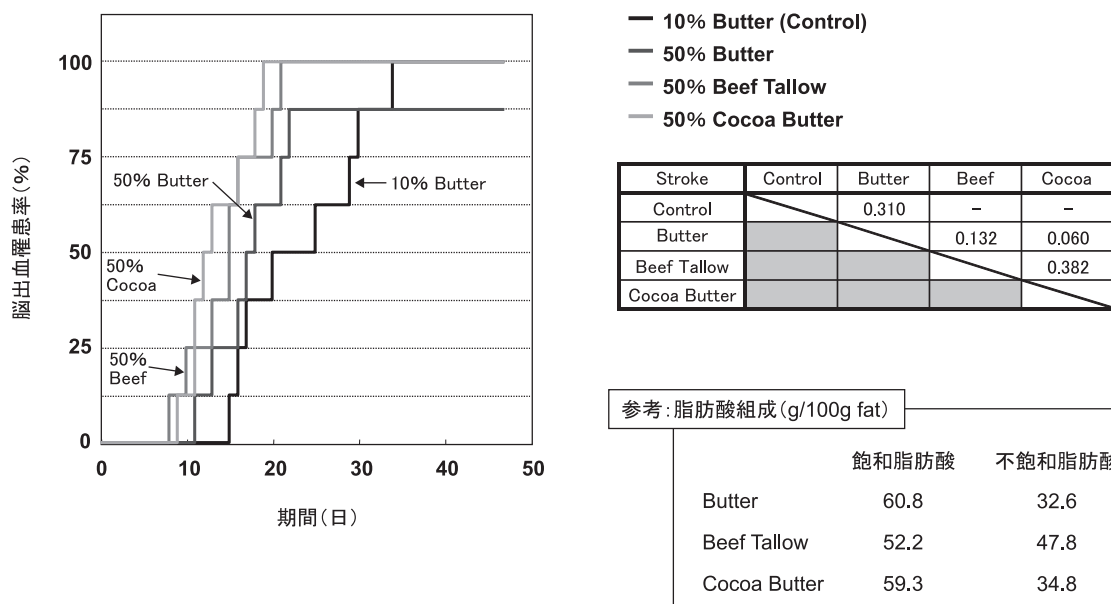


図5 飽和脂肪酸の種類を変えて、脳出血罹患の影響を調べた<sup>(4)</sup>。  
乳性脂肪（バター）は脳出血罹患を遅延しない。  
右中段にログランクテストの結果を示す。

---

## 文献

1. Yamagishi, K., Iso, H., Kokubo, Y., Saito, I., Yatsuya, H., Ishihara, J., Inoue, M., and Tsugane, S. 2013. Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Eur Heart J* 34: 1225-1232.
2. Mozaffarian, D., Micha, R., and Wallace, S. 2010. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 7: e1000252.
3. Chiba, T., Itoh, T., Tabuchi, M., Satou, T., and Ezaki, O. 2009. Dietary protein, but not carbohydrate, is a primary determinant of the onset of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 40: 2828-2835.
4. Chiba, T., Itoh, T., Tabuchi, M., Ooshima, K., Satou, T., and Ezaki, O. 2012. Delay of stroke onset by milk proteins in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 43: 470-477.
5. Elwood, P. C., Pickering, J. E., Givens, D. I., and Gallacher, J. E. 2010. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids* 45: 925-939.

(えざき おさむ 健康デザイン学科)