

## 米国国立衛生研究所(NIH)の成り立ち

小野寺 節<sup>1</sup> 西村 拓也<sup>2</sup>

### 初期の歴史および概略

NIH(National Institutes of Health)は、1887年に海兵医療所(Marine Hospital Service;MHS)にJoseph J. Kinyoun医師が細菌学研究室を設立したのを始めとする。ニューヨークのスタテン島ステイプル市において、一部屋の公衆衛生を行なう研究室を開始した。当時ドイツでは既に同様の移民の検疫を行なう施設が存在した。検査開始1~2ヶ月でKinyoun医師はコレラ菌を分離し、Zeiss顕微鏡を用いて診断した。Kinyoun医師は、コレラ患者の同定には、菌の分離・培養が極めて重要であるとした。<sup>1)</sup>

1891年に細菌学研究室は衛生研究所(Hygienic Laboratory;HL)に改名してワシントンDCの連邦議会の近く(25th街, E街)に移転して設立され、Kinyoun医師が所長を勤めた。彼はMHS職員に細菌学を教育し、DCにおける公衆衛生の改



図1 ワシントン, D.C.に設立された衛生研究所 (NIH Photo-department 提供)

ONODERA Takashi, NISHIMURA Takuya : Origin of National Institutes of Health, USA.

1. 連絡先 : 東京大学大学院 農学生命科学研究科食の安全研究センター  
〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1
2. 連絡先 : 医薬品医療機器総合機構 〒100-0013 東京都千代田区霞ヶ関3-3-2 新霞ヶ関ビル  
(2016年8月31日受付・2016年9月10日受理)

善、水質・空気の浄化に努めた。HLは1901年に国有化され、当時の35,000ドルの予算で建物が建設された。この施設で伝染病及び公衆衛生の研究が行われたが、この3階建ての施設がNIHの1号研究所となっている(図1)。当時、連邦議会の立法で様々な科学研究施設が設立されていたが、これら多くの施設をどのように機能させるのか、連邦議会で様々な論議がなされていた。

その中で、1902年、特別立法により、HLは別格化され、連邦政府の中央研究所として指定された。これに伴い、HLはPH-MHS(Public Health and Marine Hospital Service)と改名された。これは後に連邦政府の公衆衛生局(Public Health Service; PHS)へと改革される。HLにとってさらに重要な点は病理部と細菌部へと組織が分かれ、化学部、薬理部、動物部が設立されたことである。それ以前のHLの所長は臨床医師のみであったが、それ以降はPh.Dも所長として活躍する事となった。

NIHはフランスのパスツール研究所の影響を強く受け、科学の成果における臨床と基礎の連続性、一体化が方針とされた。NIHキャンパスでは、臨床医師と基礎科学者の交流は盛んなもので、医学生物学の一体化がなされている。その成果は、1977年以降には、50歳以上の女性全てにマンモ・グラフを用いた乳癌の検診が義務化されたことや、100を越える国際会議がNIHで開催され、医療機械の改善、新薬の開発、内科・外科両分野の術式の改善がなされ、臨床医師に提供されていることに顕れている。また、1986年には、Technology Transfer Actが制定され、NIHと企業が一体化して治療法の開発を行なっている。<sup>1)</sup>

## 第一次世界大戦以前のNIHの研究組織の拡大

表1にNIHの歴史についての概略を記す。1902年にPH-MHSが設立されてから、この組織はワクチン、抗毒素の製造・品質管理を行うこととなった。

当時の状況を示す例として、ジフテリア抗毒素はウマを全採血して血清分離したものを抗毒素として用いるが、原液であるウマ血清自体は精製されていなかった。また、症状の原因となる毒素を中和するため、ジフテリア患者に徐々に濃度を高めた菌体成分を頻回接種する必要がある。頻回注射のため製剤を瓶詰めするが、その過程において様々な外来微生物の迷入も懸念されていた。1903年には、セント・ルイス市の小児13名が抗毒素注射の後に死亡した。製剤に破傷風菌の芽胞が迷入していたためである。

このような状況を鑑み、連邦議会は1903-1907年の間に様々な生物製剤管理法を制定し、PH-MHSのみならず製薬会社にも製剤許可制が導入された。その対

表1 米国国立衛生研究所の略歴

---

|      |   |
|------|---|
| 1887 | 海兵医療所(MHS)をニューヨーク・スタテン島に設立。<br>細菌学部門を開設, Joseph J. Kinyoun 医師が所長。   |
| 1891 | 衛生研究所(HL)に改組され, ワシントンDC(特別区)に移転。  |
| 1891 | 国立衛生研究所(National Hygienic Laboratory)の設立。   |
| 1903 | 生物製剤管理法(Biologic Control Act)の制定。将来のFood and Drug Administration(FDA)の原組織の設立。                                   |
| 1912 | 公衆衛生局(Public Health Service)の設立。<br>疫学部門(Epidemiology Department)の開設。Joseph Goldberger 医師が局長。                   |
| 1916 | 第一次世界大戦中Dr. Ida A Benningtonが破傷風菌の研究を行なった。  |
| 1930 | Joseph E Ransdell法の制定。National Hygienic Laboratoryが国立衛生研究所(National Institute of Health)に改組。                    |
| 1937 | 国立癌研究所(National Cancer Institute)の設立。   |
| 1940 | メリーランド州ベセスダ市に移転。Franklin D Roosevelt 大統領が尽力する。  |
| 1948 | 国立癌研究所が以前のNIHと統合して国立衛生研究所(National Institutes of Health)となる。  |
| 1968 | 国立医学図書館(National Library of Medicine)の設立, 前組織は1836年設立の陸軍医学総監図書館(Library of the Surgeon General of the Army)である。 |
| 1971 | National Cancer Actの制定。Richard Nixon 大統領の尽力(月に行くより癌の克服が重要である), NCIの拡大。  |
| 1972 | National Heart, Blood Vessel, Lung and Blood Actの制定。国立心臓・肺・血液研究所(National Heart, Lung and Blood Institute)の設立。  |

---

象品目は, 種痘, 狂犬病ワクチン, ジフテリア・破傷風抗毒素, 多くの抗細菌血清, 甲状腺を除去した山羊血清, 及びウマ血清である。1906年には, 医薬品食品衛生法(Pure Food and Drugs Act)が立法され, 様々な細菌汚染に対する対策が取られることとなり, 動物でワクチンが製造された際の品質管理が行われることとなった。これらの業務は1972年にHLキャンパス内に存在するFDAに移行された。これら様々な製剤接種による副作用を防除するため, 免疫学の知識及び様々な新技術が必要とされている。

1912年に, 五大湖における水質汚染, 水由来伝染病の発生から組織改変が行われPHS(公衆衛生局)がHLの上部組織として設立された。この所長のGoldberger

博士は1914年に南部の低所得者に多発するペラグラ(皮膚紅班症)の疫学的調査を行った。その原因はビタミンB欠乏である事を明らかにし、醸造業者の酵母サプリが有効との結果を示した。また、Earl B, Phelps化学部長は、水中のBOD(biological oxygen demand)の研究を行ない、BODが水質環境汚染の良いマーカーであることを示した。

## 両大戦間のNIH研究組織の拡大

大戦間はPHSは軍の基地の衛生対策強化のための研究を行なった。HLの職員は軍隊における炭疽病の流行を調査し、髭剃りブラシの汚染が原因とされた。また種痘の際の皮膚カバー(bunion pads)に破傷風菌芽胞が汚染している事を明らかにした。1916年にHL所長のGeorge MCoy博士はIda A Beningtonを最初の女性職員として採用した。彼女は細菌学者として研究を行なった。1918年にワシントンDCでスペイン風邪の流行が見られた時は、HLの医師はDCに駆り出された。DCで多数の医師が入院したためである。

1930年Joseph E Ransdell法が制定された。Joseph E Ransdellはルイジアナ州からの上院議員である。これによりHLが改組されNational Institute of Healthが設立された。医学生物学に対する若手基礎研究者に対しFellowshipが設けられた。この法律の背景には、1918年の第一次世界大戦において多数の化学兵器が用いられたために、その対策として医学における化学の充実が求められたことがある。その後世界大恐慌で遅れが見られたが最終的に1930年において制定された。これにより連邦政府の多額の予算が医学生物学の基礎研究に用いられた。さらに国民の癌発生数の増加が見られたことから、1937年にメリーランド州ベセズダ市において60ヘクタール以上の面積の施設建設が開始され、国立癌研究所(National Cancer Institute: NCI)が設立された。これにより若手研究者に多額の人件費、予算が支払われた。当時の行政対応によりNCIはNIHとは独立した研究所であったが、1944年の公衆衛生法(Public Health Service Legislation)により両者は統合された(図2)。

第二次世界大戦中は戦場における問題に対応した。開戦時公衆衛生局の分析によると、国民の43%は防衛不適格者、さらに28%は厳格な不適格者であった。その不適格の理由は歯の欠損、梅毒陽性であった。産業衛生局(Division of Industrial Hygiene)は病理薬事局(Division of Pathology and Pharmacology)と協力して、防衛産業労働者の健康・安全管理対策を遂行した。これらの研究所では爆薬製造労働者における健康管理を研究として、尿中における鉛、TNTの検査が行われ、



図2 1940年にベセスダ・キャンパスに移転した頃のNIH (NIH Photo-department 提供)

骨組織における鉛蓄積の研究が行なわれた。また、揮発性物質(メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールとその誘導体)の労働者における急性毒性研究が行なわれた。これらの労働衛生研究により防衛産業従事者30万人以上の健康状態が改善されたという。

熱帯病におけるワクチンや治療の開発は戦時において極めて重要であった。NIHのロッキー山研究所(Rockey Mountain Laboratory, Hamilton, Montana)においては、黄熱病、チフスワクチンを製造し米軍に供給していた。ベセスダの研究所でも大学と共同でキニーネおよびその誘導体の化学合成を行い、マラリア治療へと供給していた。生物製剤部(Division of Biologics)では細菌体内における発熱物質の研究を行ない、血液製剤における混入防止(リムルステスト)研究を行なった。化学療法部(Division of Chemotherapy)では、ナトリウム欠損が火傷や外傷性ショックにおいて死亡の原因となる事を明らかにした。これが戦場における一次治療の際の口内ナトリウム補液の開発として繋がった。NIHと防衛生理学研究者は飛行高度における機能障害について研究を行なった。飛行高度が高い場合は飛行士の意識障害を予防するために酸素補給は必須であり、そのための高性能酸素マスクの開発を行った。また、飛行高度における体液内の空砲形成、及び飛行高度に伴う血栓形成の予防法の研究を行った。また飛行服の機能性、寒冷下における電気暖房服、夜間飛行における視力明瞭度とその補助機械の開発研究を行なった。

1944年、終戦近くになると、PHSは連邦議会に公衆衛生法を通過させ、それにより戦時から戦後への研究体制の切り替えが行われた。特に大きなインパクトを与えたのは、1946年にNCIの研究所内研究予算(Grant)体制と研究所外委託研究体制(Extramural grant)のシステムがNIH全体に拡大されたことである。1947年の400万ドルの予算が1957年に1億ドルへと拡大され、1974年には10億ドルとなっている。1955-1968年のNIH所長はJames A. Shannon博士であるが、NIH拡大の黄金時代と呼ばれている。

## 第二次世界大戦後のNIH研究組織の拡大

第二次世界大戦後の公衆衛生関連の急激な予算拡大によりNIH内の研究領域の再編成が行われた。1946-1949年の間、連邦議会に医療団体が働きかけ、精神医学、歯科学、心臓循環器病の新研究所が設立された。1948年に、多数の研究所群として再出発するために、National Institutes of Healthと呼称が複数化され、この名称は国立心臓病研究法(National Heart Act)においてもみとめられる。NIHはNMI(National Microbiological Institute)とEMBI(Experimental Biology and Medicine Institute)の二つに分割された。その後、NMIやEMBIのように伝統的な学問領域を研究所名として示すよりも、むしろ現在存在する疾患領域を研究所名として示した研究所が設立された。その方が連邦議会における研究予算の支持が得やすいことも理由として挙げられる。1950年にEMBIは新設



図3 1984年におけるNIHの航空写真(NIH Photo-department 提供)

された国立関節炎・代謝病研究所(National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases)に吸収された。1955年にNMIは新設された国立アレルギー・感染症研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases)に吸収された。1960年までにNIH傘下に10研究所が存在した。また、1970年には15研究所に増加し(図3)、1997年までに27研究所にまで増加した。

さらに、AIDS研究本部が形成されAIDSの研究連絡を行なっている。

## 最近の傾向

1970年代からNIH予算の成長率は低下した。その理由の一つは米国経済におけるインフレーションで、もう一つの理由はMedicare, Medicaidといった国民医療保険に対する連邦政府の出資である。その結果、NIH予算の増加について抑制がかけられた。また、緊縮予算の為、自由な発想の基礎研究よりも目標が設定された応用研究が望まれるようになった。1970年以降、連邦議会は癌と心臓病に対して予算の増額を繰返した。1971年の国家癌措置法(National Cancer Act)により15の研究教育施設及び癌臨床センターが新設された。1972年、国家心臓血管・肺・血液法(National Heart, Blood Vessel, Lung, and Blood Act)により、高血圧、高血液コレステロール、脳梗塞、鎌状赤血中球貧血等の血液病を研究対象とする分野の研究体制が強化されるようになった。1980年代からのAIDS問題でも最初は目標設定型研究対策が取られ、出来るだけ早く、有効な化学療法及びワクチン開発が求められた。しかし、迅速な解決法が見られない現在、AIDS研究のリーダー達は、従来通りの基礎免疫学研究の蓄積がAIDS予防・治療の解決策と考えている。

医学生物学における研究には必ず臨床におけるエビデンス・情報が必要とされる。しかし、最近NIHにおいても医師免許を持つ科学者の比率が減少している。コーネル大学医学部の血液学教授で医師のAndrew Schafer博士は、ある問題提起を行い雑誌Scientistに投稿している。<sup>2)</sup> Schafer教授の意見では、医師が科学者としてのキャリアを重ねることが年々困難になりつつある。NIHへの研究費申請数は15年前に比べて2倍以上に増加している。その増加数は医師では無くてもPh.D研究者によるものである。しかも過去20-30年間医師研究者による申請数は増加していない。しかも医師研究者は年長になると、NIH予算申請から外れる傾向がある。その原因にはいくつかの点が指摘されている。第一に年長の医師研究者の成功モデル例やrole modelが減少していること、第二に医師として研究を継続するに対し様々な阻害要因が存在することである。所属病院における責任の増

加、研究管理者としての責任の増加、教育責任の増加、その他諸々の責任が医師研究者に課せられている。さらに最大の原因は、医師研究者にとり、本人の人件費が含まれるNIH研究費取得が年々困難になっている点である。NIH研究予算の傾向としてローラーコースター(浮き沈み)現象があるが、沈みの時期に研究費取得が困難になり、研究経歴を止めてしまう例が多い。しかしながら、医学生物学研究において臨床エビデンスの蓄積は極めて重要である。NIHの研究組織としてこれ以上医師研究者を欠くことは致命的と考えられている。<sup>2)</sup>

NIHでは医師研究者の役割について古い概念を見直そうとしている。かつて医師は同時に病院・研究室・教育現場を移動しながら、3人分の役割を担っていた。現在、その様な医師は消えつつある。NIHの医師研究者をサポートするチームの強化により、現在の減少傾向を抑えうると考えている。今その模索が始まっている。

## 知的財産について

1980年1月に上院議員Birch BayhとBob Doleにより、特許・商標法(Patent and Trademark Act; PTA)が連邦議会に提案され、成立した。これは、情報産業とバイオテクノロジー産業に肩入れするもので、NIHの研究予算による成果を特許化する事を認めることで、一般産業に移行することを推進するねらいがあった。<sup>3,4)</sup> それによりNIHおよび各大学に技術移転局(Terchnology Transfer Office, TTO)が設立された。しかしながら、各事務所に多数の特許専門家、特許申請・維持費用が必要となり、そのために多額の予算が必要となった。

NIHはスタンフォード大学のCohen-Boyerグループの組換えDNA開発研究を援助し、その結果ノーベル賞の成果は公開・技術移転された。したがって1980年代において多くの組換えDNAを利用した多くのベンチャー企業が設立された。PTAにおいては、NIH研究費で開発されたDNA産物は広く一般に利用されるべきとされている。これは、基盤技術(上流の研究技術)についてで、NIH DNA組換えガイドラインにより、成果はより一般的に公開される事が求められている。

NIHでは現在300億ドル(3兆円)の研究費を費やしている。NIHのモットーは「turning discovery to health」である。NIHにおける基礎研究はNIHの業務の基本であるが、アカデミック研究所、大学、一般企業にも利用され、新薬や新治療法の開発に応用されている。そのためにTTOが存在し、研究と一般消費者の橋渡しをしている。しかし、この知的財産の移転について様々な批判がある。知的財産の公開は、医学生物学研究成果による利潤を低く抑えるが、開発速度も抑えることがあり、企業の利潤が抑えられる事になり、結果として消費者に渡る商品

が高価となることがあるとの意見である。アカデミック分野の研究者は企業特許への公開を行う場合は、企業からのroyaltyが得られる分野のみの研究が進展し、基礎研究全体としての知識の蓄積が損なわれるとしている。

NIHの各研究所には技術移転事務官(Technology Development Coordinator; TDC)が存在し、研究協力協定(Collaborative Research and Development Agreement; CRADA)や研究資材分与協定(Material Transfer Agreement; MTA)の作成を行っている。1980年のPTA成立により、NIHは製薬業界と多数のCRADAを締結しているが、30数年間の調査によると、NIH各研究者の研究優先順位が企業の方針から影響を受けている事は無い様である。<sup>4)</sup>各研究者はroyaltyに関わる金銭的な問題より、医学的な問題に没頭している様に見受けられる。TDCにより企業からroyaltyを受ける説明を聞いて大多数の研究者は驚く。その一つの理由としてNIHでは特許件数によって研究者が評価されず、学術論文の内容だけが研究者としての評価になるからである。現実にNIHで永久契約(tenure)を得る際は、特許件数ではなくて学術論文内容がその評価の対象となる。しかしTTO職員へのインタビューによると、年々職員の履歴書において学術論文のみでなく、特許のリストも追加するよう各方面から要望を受けているという。したがって特許を含めた社会貢献の明示が求められつつある。

## 参考文献

- 1) Short History of the National Institutes of Health, Office of NIH History, <https://history.nih.gov/exhibits/history/docs/>
- 2) Akst, J: Physician-scientist: vanishing?. The Scientist, <http://www.the-scientist.com/blog/display/57191/#ixzz0hJ51bgBa>
- 3) Boettinger, S. and Bennett, A. B. Bay-Dole: if we knew then what we know now. Nature Biotechnology, 24: 320-323 (2006)
- 4) Pauly, N. Role of intellectual property in collaborative research: Crossing the "Valley of Death" by turning discovery into health. Humanities and Social Sciences, 10: 1-13 (2015)