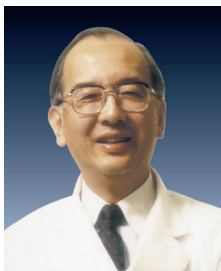




Episode 6

基礎と臨床 —血液幹細胞とともに—

本コーナーのタイトル「Be Ambitious!」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて、長年に渡り、血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。



自治医科大学名誉教授
社会保険中央総合病院名誉院長
日本経済新聞産業医
三浦 恭定

はじめに



日本血液学会から Be Ambitious というタイトルで若者に贈るメッセージを書くように依頼があった。私は医学部卒業後 60 年目を迎え、そろそろ人生の締めくくりをしなければならない時期を迎えているので、この機会に振りかえって思い出を書き、それを以って私の贈る言葉としたい。私の歩んで来た道は敷かれたレールを真直ぐに進んだのではなく、何回かの分岐点があった。その中で血液学へのレールを選んだからは常に血液幹細胞が私の研究のメインテーマであった。幹細胞の実在の証明とそれをコントロールする造血因子の研究は丁度全盛期を迎え、海外との交流も盛んであった。この分野での日本人の貢献は大きく、それを含めて内外の研究者との交流は愉快的思い出となった。

はじめは糖尿病の研究



昭和 32 年（1957 年）に東京大学医学部を卒業してから 60 年目になった。当時は戦後 12 年目で「もはや戦後ではない」と言われてはいたが、まだ冬に講堂には小さいストーブの他に暖房がなく、厚い外套を着込んで講義を聴いた。その頃は私も Be Ambitious であった。卒業後インターンの後入局を決める時に、私は基礎か、臨床かと大いに迷った後沖中内科（第三内科）に入局した。当時は沖中重雄教授が停年に近く最も円熟した時期であり、医局も活気があって厳しくも楽しい毎日だった。優秀な人ばかりで、ついて行けるのかどうか自信がなかったが、自己流でやるうと決めた。

研究テーマを決める時に、私は教室のメインテーマである神経系ではなくて細胞やがんの研究をしてみたいと希望し、沖中教授からは糖尿病グループの二宮陸雄先生のもとで膵島亜鉛とインスリン分泌についての研究をし、臨床は小坂樹徳先生（のち東大教授）のもとで糖尿病外来に参加するよう指示された。二宮先生はその後糖尿病研究の他に多彩な文筆活動もされ、先年惜しくも亡くなられた。この研究は兎の膵島亜鉛を生体染色して測定するという、インスリン分泌機構に関する独創的なものだった。

理学部研究生



博士論文が出来た後、細胞内の亜鉛が生体の色々な機能に結びつくことから、もっと深く掘下げた研究をしたいと考え、沖中先

生の許しを得て 1961 年東大理学部動物学教室の藤井隆教授のもとで勉強させて頂いた。それから 2 年間、研究テーマとして与えられたイモリの赤血球を相手に研究生活をしたが、理学部の人達の物の見方など得難い経験だった。

血液学への転向と 幹細胞事始め



1963 年中尾喜久先生が沖中教授の後任として就任された時に理学部から戻った。中尾先生から「君は理学部で組織培養をして来たそうだが、これからは *in vitro* の研究が大切なので、血液細胞の組織培養をするように」と言われた。糖尿病から血液へと研究室を変えるのは異例のことであった。当時は高久史麿先生が新しく助手になられ、若い人を集めて生化学的な研究を始めたところであったが、血液細胞について *in vitro* での研究をする人は国内外を通じて殆どおらず方法論から手探りの状況だった。また造血幹細胞の概念はカナダの Till & McCulloch が放射線照射マウスを使った脾コロニーの研究から、血球にはその親である幹細胞が骨髄細胞 1 万個に 1 個程度含まれていることを 1963 年に発表していた。幹細胞とは分化して血球になると同時に自己複製をして親の幹細胞に止まる性質を持つと定義された。この頃萌芽した幹細胞の研究は、まず白血病の化学療法や、それを応用した骨髄移植に応用され、更に数十年を経て近年 iPS 等の人工的万能細胞のノーベル賞受賞にまで発展し、再生医療の基礎になった。

中尾先生がその年に獲得された当時としては大型の科研費を使って、まず病室の奥にあった不用のトイレを改造して培養室を作った。病室奥のトイレを利用し、小便器には覆いをかけ、仕切りをして無菌箱と培養器を置き、「コンパートメント」二つの内一つはドアを外して便器に蓋をかけ、その上に板を渡して倒立顕微鏡を置いた。もう一つには冷却遠心器を置いた。壁は防霉材を入れたペンキを塗った。かくして総タイル貼りの豪華な培養室が出来上った。

当時は *in vitro* のコロニー形成法はまだなく、業者に無理を言ってローラーチューブを組み込んだ炭酸培養器を作らせ、過剰輸血して赤血球産生を止めたマウスの脾臓切片の回転培養を始めた。このアイデアは医科研の勝田甫教授のもとで勉強していた同級生の古川利温君（のちに獨協医大小児科教授）の入れ知恵によるものである。炭酸培養器といっても炭酸ガス濃度などは出鱈目で、NCTC109 培養液に加える重曹の分量は決められた量とは全く違っていた。再生不良性貧血患者の尿から抽出した粗製の造血因子エリスロポエチン（褐色をしていた）を加えた器官培養 (organ culture) がうまく行って、赤芽球が *in vitro* で分化して

くることをつきとめ Blood には 3 論文が次々に採用され、更にその年の Yearbook of Medicine にも紹介された。またその年の中尾教授の日血の会長講演にも間に合った。今にして思えば、海のものとも山のものともわからない駆出しの研究を信頼して全てを任せて下さった中尾先生と、援助を惜しまなかった高久先生に深い敬意を捧げる次第である。

しかし学会では血液学会のボスから「幹細胞などは幻の細胞であり、かたちを示さなければ納得出来ない」などと叱られた。血球の起源についてやかましかった天野重安先生がもしその時生きておられたら何と言われたらだろうか？ しかしその後研究の進歩は早く、学会のセッションの分類に「幹細胞」が加えられたのはそれ程遠くはなかった。50 年後の今日では蛍光励起細胞分離装置 (FACS) によって単離純化された幹細胞を容易に見ることが出来る。

パークレイ留学



1967 年にはパークレイのカリフォルニア大学動物学教室に留学した。Fred H. Wilt 教授（新進の分子発生学者）の Science の論文に感銘を受け、ニワトリの卵黄嚢での赤血球の発生の研究をした。私はその頃はやはり Be Ambitious であった。白い卵黄嚢の細胞を器官培養していると、いつの間にか赤い赤血球の塊が見られ、培養を続けると心筋の鼓動までが見られて、生命の神秘を目の辺りに見る思いがした。造血は中胚葉から起きるが、内胚葉の接触が重要な役割を果すことがわかった。

次の実験ではトリプシンでバラバラに単離した卵黄嚢細胞の一定量を小フラスコに入れて旋回培養器でゆすっていると 1 ケの白い細胞塊が出来、それを寒天培地上に移して器官培養を続けると、血管内皮の袋に包まれた球形の「血管」の中に赤血球が多数出来ていることがわかった。つまり血球の分化増殖には血管内皮細胞の発生を伴う複雑な細胞間相互作用が必要であることを示した。いくつかの論文が出来、のちに Wintrobe の血液学教科書にも引用された。この研究は数十年後に須田年生君によって分子レベルでの niche の研究へと発展した（と思っている）。

パークレイのさわやかな空気と春から秋まで続く青い空が懐かしい。1 ドル 360 円時代の留学生生活は厳しかったが、桑港湾の美しい風景、ヨセミテ国立公園の美景など忘れることが出来ない。

留守中は東大紛争の最盛期で、研究室は封鎖され、高久先生以下残っていた人達は大変な苦勞をされたのに、私は留学生生活を楽しんでいたのであるから、罰の当たる話である。1968 年 8 月ニューヨークで国際血液学会が開かれた時には、紛争のために予

定していた中尾教授の出席が取止めに成り、原稿とスライドだけが私の所に送って来た。初めての国際学会発表を教授の代理で口述するとは夢にも予想しない出来事であった。慌てて準備をして、幸いにかなり英語にも慣れた時期だったので発表、質問とも無事に切抜けることが出来た。その頃は教授の外遊となれば、医局員揃って旧羽田空港まで見送りに行った時代であった。

学園紛争はその後アメリカにも及び、パークレイでも軍隊がキャンパスに出動したり、夜間外出禁止令（curfew）が出たり、物々しい雰囲気、このまま家族を連れて無事に帰国出来るのか不安な日々を過ごした。Curfewという言葉を知らなくて、慌てて辞書を調べたこともあった。帰りは余計な運賃を払わず、飛び石伝いに行けるアラスカのマッキンレイ国立公園で、1週間の休暇を楽しんだ。

自治医科大学創立と「造血発生部門」



2年後に帰国、しばらくして停年を迎えられた中尾先生のお供をして新設の自治医科大学に赴任することになった（1972年）。これとともに思い出すのは東大での中尾先生の最後のポリクリに出た重症のAMLの患者さんが生延びて、40数年後の現在も健在で年々賀状を寄越すことである。

中尾学長は、学生が入学当初から患者のそばにいて医学を勉強するようにと考えられて一辺200mの巨大な本館の建築が設計された。私は部屋割り調整のお手伝いをする事になり、準備の2年間は研究はストップして毎日のように日建設計の事務所に通った。今思えば新しい医科大学の誕生の過程を見ながら、若さに任せてかけがえのない経験をさせて頂いたと思う。

附属病院開院後は高久先生が血液内科の主任教授になられ、私はその臨床の手伝いをしながら、中尾学長の方針によって作られた血液学研究所の一部門を担当した。講座の名は我が国初の「造血発生部門、Division of Hemopoiesis」という。留学中の胚期造血の研究と、漸く進んで来た *in vitro* コロニー形成法の研究、造血因子の純化等優れた共同研究者を得て好きなように研究をさせて頂き、楽しい時代であった。血液疾患の患者さんの細胞によって臨床と直結した研究が出来たことも印象深い。

研究所には青木延雄先生（のち東京医科歯科大学教授）の「止血血栓部門」や真弓忠先生の肝炎に関する「予防生体部門」が同時に開設され、青木教授の $\alpha 2$ プラスミンインヒビター欠損症の発見等それぞれ世界的な業績が生まれた。

内科血液学教室へ



1982年には東大に移られた高久教授の後任として、内科血液学教室に移った。以後、内科学教授として、また大学全体の色々なお世話をする立場にも置かれて、実験医学センター長、図書館長、副病院長、それに学長補佐や沢山の委員会の委員長を経験するなど極めて多忙な生活を送って来た。

実験からは遠ざかってしまったが、それを支える臨床、研究両面での優秀な共同研究者を得て、分子生物学を応用した造血幹細胞の純化、造血因子の純化と遺伝子クローニング等の研究が進んだ。ここでは大勢の共同研究者一人一人の名前と業績の紹介を省略させて頂くが、新設の医科大学の小さな教室から多くの教授、病院長その他要職につく人材を送り出すことが出来た。

同時に卒業生の果たした地域医療への貢献もまた限らないものがあり、私の大きな喜びである。毎週骨髄標本を見るゼミを開き学生諸君が熱心に出席した。卒業期には自宅で御馳走をすることにしていたが、その中から9年間の僻地勤務の義務年限終了後に血液内科に戻ってくれる人が続出した。これについては家内の協力を感じた。自治医大では卒業生をそのまま採用することは出来ず、全国募集によって別にレジデントを集めていたので、常に不足に苦しんでいた教室の運営が楽になった。そしてその中からも各地の教授になる人もいて、私の大きな楽しみになった。

自治医大の特殊性から卒業指導委員会というものが出て、委員には分担する都道府県が割当てられて、毎年担当の県に行き行って県当局との共同作業がうまく行くかどうかを視察するのも役目の一つであった。他大学の人達との待遇の違いについて、その調整が難航したこともあった。しかし卒業生達は先頭に立って指導された中尾学長を信頼し、歯を食いしばって頑張った苦勞が万人の認めるところとなり、今日大学の評価は極めて高い。

話は元に戻るが、科研費の申請は毎年頭の痛い年中行事であった。これに関しては国内の基礎臨床系の一流の研究者が参加する文部省重点領域研究を組織させて頂く機会も得た。幹細胞についてのこの種の研究は1970年代にその兆しが現れ、細胞学および分子生物学的手法が加わって急速に発展したが、日本人の貢献が大きい血液幹細胞の研究が基盤となって、今日の再生医療やiPS細胞等を応用した研究へと発展して行った。

また北関東のメディカルセンターとして、血液疾患の診療は苦勞も多かったが教室の諸君が骨髄移植（のちに幹細胞移植と呼ぶ）を含めて疾患毎にグループを作って努力したおかげで、治療について多くの新しい工夫をすることが出来た。

週末が2日間休みになったのは何時頃だったろうか？ 私の

住んでいた宇都宮は関東平野の北端にあり、その地の利を生かして健康のために週末には周囲の山の中を歩くことにした。森林浴の効果が大変丈夫になり、激務に耐えて殆ど病気をしないで過ごすことが出来た。ことに早春杉花粉症に悩まされるようになった私は、杉の木の生えていない標高 1,400 m にある日光戦場ヶ原の雪原を歩くことにした。ここの気候は北海道に似ていると言われるが、零下何度の凜然として澄み切った空気の中を雪に覆われた原生林に足を踏入れると、全く静寂の世界がひろがる。寒さの中でも鳥達の声が聞こえ、春先には動物達の足跡がある。少し春めいた日の光や、道を失いそうな吹雪の中で、時には研究のアイデアのことも、また先週あった煩わしい出来事のこと思い出されたり、また無心で黙々と歩いたり、家内が写真を撮るのを辛抱強く待ってみたり、一冬だけでなく春夏秋冬の風景の移り変りが思い出されて今でも日光行きが続いている。

日本血液学会を 宇都宮で開催



1996年には地元宇都宮で日本血液学会を開催させて頂いた。学会の目玉としてボストンから幹細胞分野の権威である S. Orkin 博士を招聘した。後で聞くと同氏は多くの要職を抱えて中々招聘に応じず、またよく「ドタキャン」をする人であるそうだ。思えば私は知らずに危い橋を渡っていたのである。その前の ASH の時に直接会ってお願いをした。その甲斐あってか無事出席が叶い、素晴らしい特別講演を聞くことが出来た。演題は Genetic Control of Blood Cell Development であった。その他プログラムには基礎研究も含めて大いに趣向を凝らしたつもりである。

停年退職とその後



1998年停年退職の後、社会保険中央総合病院の院長に推され、またその後は日本経済新聞社の産業医として今日に至った。この最後の二つの仕事はこれまでとは違う経験ではあったが、理学部にまで及ぶ基礎研究から、血液の専門臨床へ、更にその後は一般内科医としての「変身」は私なりに医師の辿る道として大

いに意義のあることだったと納得している。

終りに：終活の毎日



省みれば、私のこれまでの道のりは優れた指導者につき、多くの優秀な共同研究者に囲まれて、また全国から集った優秀な学生を指導する機会を得て、あまり先例のない研究教育臨床の生活を送り、つらかったことは思い出の彼方に過ぎ去って、今「終活」の道を進んでいる。本音を言えば日々学問から遠ざかって行くのが悔しくもある。

5年程前に兄と母を相次いで失い、人生のはかなさを感じながら、妻と海外旅行にせっせと出かけ、学生時代に美術部(踏朱会)で習った油絵を絵画教室に通って50年ぶりに復活し、ため込んだ旅先でのスケッチを油絵に変えて、展覧会にも出品している。宇都宮に25年間住んでいる間に、近隣の農家から仕入れた洋蘭の栽培に凝って、こちらは段々面倒になって来ている今日この頃である。

最後に一言若い後継の皆さんに付加えるとすれば、一度しかない一生であるから、失敗を恐れず新しい分野にどんどん挑戦して道を切り拓いて頂きたいということである。最近海外留学の希望者が減っていると聞くと、学問だけでなく、異国の生活を通じて文化を体験することも貴重なことだと信じている。

また臨床の教室から基礎研究を志す人が減っていることにも憂慮している。臨床医学の中身が格段に複雑になり、これに伴って臨床研修や専門医の負担が増えて来たことがその原因とも言えるが、血液学のように基礎研究が大きな役割を占める分野では、臨床をやっている人でなければどこに問題があるのかわからないことも多く、何とか解決して行かなければならないと思う。

もう一言付加えたいのは、常に心に余裕を持って医学以外のことにも視野を広げて頂きたい。

なお、ここで省略した協同研究者一人一人の業績については私の退任業績集と、記念出版「造血幹細胞 一分子から臨床まで—(南江堂, 1998)」を参照頂ければ幸甚である。