



Episode 13

物質の発見から治療薬への 確かな道のり

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。



防衛医科大学校名誉教授
社会保険診療報酬支払基金医療顧問
元吉 和夫

私を生化学へと 導いてくれた人々



私は大阪で育ち、大阪府立大手前高等学校で学びました。その頃、ロシア・オデッサ生まれのアメリカ人物理学者 George Gamow が「遺伝情報が翻訳される過程において、3つの塩基配列が1つのアミノ酸を規定する」という「トリプレット（仮）説」を提唱しました。高校生であった私はこの「トリプレット（仮）説」に大いに感銘を受け、こんなに面白い学問があるのかと思ひ、将来きっとタンパク質合成過程を研究したいと思うようになりました。したがって私に学問への興味を持たせてくれた最初の人々は Gamow であるといえます。

次に生化学への興味を持たせてくれた人は、当時東京大学医学部生化学教室におられた上代淑人（Yoshito Kaziro）先生でした。先生の生化学の講義は素晴らしい内容でした。当時、上代先生はニューヨーク大学での留学を終えて帰国したばかりで、DNA に蓄えられている遺伝情報が細胞のタンパク質合成機構に伝達され、DNA のある特異的な塩基配列によってタンパク質のポリペプチド鎖の特異的なアミノ酸配列が規定される過程についての最先端の研究成果を学生にも分かりやすく解説してくれました。上代先生の講義を聞いて、高校時代に感銘を受けた Gamow の「トリプレット（仮）説」が正しかったことが証明され、凄まじい勢いで発展する生化学という学問に大いに興味を持ちました。私が東大医学部2年生（M2）であった1966年10月に上代先生の恩師であるニューヨーク大学生化学教授であり、1959年にノーベル医学・生理学賞を受賞した Severo Ochoa 先生が来日し、東京で「生化学若い研究者の会」と「生化学会関東部会」の共催によって行われた講演会において講演し、「遺伝情報の発現には2つの段階があり、第1段階（転写）でDNAは、そのマイナスすなわちアンチコード鎖が塩基対を作ることによって一本鎖の mRNA の合成の鋳型となる。このようにして生成した RNA は DNA のプラスすなわちコード鎖の正確な複写である。第二段階（翻訳）で mRNA はそれ自身のヌクレオチド配列によって規定されるアミノ酸配列の鋳型となる。翻訳においては、各々のアミノ酸はメッセンジャーヌクレオチドの3個の塩基の配列によって規定される」ことを述べ、その講演内容を“Translation of the genetic message”と題して「生化学」誌に寄稿しました。上代先生は私に「Ochoa 先生の綜説を翻訳するように」とおっしゃいました。当時 M3 学生であった私は、夢中で翻訳し、それを上代先生が修正して「遺伝情報の翻訳」と題して「生化学」誌に掲載しました。この偉大な生化学者の綜説

を翻訳することによって私の生化学への憧れはますます大きいのとなりました。

私を血液内科へと 導いてくれた人



私は1970年に東大医学部を卒業しました。本来なら1969年に卒業するはずでしたが、東大闘争によりクラスの大部分が留年して、1年遅れての卒業でした。卒業後東大病院内科で約3年半臨床研修をしました。当時第三内科教授であった中尾喜久先生のすばらしい診療能力と患者に対する慈愛に満ちた態度に敬愛の念を持ち、自分もそのような医師になりたいと思いました。教授回診のとき、中尾先生が私の担当患者の胸部打診のあと「右に胸水が溜まっている。胸部X線写真を撮ってみなさい」と言われました。回診後、慌てて撮った胸部X線写真を見て、中尾先生の言われた通りであったときに感じた先生に対する尊敬の念はいまでも頭の中に焼き付いています。中尾先生は私が胸部X線写真を撮っていなかった失敗に気付いたとき、そのミスを叱るのではなく、診察において打診診をはじめとする理学的所見をしっかり取ることが重要だと指導されたのだと思っています。

私が担当していた症例を「脊髄横断症状を示し、特異な腫瘤形成像を示したCMLの1例」と題して第33回日本臨床血液学会例会（東京、1971）で報告することになりました。私にとって学会での発表は初めてでしたが、終わったとき、中尾先生が私の肩に手を置いて「分かりやすく、内容も素晴らしい発表であった」と褒めて下さったときの喜びも忘れられません。その後、国内や海外での学会発表をくり返すうちに、中尾先生があのとき私の肩に手を置いたのは、「今日の発表は初心者としては良かったが、もっと肩の力を抜いて、リラックスして発表すると、聴いている人にはもっと分かりやすいのだよ」と指導されたのではないかと、思うようになりました。私はこれまで、海外から数多くの講演依頼やセミナー依頼を受けましたが、その発表のたびに中尾先生の、あのときのあの手の重みと温かさを思い出すのです。

東大医科学研究所の 素晴らしい研究者達



1973年秋に3年半にわたる内科臨床研修を修了し、しばらく基礎研究をしようと思って、東大医科学研究所（東大医科研）化学研究部へ移りました。私は当時教授であった上代淑人先生の指

導のもとに「真核細胞のポリペプチド鎖延長因子（elongation factor=EF)-1 β の純化と作用機序」の研究をしました。このEF-1 β は酸性荷電が極めて強いタンパク質でありDEAE-Sephadexカラムに強く結合し、大部分のタンパク質が溶出されるCl⁻イオン濃度では溶出せず、それ以上にCl⁻イオン濃度を上げてはじめて溶出されることに気付くのに約1年かかりました。それでも1975年にはEF-1 β の純化に成功し、作用機序も解明しました。私は1976年に同化学研究部助手に就任し、1977年に「真核細胞のEF-1 β の純化と作用機序の研究」により東京大学医学博士の学位を受領しました。

当時私の隣で「真核細胞のEF-1 α の純化と作用機序」の研究をしていた大学院生がおりましたが、その人こそ、後年インターフェロンや顆粒球コロニー刺激因子の遺伝子クローニング、それにアポトーシス研究で世界のトップを走る長田重一氏（現・大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授）でした。彼の実験はとても早く、また正確で、この人こそ科学者という雰囲気を持った人でした。私は東大医科研での3年半の間に長田氏をはじめ多くの基礎研究者と知り合い、彼らとの付き合いは現在も続いており、それは私にとって生涯の財産となっております。私が東大医科研から自治医科大学血液内科に移動する際に、上代先生が色紙に書いて下さった「よき臨床医学者として大成されんことを望む」という言葉は、その後の私の進むべき道を明確に指し示してくれました。

自治医大へ移動、 CSF-HUの純化に着手



私は1977年3月高久史磨先生が教授をしておられた自治医科大学血液内科の助手となり、血液内科病棟で主治医をしながら、高久先生が与えて下さった「ヒト尿中に存在するコロニー形成を刺激する因子（colony-stimulating factor from human urine, CSF-HU）の純化」の研究を開始しました。当時ヒト尿中にあるコロニー形成を刺激する因子の研究をリードしていたのはニューヨーク郊外にあるAlbert Einstein医科大学のE. Richard Stanleyでした。彼はヒト尿中にヒトおよびマウス骨髄細胞からマクロファージ・コロニー形成を刺激する分子量45,000の分子を発見してCSF-1と命名し、「CSF-1は分子量25,000のサブユニットのホモダイマーである」と報告していました。

当初CSF-HUの精製は困難を極めました。これは出発材料であるヒト尿中にコロニー形成阻害因子が共存するため、CSF-HUの力価測定が安定しないことが原因でした。私がこの問題を解決できたのは東大医科研でのEF-1 β 精製の経験でした。ある

とき私は「CSF-HUもEF-1 β 同様酸性荷電が強いタンパク質ではないか」と考え、DEAE-celluloseカラムにかけて通常のタンパク質が溶出するCl⁻イオン濃度で一度溶出しておいてから、その後さらに高いCl⁻イオン濃度で溶出してみました。すると、CSF-HUの比活性が上昇するとともに総収量が約3倍になり、この方法でCSF-HUとコロニー形成阻害因子を分離できることが分かり精製は一挙に進みました。高度に精製されたCSF-HUは分子量85,000であり、分子量43,000のサブユニットのホモダイマーであり、StanleyらのCSF-1に比べて明らかに大きな分子でした。私はこの結果を1978年に「Blood」誌に報告しました。

コロンビア大学での経験、 米国人の生き方を学ぶ



1978年1月ニューヨークのコロンビア大学癌研究センターに留学しました。私のボスはPaul Marks教授で「フレンド白血病細胞の赤芽球への分化」を研究するように指示しましたが、当時彼は米国大統領科学顧問やファイザー製薬社外重役を兼務しており、研究室にはあまり顔を出さず、実験の実質的面倒を見てくれたのは当時准教授であったArthur Bankでした。彼はとても気さくで、何を聞いてもにこにこしながら、丁寧に教えてくれる親切な人でしたが、ある土曜日の午後、研究室にいたBankに実験に関する質問をすると、とても怖い顔をして「今日はprivateで来ているのだから、質問はweekdayにしてください」と言われました。次の週のweekdayに同じ質問をすると、またにこにこしながら親切に教えてくれました。このBankの態度からアメリカ人がビジネスとプライベートを完全に分けて生活していることを学びました。

M-CSFの発見と 遺伝子クローニング



私は2年間の米国留学を終えて帰国し、1980年1月に自治医科大学血液内科講師となり、次いで同年4月に同大学血液医学研究部門・造血発生講座（当時・三浦恭定教授）の助教授になり、CSF-HUの純化の研究を再開しました。研究を再開した頃、私の頭の中には「*in vitro*でCSF-1とCSF-HUの2つの類似した機能を持つ分子が発見されたが、ヒト血中に存在し、実際に生体内で機能を発揮している分子はStanleyのCSF-1なのか、私のCSF-HUなのか」という疑問がありました。すなわち「もし

CSF-HUがヒト血中に存在しない、*in vitro*だけで機能を発揮する分子であるとすれば、臨床医としてCSF-HUの研究を続けていく意味があるのか？」という疑問でした。そのとき、私に進むべき道を明確に示してくれたのは、東大医科研での教えでした。上代先生は「似たような活性を持った生体高分子が2種類あれば、分子量が大きい方を研究しなさい。分子量の小さい方は大きい方の分解産物である可能性が高いから」と教えて下さいました。この上代先生の教えに従って、私は「分子量が大きいCSF-HUこそヒト血中に存在し、生体内で機能しているコロニー刺激因子である」との揺るぎない信念を持って研究を進めることができました。

私は高度に精製したCSF-HUを用いて*in vitro*の実験を進め、CSF-HUがヒト骨髄細胞からの顆粒球-マクロファージ・コロニー形成を刺激すること、CSF-HUを添加してヒト骨髄細胞を液体培養すると、CSF-HUを添加しないで液体培養した場合に比べて、その培養上清中のコロニー刺激因子活性（colony-stimulating activity, CSA）が2~3倍高くなることなどから、CSF-HUがマクロファージ・コロニー形成を刺激するだけでなく、単球のCSF産生を刺激することによって間接的に顆粒球コロニー形成を刺激する因子であることを発見し1982年に「Blood」誌に報告しました。次いで、私はG-CSF産生腫瘍を移植されたヌードマウスにおいては、脾臓では顆粒球造血が亢進しているのに、骨髄では顆粒球造血がむしろ抑制されていることを発見し1983年に「Blood」誌に、1984年に「Cancer Res」誌に報告しました。

あるとき、三浦先生が人民服を着た中国人を連れてきて「この人の実験の面倒をみなさい」とおっしゃいました。この人はT.S.氏で、中国の文化大革命で7年間モンゴルに追放されていた医師でした。私はCSF-HU標品を渡して、T.S.氏に検量曲線を描いてもらいました。1週間後、T.S.氏が作った検量曲線を見てギョッとしました。原点を通る右上がりの直線上に約100個の点が描かれておりました。日本人なら、少なくとも私なら3~4点の検量曲線を描くところ、T.S.氏は100点の検量曲線を描いたのでした。私はこのT.S.氏の実験の仕方から日本人と中国人ではやり方が随分違うということを学びました。なおT.S.氏は第23回日本臨床血液学会総会（金沢、1981年）において「人羊水中に検出されたコロニー刺激因子と形成コロニーの細胞構成について」と題して発表し、会場で聞いていた三浦先生と私はT.S.氏の見事な発表に大いに喜びました。

私の研究プロジェクトには石坂幸人君、畠清彦君、池田和真君、吉田賀津雄君、鈴木伸也君が順次参加してくれ、寝食をともにして活発に研究しておりました。私達は「Stanleyに負けてなるものか」という強い闘争心を持って研究に励みました。

Stanley らは、1985年にカリフォルニアのCetus社のE. S. Kawasaki らと共同で「CSF-1の遺伝子クローニングに成功した」ことを「Science」誌に報告しました。私達は「ヒト血中に存在するのはCSF-1ではなくCSF-HUである」との強い信念の下に、ますます闘争心を燃やして研究に励みました。池田君が好中球増加症を示す肺がん患者の癌組織をヌードマウスに移植したところ、著しい好中球増加を示したが、その癌組織培養上清は非常に低いCSAしか示さなかったことから、その癌組織は幹細胞に作用する液性因子を産生していることを発見しました(Cancer Res 1985)。畠君が1985年にCSF-HUの完全純化に成功し(J Chromato 1985)、石坂君は1986年純化CSF-HUがヒト末梢血単球からのG-CSF産生を刺激することを発見しました(Exp Hematol 1986)。石坂君は現在、国立国際医療研究センター研究所副所長として活躍しております。

1985年にカリフォルニアのベンチャー企業Cetus社(Emeryville, CA)のP. Ralf博士から、海外からとしては初めての講演依頼を受けました(写真1)。ほどなくしてDNAX Research Institute (Palo Alto, CA)のK. Arai博士からも講演依頼を受け、自分達の研究が世界に認められつつあることを実感し、とても嬉しかったことを覚えています。

私達は1985年にGenetics Institute (Cambridge, MA)のG. G. Wongらと共同でCSF-HUの遺伝子クローニングに着手し(写真2)、1987年にCSF-HUのcDNA(p3A-CSF69)のクローニングに成功し、「Science」誌に発表しました。遺伝子組換えCSF-HUと遺伝子組換えCSF-1を比較すると、CSF-HUのC-末端にはCSF-1には存在しない、少なくとも40アミノ酸からなる配列が存在することが明らかとなりました。CSF-HUの遺伝子クローニング成功を祝して、ボストンのレストランで開催された祝賀会でWongと肩を組んでワインを飲んだ、あの光景は生涯忘れることのできない若い日の素晴らしい思い出となりました。

吉田君は遺伝子組換えCSF-HUはヒト・マクロファージコロニー形成を刺激すること、マクロファージからのG-CSFやGM-CSF産生を刺激すること、ヒト非分画骨髓細胞に作用して共存する単球・マクロファージのG-CSFやGM-CSF産生の促進作用を介して、顆粒球(G-)、顆粒球-単球(GM-)、および単球(M-)コロニーの形成を促進すること、などを明らかにしました(Exp Hematol 1989)。私は「CSF-HUこそヒトM-CSFである」ことを確信し、1987年国際モノカインワークショップ(Hilton Head Island, South Carolina)および1988年第17回国際実験血液学会(ISEH)(Houston, TX)において「CSF-HUをM-CSFと命名する」ことを提案して承認されました(写真3)。その頃、花村卓司君がM-CSFのELISAを開発し、それをを用い



写真1. 1985年Cetus社(Emeryville, CA)で講演のあと、Berkeleyのレストランで、左から2人目が畠清彦君、3人目がP. Ralf博士、4人目が元吉、右端が石坂幸人君



写真2. 1986年Genetics Institute (Cambridge, MA)でセミナーの後、共同研究者らと、左から3人目が元吉



写真3. 1988年第17回国際実験血液学会(ISEH)(Houston, TX)において「CSF-HUをM-CSFと命名する」ことを提唱して承認された



写真 4. 1989 年 Harvard 大学 Dana-Farber Cancer Institute (Boston, MA) でセミナーの後、左から 2 人目が元吉、3 人目が D. Kufe 博士

てヒト血清 M-CSF 値を測定することに成功し、1988 年に「Blood」誌に報告しました。この頃には国内外からの講演依頼がひっきりなしに続き、海外からの講演依頼は 15 回に達しました (写真 4)。

M-CSF を通して見た 生命の神秘



1990 年頃、奈良県立医科大学産科婦人科の斎藤 滋先生 (現・富山大学医学部産科婦人科教授) が自治医大に来て「絨毛細胞分化への M-CSF の作用について共同研究したい」と言いました。私は以前、大学の同級生の産婦人科医から「妊娠すると感染症がなくても白血球が増えるよ」と言われていましたので、斎藤先生と共同研究を始めました。斎藤先生は妊娠すると白血球が増加し、その内訳は単球増加と好中球増加であること、胎盤脱落膜細胞から大量の M-CSF が産生・放出されること、血清 M-CSF 値が増加し、妊娠後期には非妊娠婦人の血清 M-CSF 値の約 2 倍に達し、分娩後は速やかに元のレベルに戻ることに、未熟な胎盤絨毛細胞は M-CSF 存在下に細胞融合しながら成熟した合胞体細胞へと分化することなどを次々と発見しました (BBRC 1991, Int Immunology 1993, Lymphokine Cytokine Res 1993, Growth Factors 1993)。私は造血因子と思っていた M-CSF が妊娠に必須の因子であることを知って驚愕し、生命の神秘に触れた気持ちになりました。

次いで、他の研究施設から大理石病モデル動物である OP マウスでは M-CSF 遺伝子内の 262 番目に 1 塩基挿入が起こり、そ

のためすぐ下流に終止コドンが形成され、機能を持たない短い M-CSF がつくられていること、そして OP マウスにおける排卵数の減少と M-CSF 投与による回復が報告されました。現在これらの成果をもとに、M-CSF は不妊症治療薬として用いられるようになりました。

M-CSF を慢性好中球減少症患者に投与して好中球増加効果をみる臨床試験において、私は M-CSF 投与前後の臨床検査値を比較し、M-CSF 投与を受けた全例で血清コレステロール値が低下していることに気づきました。M-CSF 投与後の総コレステロール値低下率は -9% ~ -34% であり、スタチンの総コレステロール値低下作用に匹敵するほどの大幅な低下であり、1989 年に「Lancet」誌に報告しました。次いで、当時東大第三内科にいた山田信博先生 (前・筑波大学学長) と M-CSF の脂質代謝への影響を調べる共同研究を開始しました。山田先生は M-CSF がコレステロール代謝において逆転送系を刺激すること、および M-CSF が動脈硬化進展を抑制することなど、数々の業績を挙げました (J Biol Chem 1990, 1992, 1992, 1992, Atherosclerosis 1992)。

防衛医大に移動、 診療と研究が大きく発展



私は 1990 年に防衛医科大学校第三内科に助教授として移動し、1998 年に教授となりましたが、大西真由美さん、佐藤 謙君、木村文彦君、池田宇次君、大澤有紀子さんがスタッフとして共に働いてくれました。また、鈴 伸也君、太田 淳君、高木聡君、大月哲也君、水上浩明君、榎島 誠君、脇本直樹君、金谷泰宏君、中村幸嗣君、松村琢也君、山下卓也君、桑田成雄君、向井保雄君、笹沼 (中村) 由香さん、吉田昌功君、金井良晃君、鳥飼宏基君、山本哲生君、小林真一君、小倉和外君、末吉 (小林) 彩香さん、渡邊純一君が順次血液グループに加わり、診療と研究が大きく発展しました (写真 5)。

鈴君が「ヒト血清中に存在するのは CSF-1 分子なのか、CSF-HU 分子なのか」という私の長年の疑問に最終決着を付けてくれました。鈴君がヒト血清および尿を還元 SDS ゲル電気泳動して、CSF-HU と CSF-1 の両方を認識する抗体で免疫染色したところ、健康人血清および尿のいずれにおいても分子量 43,000 のバンドしか検出されませんでした。また、血清 M-CSF 値が高い白血病患者や妊娠婦人の血清や尿を用いて同様の実験を行っても、結果は同じでした。このことから CSF-HUこそヒトの体内でマクロファージ産生を刺激し、マクロファージの機能を亢進するヒト M-CSF 分子であることが明らかとなりました。鈴君はこ



写真 5. 防衛医大第三内科血液グループ (1998 年頃, 防衛医大グラウンドにて撮影)

の重要な発見を 1991 年に「Blood」誌に報告しました。このようにして私達は、米国の Stanley らとの 10 年以上にわたる激的な競争を制して、ヒト M-CSF の発見および遺伝子クローニングを成し遂げました。

鈴君はその後、組織に存在するプロテオグリカン M-CSF を発見し、その構造解析および作用機序を解明し (J Biol Chem 1992, 1992, Blood 1994, J Clin Invest 1994, J Immunol 1997), さらに M-CSF 受容体を介するシグナル伝達機構の解析 (EMBO-J 2000) などの数々の業績を挙げ、現在は熊本大学エイズ学研究センター教授として活躍しております。

大月君は骨芽細胞株細胞 MG-63 が M-CSF およびプロテオグリカン M-CSF を産生していること (Biochim Biophys Acta 1992) や、プロテオグリカン M-CSF が骨表面に発現していること (Calcif Tissue Int 1995) を発見し、太田君は M-CSF 刺激により M-CSF 受容体 (Fms) に Cbl および PI3-kinase の p85 サブユニットが結合することを発見しました (FEBS Letters 2000)。

佐藤君は可溶性 Fas リガンド値が高い劇症型鼻腔原発リンパ腫を発見し 1996 年に「Br J Haematol」誌に報告しましたが、その症例の血清中の可溶性 Fas リガンド値を測定してくれた人は、以前私が東大医科研で共に研究していた長田重一氏でした。長田氏は佐藤君の症例を含めて 1996 年に「Nature Medicine」誌に報告しました。木村君 (現・防衛医大血液内科教授) はプロテオグリカン M-CSF の構造解析 (J Biol Chem 1994) や M-CSF で誘導される新規アポトーシス誘導因子 MAIR (macro-phage-derived apoptosis-inducing RBCC protein) の遺伝子クローニングに成功しました (J Biol Chem 2003)。中村君は

新規マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤 SI-27 がヒト骨髄性白血病細胞にアポトーシスを誘導することを発見し (Leukemia 2001), 桑田君は急性単芽球性白血病において MLL-Gephyrin 融合遺伝子を発見しました (Cancer Res 2001)。池田君はハーバード大の Kufe 博士と共同で新規 triterpenoid CDDO が多発性骨髄腫細胞にアポトーシスを引き起こすこと (Mol Cancer Therapeutics 2004) や CDDO-Im が急性前骨髄球性白血病の PML/RARA 発現を抑制すること (Cell Death Differ 2005) を発見しました。小林君は慢性骨髄性白血病において BCR-ABL が c-Jun の発現を抑制することによって好中球分化を促進することを発見しました (Leukemia 2009)。

M-CSF が治療薬となる、臨床医学者の道



M-CSF の最初の臨床第 1 相試験は CSF-HU の高度精製標品を用いて 1982 年に実施しました。自分が発見した物質を世界で初めて人体に投与するに際し、私は「この物質で多くの人々を救える」という希望に満ちあふれた高揚した気分と、それとは逆に「被験者に事故が起こった場合は自分の将来はなくなる」という悲観的な気分と、2 つの相反する気分が混じった複雑な状態になりました。

被験者は 6 人で、M-CSF 25 万単位投与から開始し、50 万単位投与までは順調でしたが、投与量を 100 万単位まで上げたところで全員が収縮期血圧の低下を示しました。私は緊張のあまり、背中にじっとりと冷や汗をかき、「これ以上被験者の血圧が下がるようなら投与を中止しよう」と思いましたが、幸いなことに、それ以上の血圧低下は起こらず、投与を終了することができました (Jpn J Med 1982)。私は、第 1 相試験を無事終えることができた安堵感から、新薬を発見した先人達も、その新薬を初めて人体に投与したとき、きっと今の自分と同じような気持ちを味わったであろうと想像し、医師として誇らしく思いました。

CSF-HU の *in vitro* 生物活性がヒトでも再現できるからかとするため、抗癌剤投与によって白血球減少症となった患者に CSF-HU を投与したところ、血清中の CSA を増加させることを発見し 1983 年に「Blood」誌に発表しました。

M-CSF 臨床第 3 相試験 (骨髄移植) は大阪府立成人病センターの正岡徹先生と共同で二重盲検比較試験として実施しました。同種骨髄移植 (allo-BMT) を受けた患者を BMT 翌日から 14 日間 M-CSF を投与する群 (M-CSF 群) とプラセボを投与する群 (プラセボ群) に無作為に分け、両群で移植後の好中球数の回復を比較しました。その結果、M-CSF 投与が BMT 後の好中

球数回復を統計的有意に促進することが証明されました。さらに M-CSF 群では移植後 120 日目までの生着生存率が統計的有意に高いことが証明されました。正岡先生はこの研究を 1990 年に「Br J Haematol」誌に発表しました。

1991 年に M-CSF（一般名「ミリモスチム」）は「骨髄移植後の顆粒球数増加促進」および「卵巣癌及び急性骨髄性白血病の化学療法後の顆粒球増加促進」の効能・効果を持った治療薬として認可されました。

M-CSF 臨床第 3 相試験（急性骨髄性白血病）は浜松医大の大野竜三先生と共同で二重盲検比較試験として実施しました。急性骨髄性白血病で完全寛解に達した患者を地固め療法終了後に M-CSF を投与する群（M-CSF 群）とプラセボを投与する群（プラセボ群）に無作為に分け、好中球数と血小板数の回復を比較しました。その結果、M-CSF 群ではプラセボ群と比較して、化学療法後の好中球数の回復が早いこと、血小板数の回復が早いこと、総感染頻度が少ないこと、総感染日数が短いこと、抗生物質静脈内投与日数が短いこと、血小板輸血頻度が少ないこと、それに血小板輸血総量が少ないことが、統計的有意差を持って証明されました。大野先生はこの研究を 1997 年に「J Clin Oncol」誌に掲載しました。正岡先生も大野先生も臨床に対する強い熱意と、臨床データを厳密に解析する科学者としての厳しい目を持つ

ておられる素晴らしい臨床医でした。

ミリモスチムが治療薬として認可されて 16 年後の 2007 年、厚生労働省は社会保険診療報酬支払基金が設置している審査情報提供検討委員会における検討結果「原則として、ミリモスチムを骨髄不全症候群に伴う好中球減少に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める」が妥当適切なものであるとして、「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて（保医発第 0921001 号、平成 19 年 9 月 21 日）」によって公知しました。これによって、原則として、ミリモスチムは再生不良性貧血や骨髄異形成症候群の好中球減少症に対しても投与可能となりました。

木村君は日本骨髄バンクを介して移植された患者のデータを解析し、移植直後から M-CSF を投与された群（54 例）では、投与されなかった群（500 例）と比較して、全身型慢性 GVHD（extensive chronic GVHD）が統計的有意に少ないことを発見し、2012 年に「Bone Marrow Transplant」誌に報告しました。

私が 1977 年に東大医科研から自治医大に移動する際に、上代淑人先生が「よき臨床医学者として大成されんことを望む」という言葉を贈って下さいましたが、私は「よき臨床医学者とはなにか」を自問自答しながら歩んできたのだと思っております。