

<書評>

Fifty Years of Neuromuscular Disorder Research after Discovery of Creatine Kinase as a Diagnostic Marker of Muscular Dystrophy

辻 省次(東京大学医学部教授)

『Fifty Years of Neuromuscular Disorder Research after Discovery of Creatine Kinase as a Diagnostic Marker of Muscular Dystrophy』は、杉田秀夫先生が1959年に進行性筋ジストロフィーの特異的なマーカー血清 creatine kinase (CK) を発見されてから50年目という節目の年に、東京都内で開催された国際シンポジウム(50th Anniversary Symposium. Discovery of Serum Creatine Kinase as a Diagnostic Marker of Muscular Dystrophy. 2009年1月9-10日)を武田伸一氏が監修された報告記である。

この本は二つのパートから構成されている。一つは、杉田先生が綴るCK発見の歴史とわが国の筋肉病学に対するメッセージである。もう一つは、“Sugita Schuleの人々”と呼んでもよいと思われる、日本の筋肉病学を担ってきた現役の研究者たち、およびDr. Bushby, Dr. Kunkel, Dr. Hoffmanら、杉田先生と親交の深い国際的な筋肉病学者の寄稿による珠玉の論文集からなる。

本書の何より魅力的なところは、冒頭に置かれている杉田先生の“Fifty years after discovery of serum CK as a diagnostic marker of muscular dystrophy”である。ここでは、戦後まもない昭和25年に東京大学医学部に入学したときの、1足の靴を手に入れることさえまならなかった学生生活の様子や、昭和29年に医学部卒業後、沖中重雄先生が主宰されていた第三内科への入局に至る経緯の記載から始まっている。CKの発見に至る経緯が、当時の第三内科の診療風景や関係者の姿と共に生き生きと描かれているくだりに、ぐいぐいと引き込まれてしまう。

CK発見の緒は、1957年に『American Journal of Medicine』に掲載された、血清アルドラーゼが筋ジストロフィーで高値を示すという論文に始まる。この論文を読んだ杉田先生は、筋疾患の鑑別診断を進めるうえで重要な示唆を与えるということを直感的に理解したのである。第三内科に入院中の筋萎縮のある患者の血清アルドラーゼを測定してみると、非常に高値であることを発見し、沖中先生の回診の場でプレゼンテーションをしても、先生は最初あまり関心を示さなかった様子も興味深い。第三内科の先輩の桃井宏直先生がたまたま胆石で入院したときに、お見舞いに訪れた薬理学教室の江橋節郎先生を桃井先生から紹介してもらい、早速アルドラーゼの

話になったものの、江橋先生がアルドラーゼは臓器特異性がないのになぜそんなものを測るのか、測るなら筋肉に特異的な creatine phosphokinase (当時はこの呼称が用いられていた)だと即座に言われた。じつに、そこから筋疾患におけるCKの研究が開始されたのだった。

当時は桃井先生も江橋先生も助手で研究費も乏しく、測定に必要な基質(ADP, creatine phosphate)が購入できない。仕方がないので、江橋先生の奥様の文子先生の指導の下、実験動物の筋肉から精製して得られた2gものATPを用いて、ATP, creatineを基質に用いる逆方向の酵素反応でCK活性を測定したのである。

薬理学教室は当時、医学部1号館の地下にあり、杉田先生は日中は病棟勤務、夜は薬理学教室での研究に没頭した日々が生き生きと描かれている。江橋先生は夜型で、江橋夫妻が深夜まで実験している様子も克明に記載されている。時代は15年ほど下るが、筆者は医学生時代に医学部3号館にあった早石修先生の栄養学教室の研究室に入り浸っていた。江橋研は3号館からよく見える位置にあり、いつも午前2時まで電灯が消えないので、こちらも江橋研よりも遅くまで頑張ると言って、明け方近くまで実験をしていた時代が懐かしく思い出される。

CKの異常高値が筋ジストロフィーで発見され、しかもそれが疾患特異性の高い検査結果であることが確認されても、江橋先生はこれを大発見としてなかなか認めてくださらなかったというエピソードも克明に綴られている。当時の筋肉の研究者の視点からは、CKは筋肉に特異的に存在している酵素なので、筋疾患でCKを測定するのは誰でも思いつく当たり前のことである、どこかに先行研究の報告があるに違いないということだった。これを覆すために、図書館でIndex Medicusを何度も何度も検索したことも記載されている。現在ではPubMedのオンライン検索は一瞬のうちに完了できるが、当時はそのような電子化されたシステムはなく、分厚い雑誌を次々に索引を頼りにして検索をするわけで、この作業がいかに大変なものであったかが推察できる。

CKの研究成果は、1959年に『Journal of Biochemistry』のLetters to the Editorのセクションにたった2頁の短報として掲載された。ノーベル賞を受賞したWatson & Crickの『Nature』の論文も、く

しくも同じ 2 頁の論文であるが、世紀の発見を世に伝える論文には相通じるところがある。

この発見は、その年の American Neurological Association の年会に沖中先生が招待され、華々しく発表されたのである(沖中先生のご都合で江橋先生がご講演された)。国内では翌年の 1960 年に博多で開催された日本神経学会総会で発表されたが、聴衆の反応はまったくなく、大変不本意であったことが語られている。それだけ杉田先生の CK の発見は、日本の神経学の世界からは何年も突き抜けてはるか先を歩んでいたのである。

フルペーパーとしての発表は、上記のような理由で江橋先生は断固として拒否していたが、根気よく説得してようやく 1962 年に『Archives of Neurology』に発表された。杉田先生は 1961 年に渡米、ユタ大学で遺伝学の立場から筋ジストロフィーの研究に参加し、女性保因者の CK レベルが幅広く分布することに関して、当時提唱されたばかりの Mary Lyon の X 染色体のランダム不活化をいち早く取り入れ、説明できることを見出している。

この本の後半は、杉田先生と親交の深い国際的な筋肉病学者の寄稿を含む珠玉の論文集からなる。中でも Dr. Kunkel は 1980 年代のジストロフィン発見に至る研究をリードし、ジストロフィン発見に多大な貢献をしたパイオニアであり、Dr. Hoffman は当時、Dr. Kunkel の研究室でポストドクとして活躍した。Dr. Kunkel は pERT87 と呼ばれるジストロフィン遺伝子の断片を世界に先駆けて発見したことで有名であるが、そのこと以上に、この pERT87 を希望する世界中の筋ジストロフィーの研究者(その多くが Dr. Kunkel のライバルであった)に惜しげもなく広く提供したことにより、筋ジストロフィーの研究が飛躍的に発展したことで高く評価されている。当時、疾患遺伝子のクローニングは大部隊を率いるのが通例であったが、ボストンの小児病院の Dr. Kunkel の研究室はこじんまりした研究室でありながら、Dr. Hoffman や Dr. Monaco ら精鋭のポストドク研究者とともにジストロフィン発見を成し遂げたのである。Dr. Kunkel の研究室が小さいことは彼自身の研究に対する信条でもあった。筆者は 1987 年秋にボストンの彼の研究室を訪れ、近くの小さなレストランで Dr. Kunkel, Dr. Hoffman と昼食をとりながら、疾患遺伝子探索のアプローチについて激論を交わしたことが懐かしく思い出される。

pERT87 の発見のルーツは、ボストンに移る前の Johns Hopkins 大学での研究に遡る。彼はそこで Y 染色体に特異的な DNA 断片を取り出す研究に携わっており、phenol emulsion reassociation technique (PERT) と呼ぶ効率のよい溶液中の hybridization の方法を応用していた。その技術を発展させて、ジストロフィン遺伝子を含む巨大欠失を有する患者の DNA と健常者の DNA を変性させた後で、フェノールを含む乳濁液中で再び会合(hybridiza-

tion) させることにより、きわめて効率よく欠失部分の DNA を取り出すことに成功したのだった。当時は、それまでの研究方法では実現が困難だった疾患遺伝子をいかにして発見するかということをそれぞれ独自に考えてチャレンジした時代だったが、Dr. Kunkel の研究室はその点できわめて独創性の高いアプローチをしていた。1980 年代の筋ジストロフィー研究のブレイクスルーを成し遂げた Dr. Kunkel, Dr. Hoffman は、この本では最新の研究成果を報告しており、この分野のトップランナーとして活躍し続けている。

ジストロフィンが発見されたことを契機に、筋ジストロフィーの病態機序の解明が大きく発展した。そこには日本人研究者の貢献が大きく、特に、国立精神・神経センター神経研究所の研究者の存在は大きいだろう。杉田先生の論文ではこの時期のことはあまり触れられていないが、神経研究所長さらには国立精神・神経センター総長として、神経研究所を世界的に見ても屈指の筋肉病研究のメッカに育てあげたのも杉田先生のお力である。

杉田先生の論文の後半では、1965 年に沖中先生が三好和夫先生(三好型筋ジストロフィーの発見者)、江橋先生、豊倉康夫先生らと共同して厚生省の筋ジストロフィーの研究班を立ち上げた様子が記述されている。この研究班の活動には日本筋ジストロフィー協会も大きく貢献している。協会の立ち上げに尽力された初代理事長の河端二男氏が、1988 年の杉田先生、荒畑喜一先生によるジストロフィンの細胞内局在の発見のときの言葉を紹介されている。その言葉は、「病気の研究の成果は治療法として結実してこそ意義がある。患者、家族はその結実を切望している」というものであった。河端二男氏の遺志を引き継ぎ、理事長として協会の発展に貢献してこられた奥様の静子氏が、二男氏の「治療法が発見されるまでは、自分は死ねない」という言葉を紹介しておられるが、治療法の確立は誰もが願うところである。杉田先生は “a treatment will be found very soon, but it is still a difficult task, so I hope that researchers of today can make a breakthrough” と結んでいる。実際、アンチセンスオリゴヌクレオチドやエクソスキッピングなどを用いる方法は臨床応用の実現性が高いという点で期待されているが、杉田先生のメッセージは、筋肉病学だけでなく広く医学に携わる人達に、困難にこそ立ち向かえと激励しているのである。当時の第三内科の診療の場で、回診の場で語られた先達の熱い思いが、まさに “From bedside to bench to bedside” の姿である。筋肉病学に限らず、医学を志す人達にぜひ広く読んでいただきたいと思う。

・B5 頁 142 2011 年
・定価 5,250 円
・医学書院出版サービス刊