



よき出会いに恵まれた半生

富田 靖*

はじめに

大学を63歳で定年退職してから、仙台市の北隣にある富谷市の自宅近くの複数科診療所に勤務して早8年経つ。その院長が大学のテニス部の先輩であったので、院長に頼み込んで皮膚科を新設してもらい勤めることができた。診療時間は月～土曜日の8：30～12：00、14：00～18：00(水・土曜は午前のみ)。毎週木曜日14：00～15：00は予約手術を2件ほど入れて、粉瘤・ほくろ・小腫瘍などの治療を行っている。勤務中に業務用の大型缶切で腕を切ったとか、学校の工作の時間に指を切ったとか、転倒による膝の剥離創とか、熱傷の患者など頻繁に飛び込んで来る。小外傷も対応することが知られてきたせいか、年々外傷の飛び込み患者が増えてきている。診療所は仙台市のベッドタウンである新興団地に囲まれているせいか、若い夫婦が多く、患者も半数は中学生以下の子ども、1/4は定年退職後の高齢者で占められている。新生児や高齢者へのスキンケアや、日常生活での注意など皮膚科のホームドクターの役割もしており、また富谷市での常勤皮膚科専門医は私だけということもあり、かなり地域医療に貢献していると自負している。長年苦しんできた皮膚病を短期間で治したときの患者の驚きと喜びに接すると、内心「どうだ」とばかりにほくそ笑んでいる。大

学以外勤務したことがなかったが、退職後このような臨床の最前線で充実した毎日が送れるのも、皮膚科という診療科ならではのことと思う。

このたび「私の歩んだ道」の執筆を依頼されたので、現在の退職後の快い毎日に至るまでをまとめてみた。

1. 皮膚科入局まで

1946年(昭和21年)荒川の上流にある山々に囲まれた盆地、埼玉県秩父市に生まれた。小学生のころまでは、まだ戦後間もなくの、テレビも普及していない時代で、近所の友達と日が暮れるまで外で遊び、小学唱歌の「ウサギ追いしかの山、小鮎釣りしかの川」のような毎日を過ごしていた。その遊び仲間にな年上であったが故・佐藤章さん(前福島県立医科大学産婦人科教授、大野病院事件で奔走し裁判を勝利に導いた)がいた。親分肌の彼が東北大学医学部に入学したことから、彼を追うようにして私も東北大学に入学した。当時は医者になるというよりも、漠然と研究者になって、何か一つのことに打ち込む生活に憧れていた。

大学では章さんの薦めで全学のテニス同好会と医学部テニス部に属し、学生生活のかなりの部分がテニスに費やされた。当時グローバルに怒れる若者の時代で、米国ではベトナム反戦運動が、フランスでは5月革命がおこっていた。日本ではインターン制度廃止運動に端を発した東大医学部の紛争が東大安田講堂の攻防を頂点と

*Tomita, Yasushi(名古屋大学名誉教授)
コミュニティクリニック上桜木(〒981-3328 富谷市上桜木
2-3-4)

し、その後全国的に大学紛争が拡散していった。学生にとってざわついた時代だった。当時の医師国家試験はよほど出来が悪くないかぎり不合格になることはなかったことや、50年前の修得すべき医学知識量はおそらく現在の1割にも満たなかったであろうことなどから、医学生は一般にのんびりしていて、医師になってから本当の勉強が始まるという意識であった。ご多分にもれず私ものんびりと楽しい学生生活を過ごした。その反動なのか、卒業時、かねてから抱いていた研究者志向が刺激され、本格的に学問に触れたい、何か研究に打ち込んでみたいという欲求が大きくなった。そこで臨床には進まず、医化学専攻の大学院生になった。指導教授の菊地吾郎教授(日本医科大学出身で東北大学定年退官後、母校の学長を務め、学士院賞も受賞された)は、当時東北大学在任20年のうちのちょうど折り返し時点に当たり、まさに脂の乗りきった時期で、私は教授から極めて厳しい指導を受けた。論理的な考え方、きちんとした実験を行う習慣、緻密なデータの解釈など研究者のバックボーンたるものを徹底的に叩き込まれた。

大学院終了後は皮膚科に入局した。皮膚科の清寺眞教授は私が大学5年の秋に東京医科歯科大学から転任してきたので、就任5年は経っていた。その間皮膚科から毎年日本生化学会にチロジナーゼ関連の演題を発表されたので、皮膚科なら大学院で身に付けたものが活かせるのではないのかと考えた。菊地教授は「ここで学位を取ったのだから、臨床に行っても変な仕事をするんじゃない。10年に一つでよいから残る仕事をしなさい」と諭して送り出してくれた。

2. 清寺教室にて

清寺教授は、「皮膚科学の進歩発展のために、研究を行い新知見を加える必要があり、ただ臨床だけしては過去の遺産を食いつぶすだけ」と説き、教室員に勉強し、そして研究することを強く求めていた。毎週月曜日の午後1時～6時過ぎまで病棟教授回診、症例検討、患者写真の全供覧、生検組織の検討、論文抄読が行われ



著者近影

たが、ここまではどの教室でもやられているであろう。そのほかに、毎週水曜日診療開始前の1時間は生化学分野の、木曜日は同様に電顕分野の英文論文の抄読会が行われていた。抄読は10人足らずの講師以下の若手医局員のうち毎回2名が持ち回りで担当するものだった。そこには清寺教授も必ず出席し、質問やコメント、論文著者の解説を加えていた。当時欧米から遅れていた日本の研究皮膚科のレベルの底上げをしようと先生なりに努力されたのだと思う。ある医局員が忙しくて研究まで十分時間が取れないとぼやいたら、教授は烈火のごとく怒り、「午前中は診療をし、午後は実験、夜は論文書きすればできるじゃないか」と叱った。当時は高度成長経済の真っただ中、“Japan as No.1”などともてはやされ、世の男性は家庭を顧みず猛烈に働き続けているのが当たり前の時代であったし、それが当たり前に要求された。教授自身も誰よりも早く朝6時ごろには出勤し、夜12時ないし夜半の1時に帰宅するという毎日であった。

当時教授は1959年のメラノソーム発見の際に提出したメラノソーム形成に関する仮説の実証、チロジナーゼ酵素の不活性化機構の解明、教授が見出した黒色腫の増殖抑制因子の研究を、薬学出身の2名の女性研究員を使って行っていた。私は教授から「しばらくは俺の仕事を手伝え」といわれて、教授とこの2人の研究員の間に入るポジションで研究に加わった。当時すでに色素関係の研究は斜陽であり、角化の研究が全盛、

皮膚免疫研究は始まったばかりであった。

臨床面では“メラノーマ係”として悪性黒色腫患者の治療とデータ収集を数年間命じられた。教授は当時、結節型、表面拡大型、悪性黒子型の3型しかなかった黒色腫の病型に新たに4つ目の病型として掌蹠・爪下・粘膜型(後に欧米からacral typeとされた)を提案し、その確立のために黒色腫を担当する“メラノーマ係”を置きデータを収集させた。“メラノーマ係”は初診のメラノーマ患者の診察から、入院・手術、術後の化学療法、その後のフォロー、終末期の看取りまで一貫して一人で担当するものだった。私の前任の“メラノーマ係”故加藤泰三先生が留学したため、係は私に回ってきたのだった。当時清寺教授は東京大学の久木田教授、金沢大学の福代教授、埼玉医科大学の池田教授、がんセンターの石原部長らとともに厚生省のメラノーマ班会議を組織していて、DTIC(ダカルバジン)の保険薬申請のための治験やBCGカプセル内服による免疫療法の治験を行っていた。毎年2回開催された会議では教授が東北大学のデータや提案していた掌蹠・爪下・粘膜型黒色腫のデータを発表していたが、その準備はすべて“メラノーマ係”が行っていた。当時はまだセンチネルリンパ節生検は知られておらず、また最近の黒色腫免疫療法の大進歩と異なり、切って切って切りまくる「黒色腫治療の暗黒時代」であった。年間10~15名の初診患者が受診したので、米国留学までの数年間“メラノーマ係”として働き、身心ともに燃え尽きた。今になって思えば、そのときの多数の手術経験があったからこそ、今こなしている小手術が楽しいのであろう。

3. 留学したNIHにて

清寺教授は医局員全員を卒年順に海外留学させていた。私は1982~84年に米国NIHのNCI(National Cancer Institute)皮膚科部門のHearingの研究室に留学した。部門長は有名なKatz博士で、当時同じ部門に飯島正文先生[後に昭和大学教授、日本皮膚科学会(以下、日皮会)理事長]、大塚藤男先生(後に筑波大学教授)、島田眞路先

生(後に山梨大学教授、日皮会理事長)が、また部門は異なるが九州大学の中山樹一郎先生(後に福岡大学教授)がおり、ずいぶんお世話になった。渡米して1カ月半後に清寺教授は5~6年前から患っていた原発性胆汁性肝硬変で亡くなった。享年57歳、定年退職まで6年を残していた。

Hearingの研究室ではチロジナーゼに対する単クロン性抗体を作成することにした。初めはチロジナーゼ遺伝子のクロニングを提案したが、すでにクロニングを開始しているという欧米の数カ所の研究室の名前を挙げ「流行を追うのは嫌だ」といって彼は反対した。数カ所の研究室でクロニングが成功しない理由は、当時のテクニックとしてチロジナーゼのmRNAを得るためには抗チロジナーゼ抗体が必要であったのだが、誰もよい抗体を持っていなかったことによる。そこで抗チロジナーゼ単クロン性抗体を作成して、日本に持ち帰れば、それを使って遺伝子クロニングや他のさまざまな実験に使えると計算した。目的とする抗体を産生するハイブリドーマの作成は難渋し、成功したのは帰国数カ月前であった。

留学中に、スロン・ケタリング癌研究所のEisingerがそれまで不可能であったヒト色素細胞を培養する方法を発表した。これで世界中のメラニン研究が一気に息を吹き返すと思い、実験の合間をみつけてマウスの色素細胞を使って培養の練習もした。私より1歳年長のHearingは、私の研究進行状況をきちんと把握するだけで、ほとんど自由にやらせてくれた。

4. 田上教室にて

2年間の留学から東北大学皮膚科に戻って驚いたことは、清寺教授の後任の田上八朗教授が就任して1年しか経っていないのに清寺色は残っておらず、医局研究室は田上体制でよく進んでいたことだった。清寺色そのものの私は、浦島太郎感覚で極めて居心地の悪い状態であった。研究テーマを変えようかという考えも頭をよぎったが、留学までして7年間やってきた研究の継続のほうが勝算ありと判断した。とにかく

成果を出せば田上教授も教室に置いてくれるだろうからと、診療が終わってから寝るまで、さらには寝る時間も惜しんで実験研究に没頭した。

そうこうするうち1986年、スイスのパーゼルにいた菊地医化学教室の後輩である柴原茂樹博士(後に東北大学教授)と進めていた共同研究で、私がNIHで作成した抗チロジナーゼ単クローン性抗体を用いてのマウスチロジナーゼcDNAのクロニングが成功した。間もなくこれがマウスb遺伝子座の蛋白であることが判明した。この蛋白はチロジナーゼに極めて類似したためtyrosinase-related protein 1 (TRP1)と命名された(このTRP1は1994年になって、Hearing研究室によってチロジナーゼ反応の下流で働く酵素と判明し、DHICAoxidaseと命名されたが、その機能はいまだ十分に解明されていない)。TRP1 cDNAをクロニングしてしまった理由は、私が作成した抗体が実はTRP1に対するものであったのだ。なぜTRP1に対する抗体が取れたかの原因もすぐにわかったが、記すと長くなるので省く(ところでこのTRP1の欠損で眼皮膚白皮症3型が発症することがさらにその後知られた)。

その後改めて日本人のチロジナーゼcDNAをクロニングし、その正確な塩基配列を使って、1989年に世界に先駆けて眼皮膚白皮症がチロジナーゼ遺伝子変異により発症することを明らかにした。当時あらゆる遺伝性疾患の中で遺伝子変異まで解明された疾患数はわずか30前後のはずで、かなり先端をゆく成果であった。もちろん皮膚科分野の疾患で遺伝子変異を明らかにした成果は、これが初めてである。この論文で私は日皮会皆見賞を受賞した。その後日本中の白皮症患者の血液を収集し、遺伝子検索を進め、新規のチロジナーゼ遺伝子変異を次々と解明し、白皮症の遺伝子病型分類の基礎を築いた。その分類でチロジナーゼ欠損による白皮症がまず1型と分類された。

この研究と並行して行っていたのがヒト色素細胞培養の実験であった。Eisingerは乳児の割礼で出た包皮を使って色素細胞を得ていたが、それが日本では入手しにくいので、苦し紛れに

成人の吸引水蓋から色素細胞を得ることを考え出した。この培養系を使った実験で少なからずの数の論文を出したが、数年後に培養細胞が市販されるようになり、それを用いた研究が一斉に始まり、こちらの人手も足りないこともあり培養実験は止めた。

田上教授が私を医局に置いてくれたこと、そして研究費を自由にに使わせてくれたお陰で、私の研究は大いに進展した。田上教授の在任中は研究費を集めるのがたいへんだったと、退職後の田上教授自身から聞かされたが、当時そんなこととはつゆ知らず使わせていただいたことを、今でも感謝している。

5. 秋田大学にて

1993年9月秋田大学の教授に就任した。就任時、秋田大学皮膚科の講師以上のベテラン医師は前任の高橋伸也教授の計らいで皆市中病院に赴任して誰も残っていなかった。残った医局員はすべて若手医師であったが、前任の教授や助教授の教育がしっかりしていたためか皆ベテラン並みの実力があり、診療面で困ることはなかった。しかしさすがに講義を任せることはできなかった。毎週1回100分の講義が1年間続くというものを一人でこなした。秋田大学医学部は新設の際に文部省に、長時間の講義カリキュラムを組んで申請したそうで、それがそのまま続いていたのだ。東北大学では講師だったので学生講義はほとんどしていなかった。講義用のスライドもほとんど持っていなかった。初めの1年間は毎週の講義の準備に追われた。100分講義が終わると教授室で1時間くらいいつも倒れていた。魅力ある講義をして皮膚科入局者を増やそうという魂胆で、講義には全精力を費やした。そのためと思いたいのだが、私が着任後の皮膚科入局者は年平均2.5人と当時としては多かった。当時秋田大学医学部卒業生はほとんどが県外に去り、10名くらいしか秋田大学に残らず、それを各科で取りあうという状況で、1人でも入局すればよいほうであったのだ。

秋田に赴任して間もないころ、遺伝性対側性

色素異常症(DSH)の患者が受診した。治療どころか発症機序すら解明されていないことを知ると患者は「家族代々この病気で悩まされてきた。何もわかっていないのなら何でも協力するから、せめて研究くらいして欲しい」と切実に訴えてきた。色素疾患の研究者である私としては、患者から「何でも協力するから」と言われて無下に断るわけにもいかず、数カ月の熟慮の末、DSHの病因遺伝子の解明の研究を始めることにした。当時はヒトゲノムが明らかでなく、まったく手がかりのない病因遺伝子の解明には患者家系の何十人かの血液を使って連鎖解析により病因遺伝子の座位決め、その後 gene walking などにより変異遺伝子を決めるしかなかった。「解明まで10年くらいかかるかな、秋田でじっくりlife workとして挑むのも悪くないか」という気持ちだった。そこでPh.D.の宮村佳典君と大学院生の河野通浩君にこの研究を担当してもらった。その後のこの研究のたいへんさを記すときりがないので書かない。

助教授なしで3年やってきたが、大学や病院の管理・運営の仕事が年々増してきたので、教室運営の負担軽減のためにも助教授が必要となってきた。そこで自治医科大学の講師をしていた旧知の出光俊郎君に助教授をお願いした。ところが彼が秋田大学に赴任して6カ月後の1997年10月に思いがけず私が名古屋大学に移ることになった。その1年前に出光君に助教授就任の話を持って行ったときには、私が名古屋大学に移るだろうとは夢にも思っていなかった。彼にはたいへんな迷惑をかけることになり申し訳なかった。しかし現在彼は自治医科大学教授として大活躍しているので、「結果よければすべてよし」と思って許してもらいたい。

6. 名古屋大学にて

秋田大学には4年1カ月在職した。皮膚科医局は完全に私の思い通りに活動できる状態になり、医局に関して何も不満はなかった。ただ小さな大学のため、教授数が少ないので教授一人当たりに対する大学や医学部そして病院の管理・運

営の負担が大きく、やがてはそれらの仕事に追われ教室の仕事はまったくできなくなるのではという不安に駆られた。一方、名古屋大学は教授数も多いし、生え抜きの教授でなければ管理運営の仕事が回ってこないだろうと期待できた。また当時の名古屋大学皮膚科は旧七帝大の一つでありながら、その中で長年activityが最低であった。旧帝大だからスタッフや設備はそれなりに充実しているはず、それが活かされていないのは日本の皮膚科の損失だ、それはなんとかしなければならないと本気で思っていた。当時、研究皮膚科学会の理事になり、欧米に負けない日本の研究皮膚科の発展を考える立場にいた。「火中の栗を拾う」覚悟の赴任であった。幸いにも宮村君、河野君も一緒に移ることができ、研究の継続ができた。そこは在所帯で入局者も毎年8~10名で、古株やベテラン医師で溢れ、戦前からの伝統もあり勝手が違い、関連病院も多く、その50名以上の皮膚科医の人事を操っているという、秋田大学とは異なり私一人ではとても制御できない医局であった。就任して間もなく大学は大学院大学になり、そして国立大学から法人化へと、それこそ百年に一度といわれた大学改革が進んだ。講座制はなくなり、学長、研究科長(以前の学部長)、病院長の権限が強まり、教授の権限は縮小し、教授も含めて終身雇用制から任期制になった。上からの評価制度も取り入れられ、発表論文、取得特許、マスコミ発表などの成果を毎年報告するなど、法人化前と比べて居心地が悪くなった。

大学院大学になって皮膚科大学院生も増え、これら大学院生にしろ医局員にしろ私一人では面倒を見切れないので、本人の研究希望に応じて好きなように研究テーマを選ばせた。基礎教室を希望する院生は基礎の教授に、皮膚科の2名の准教授のいずれかの研究グループを希望する院生はそれぞれ准教授に指導を任せた。直接私が研究指導できない代わりに、研究環境を整えることに私は専念した。環境がよければ、伸びる人は放っておいても伸びるものと考えていた。私のできるよい環境の保持とは、具体的に

は研究費を集めること、そして診療や研究に関係ない仕事、つまり雑用や事務処理もすべて私と秘書でこなすことであった。海外あるいは国内留学を希望する者には希望に沿うように計らった。本人の可能性や将来を潰すことだけは避けた。私の退職後、山形大学の鈴木民夫教授、愛知医科大学の渡辺大輔教授、藤田保健衛生大学の杉浦一充教授が大活躍しているのをみると、指導らしいことはできなかったが潰れないように道筋だけでもつけてあげられてよかったと思っている。

私の研究に関しては、鈴木民夫君が留学から帰国し、研究に加わってから飛躍的に進展した。チロジナーゼ遺伝子に変異のない白皮症患者の血液が50例ほど残っていたが、そのうちのかなりが2型(P遺伝子変異)、4型(*SLC45A2/MATP* 遺伝子変異)であることを明らかにした。とくに4型は当時白人ではほとんど報告がないのに比べ、日本人では白皮症の1/4の患者がこれに相当し、日本人患者においては1型(チロジナーゼ遺伝子変異)に次ぐメジャーな病型であることが判明した。この論文で鈴木君は日皮会皆見賞を受賞した。

秋田で研究開始してから8年後の2003年に遺伝性対側性色素異常症(以下、DSH)の病因遺伝子*ADRI*がついに解明された。その後収集した遺伝子を検討した結果、*ADRI*の変異部位によっては発達障害や神経症状を呈することが明らかになった(これは病型として今ではAicardi-Goutieres症候群1型に属するようである)。またDSHとの異同が問題になっていた網状肢端色素沈着症(以下、APR)の*ADRI*遺伝子には変異がないことを確認し、遺伝子上も両疾患は異なることを示した。この研究の延長になるのだが、私の退職後、河野君がAPRの病因遺伝子として*ADAM10*を発見し、日皮会皆見賞を受賞した。

私の在職中の名古屋大学は63歳定年であったので、在任12年半で退職した。教授職としては長いほうではないのだが、生きていくのに必要な時間以外はすべて仕事に費やす生活をしてきたので身心ともに限界にきていた。教授会の退

職祝賀会での挨拶では「名古屋では3食、寝る、通勤の時間以外はすべて皮膚科のために働いた。やり尽くしたのもう十分、もう1年やれといわれたら断る」と、最後の教授会の退任挨拶では「やるだけやったので皮膚科の今以上の発展を期待するなら、私より優秀な人を教授に選んでくれ」と見得を切った。退職後は体が軽くなりふわふわと浮くような感覚を味わっている。以前はいかにストレスが多かったのか、それから解放されたためなのだろう。

おわりに

本稿のように研究のことばかり書くから、研究しかやっていなかったのだろうとよく思われる。中には研究しかやっていなかったのだから臨床はできないのだろうと思っているらしく、「はじめに」に記したように現在楽しく一人で診療をしていることを話すと驚く人も少なくない。

研究しかやってなかったのは留学のNIHにいたときだけで、それ以外は圧倒的に患者をみる診療時間の方が多かった。清寺教授が言われたように「午前中は患者をみて、午後は実験して…」は無理で、「午前中は患者をみて、午後は患者に追われて」の毎日で、夕方から実験研究を始めるのが普通だった。実際、臨床をやりながら一人で研究を推進するのは不可能で、絶えず共同研究者の確保に努力した。一緒にやってくれる人がいない時期は、パートの実験助手を雇ったこともあった。

長い間共同研究してきた柴原茂樹前東北大学教授、そして田上教室では資生堂研究所から派遣された前田憲寿氏(現東京工科大学教授)、ポーラ研究所から派遣された柴田孝史氏、田上教室時代から秋田大学までの故松永純君、秋田大学技官の嶽石美和子さん、秋田大学から名古屋大学までの宮村佳典君・河野通浩君、当時大学院生の中村えり子君、名古屋大学での鈴木民夫 現山形大学教授、当時大学院生の伊藤史郎君・稲垣克彦君・鈴木教之君、当時実験助手の菅沼睦さんなどの共同研究者にこの場を借りて深謝したい。