



感動と驚きに導かれて

藤本 亘*

I. 序章

肺結核、脊椎カリエスを患ったが奇跡的に回復していた父と、原爆投下の直前に広島から尾道の対岸にある向島に戻っていた母が出会って結婚し、私が生まれた。フェリーボート、国鉄(JR)、自転車を乗り継いで通った福山の高校でバスケットボール部に入り、ランニング、腕立て伏せ、腹筋、懸垂などを毎日やったことでなんとか人並みの体力を身につけることができた。高校卒業時には工学部建築学科を第一志望としていたが、浪人中、下宿していた京都府立医科大学の学生さんから医学部進学を勧められ、信州大学医学部に入学した。

その当時はまだベトナム戦争は終結しておらず、反戦平和運動は続いていたし、国内では成田空港建設に反対する三里塚闘争が行われ、同級生の中にも三里塚に行く者がいた。社会や世界の動きについて、態度を決められない自分が未熟者に思えた。オートバイで一人旅をし、友人とテニスをし、山に登ったりしながら、古書店に通い、手当たり次第に濫読をする日々が続いていたとき、加藤周一の『羊の歌』(岩波新書)に出会った。そこには医学生であった加藤氏が、戦時下から戦後にかけて、どのように考え、生き、現在の信条をもつに至ったのかが明晰な文で綴られており、長い間、私の枕頭の書であった。ある

日、朝日新聞の学芸欄に連載されていた加藤氏によるエッセイ「言葉と人間」に、「方法の問題または『皮膚科学講義』の事」が掲載されており、詩人で美術史・切支丹研究家でもあった木下杢太郎とは東京大学皮膚科学教授の太田正雄先生であることを初めて知った。

卒業当初は実家に近い、広島大学の外科学教室に入局した。先輩の先生と一緒に毎日当直し、救急患者の対応をみて学び、ベテランの看護師さんに教わりながら毎朝入院患者の採血を行い、血液ガスのための動脈血採血も習得した。しかし、入局後まもなく教室にある事件が持ち上がり、12人の新入局者のうち、私を含む6人が半年で辞めることを決めた。身内や親戚には医者はいなかったので誰に相談するでもなく、そのときに、加藤氏が紹介していた木下杢太郎のことを想った。岡山大学皮膚科学教室に入局の相談に行き、医局長をされていた高岩堯先生の「皮膚科は手術ができるだけでなく、多彩な疾患があり解決しなければならないことも多いので面白いですよ」の一言で入局を決めた。

II. 岡山大学医学部皮膚科医員(研修医)

最初に受け持ったDarier病の患者が、abrasion(皮膚剥削術)で治療されることに驚いた。エトレチナートの治験が始まる前のことである。病棟では、皮膚外科手術の患者と膠原病の患者が途切れることはなく、乾癬に対する光線療法、円形脱毛症に対する2,4-ジニトロクロロベンゼン

*Fujimoto, Wataru

ふじもと皮ふ科医院

(〒700-0944 岡山市南区泉田5-10-18)

(DNCB)療法など、多彩な疾患、治療法を知るにつれ、皮膚科診療に対する興味が深まってきた。Leverの教本を片手に、病理所見を色鉛筆で入院カルテにスケッチするのは楽しい作業だった。処置医のころ、顔面に基底細胞癌(BCC)が多発する少女をみて驚愕し色素乾皮症(XP)という手ごわい疾患があることを知った。太田正雄教授がガリ版で学生に配布したとされる『皮膚科学講義』をどうしても入手したくなり、高岩先生にお願いし東京大学にコピーを依頼して総論(の一部?)と各論(上・中・下巻)を入手し、コピーをとって製本した。助教授であった荒田次郎先生は入局して間もなく、高知医科大学に教授となって転出された。やがて全身性エリテマトーデス(SLE)や皮膚筋炎、天疱瘡の患者を受け持つようになり、治療が困難なことがわかってきた。入局1年後の症例検討会で、受け持っていた水疱性類天疱瘡の若い女性の症例について海外の文献を集めて読み込み、新たに購入した電動タイプライターと手書きで約40ページの原稿をつくり「難治性Bullous pemphigoidについて」と題し、発表した。たまたま、何かの学会に合わせてNIHのKatz教授が植木宏明教授のお招きで川崎医科大学にいられていたとき、初めて英語でこの症例の報告を行った。

Ⅲ. 広島市民病院

1981年6月から出向した広島市民病院では、午後2時すぎまで外来をやって昼食をとり、病棟処置をする日々を2年続けた。外来では隣に形成外科があり、共用する休憩室では形成外科部長の心石隆敏先生がいつもジョークを連発していて笑いが絶えなかった。皮膚科でみた患者でも心石先生が術者であったことが多く、皮弁の作成法、眼瞼周囲の腫瘍の切除法などを教わり、皮膚外科に興味をもち形成外科学会にも入会した。市民病院では多くのcommon diseasesを経験しただけでなく、腋窩Paget病、弾力線維性仮性黄色腫、悪性線維性組織球腫(MFH)などまれな疾患を岡山地方会、広島市皮膚泌尿器科医会などで発表し、症例報告を作成するようになった。ブ



著者近影

ルースライドが普及し始めたころであった。

Ⅳ. 皮膚科学教室(助手)、岡山大学癌源生化学教室

1983年6月に大学に戻り、荒川謙三先生の下で皮膚外科手術を行う機会が増え、手術に対する自信をもてるようになった。暗室でみた晩発性皮膚ポルフィリン症の患者尿中の珊瑚色蛍光は印象的で、成書に従いポルフィリンを抽出できたのは嬉しかった。スライド培養で青く染まる *Microsporum canis* の大分生子をみてその形の美しさに感動した。腕に難治性潰瘍を生じた小児の主治医となり、生検を繰り返したのち非結核性抗酸菌を検出したが、PCRによる菌の同定ができないところでブルーリ潰瘍の診断を確定できなかった。壊死性遊走性紅斑からグルカゴノーマを発見できたときはデルマドロームの重要性を強く認識させられた。重症薬疹やアレルギー、接触皮膚炎にも興味を抱き、「抗原研究会」(日本皮膚免疫アレルギー学会の前身)で発表するとフロアからの鋭い質疑にたじたとした。RASTが登場する前で、患者血清の特異IgEを調べるためエビ、タコ、イカなどの抽出液をdiscに固層化したこともあった。外勤先の病院で全身白癬の患者をみて、県北の真庭郡新庄村の牛舎まで感染源と思われる牛をみに行ったこともあった。皮膚脈管膠原病研究会に出席すると診断から治療に至るまで、喧々囂々の討論がなされ、専門家でも意見が微妙に分かれることを知っ

た。一方、重篤な水疱症患者の主治医になることも多く、蛍光抗体の担当になり、毎日のようにBright社のクリオスタットで凍結切片をつくりFITC標識抗体で染めて鏡検していた。このころから水疱症研究会に出席し、同好の士を知るようになった。自己免疫性水疱症の自己抗原の局在を免疫電顕でみたとする報告は出始めていたが、抗原が何であるのかは解明されていなかった。岡山大学医学部癌源生化学教室(小田琢三教授)が電顕講習会を開く、との掲示をみつけたので野原教授に許可を得て1週間の講習会に参加し、電顕標本の固定、包埋、ガラスナイフ作成、超薄切片作成、など基本の手技に加えてペロオキシダーゼ法による免疫電顕を学ぶことができた。1986年、Stanleyにより水疱性類天疱瘡抗原が230kDaタンパクであるとの報告があり、Western blot法の手法を学びたくなり、午前中は皮膚科の診療、午後に癌源生化学教室に通って、蛋白抽出法、ポリアクリルアミドゲル作成、SDS-PAGE、ブロッティング、メンブレインの抗体とのincubation、発色など一連の手技を学んだ。しかし、Western blotのための表皮基底膜部蛋白の抽出は簡単ではなく、さまざまな界面活性剤をさまざまな濃度で使ったが結果はばらつき、Stanleyが示したようなone bandを見出すことはできなかった。1987年、初めて参加したベルリンでの世界皮膚科学会では、Diazらによる類天疱瘡抗原がheterogeneousであるとの報告に、親近感をもった。初夏の空は青く澄んでいたが東西ベルリンを隔てる壁はまだ壊されておらず、東ベルリンにはセピア色の街並が広がっていた。

V. 岡山大学歯学部生化学教室

1988年、野原 望教授のご退任に伴い、高知医科大学から荒田次郎先生が教授として戻ってこられた。私は皮膚細菌感染症の研究グループには入らなかったが、そのころアトピー性皮膚炎に合併した非結核性抗酸菌感染症の患者について文献を集め、専門家と連絡をとり、菌の同定や薬剤感受性などを調べたりしていた。遺伝子の勉強をしなければならないと感じていたとき、

歯学部生化学教室が「組み換えDNA講習会」を開催するとの張り紙を見つけ、荒田教授に許可を得て、1週間、午後の講習会に参加したことが大きな転機となった。学ぶことができたのはDNAの抽出法、制限酵素による切断、アガロースゲル電気泳動、など基本的事項ではなかった。講習会の休憩時間に野地澄晴先生(現・徳島大学学長)が提示されたのは、マウスの皮膚でレチノイン酸受容体(retinoic acid receptor : RAR) RNAの発現パターンを*in situ* hybridization (ISH) でみたものだった。RARについて質問に行ったところ、野地先生から「一緒に人の皮膚での発現を調べてみませんか」とのお言葉をいただき、かねてから関心をもっていた分子生物学的研究を始めることになった。やってみると蛋白よりもDNAのほうが安定していて扱いやすく、DNAサブクロニングをはじめ CsClによるRNAの抽出、Northern blotなど、一連の作業が「遺伝子工学」と呼ばれる理由もわかった。PCRはまだ機器が導入されたばかりであった。ヒト正常皮膚でのmRNA発現をみるため、皮膚腫瘍の摘出術があるたびに余剰の皮膚を3 mmパンチでとり、RNAが失活しないよう固定、洗浄、脱水、包埋、など病理の工程で細心の注意を払い、ついで、切片の作成、³⁵S UTP標識RNA probeの作成、hybridization、洗浄、オートラジオグラフィーなどは歯学部RI実験室で行った。外来診察、病棟医長の業務の合間しか実験できない状態で、帰宅が深夜に及ぶことも少なくなかったが、1990年、37歳にしてやっと学位をとることができた。太平洋皮膚科学会で結果を発表したときの座長はJefferson 大学のUitto教授であった。

VI. National Institute of Environmental Health Sciences(NIEHS)

レチノイン酸(RA)関連の論文を読んでいたとき、RAが光老化皮膚のシワを改善させる効果があるとの報告に興味をもち、ヘアレスマウスにUVBを照射し、RAを塗布するものとしないうちで差がでないかを調べようとした。しかし、UVBの照射条件が光老化を誘導するよりも強すぎた

ため照射したマウスには乳頭腫が多発し、光老化どころではない紫外線の怖さを知るに至った。

野地先生の推薦を受け、1991年10月から米国ノースカロライナ州にあるNIEHSのJetten先生のラボで研究をすることとなった。肺胞上皮細胞の棘細胞分化に伴って発現するSQ37(のちにcornifinと命名)という遺伝子の発現をISHで調べて欲しいといわれ、まず病理部スタッフと交渉し、hybridization用の箱を特注した。洗浄に使用する振盪恒温槽はハンドルで駆動する旧式しかなく、強く振盪すると水がこぼれてRIで汚染されてしまう。洗浄の条件を落として使用せざるをえなかったが、3カ月後、ISHの結果を出し、ラボの同僚からも一目置かれたように思えた。皮膚科医として幸運だったのはcornifinがcornified cell envelope precursorという角化細胞の分化に関与する分子であったため、正常ヒト角化細胞(NHEK)の培養を通し、分化・角化について勉強できたことである。ある日、図書館に届いた雑誌『Cell』の表紙にまぎれもない天疱瘡の蛍光抗体法の写真が掲載されていた。NIHに留学されていた天谷雅行先生が天疱瘡抗原の分子desmoglein 3を単離したとの報告であった。

年末、大阪大学の内科から留学してきた弘世貴久先生とスキューバダイビングを楽しんだメキシコのコスメルには、どこまでも青い海が広がっていた。

VII. 岡山大学医学部皮膚科学教室(講師)

NIEHSから帰国してしばらくはJetten先生との共同研究の仕事が残っていた。大学院生の中西元先生とNHEKを使った研究を始めたが、ISHは間もなくDigoxigenin標識プローブを使うNon-RIにとって代わられた。Keratin病の概念が確立したところで、ある年のSID(米国研究皮膚科学会議)の学会に参加し、先天性厚硬爪甲(PC)の原因がkeratin 16, 17だという報告を知り、荒田教授が診察されていたPC2の患者さんの遺伝子解析を行い、これを契機に「角化症研究会」に出席するようになった。一方、自己免疫性水疱症への興味は尽きることなく、ある日、表皮抽出蛋白



図 慢性砒素中毒患者の皮膚検診を行う筆者

でイムノプロットを行っていたとき、妙に多数のバンドを検出する血清があるのに気づいた。腫瘍随伴性天疱瘡ではないかと思い、血清を送られた高松赤十字病院の齊藤まり先生にその旨を伝えたところ、数日後に「CTで後腹膜に大きな腫瘍がみつかりました」と電話があり、これまでやってきたことが役に立ったと実感でき嬉しかった。NIEHSで交流を深めた衛生学の吉田貴彦先生(旭川医科大学)から、中国での慢性砒素中毒の現地調査に皮膚科医としてぜひ参加を、とお誘いがあり、1999～2002年に2回、内モンゴル自治区での調査に参加した。砒素で汚染した井戸水の飲用による砒素角化症の患者を多数診療し、環境(の汚染)がいかに人々の健康に甚大な影響を与えるかをつぶさにみることができた(図)。

VIII. 川崎医科大学

2002年5月、川崎医科大学に教授として着任し状況は一変した。2年後にマッチング制、卒後初

期研修義務化が制度化され、元来レジデント制により少なく切り詰められていた定員すら満たさない状況が11年間続き、外来ではシュライパーはつかず、生検、処置を自分で行った。診療を最優先し、新入局者に専門医資格だけは取らせることが当面の目標になり、大学院生は基礎教室配属とした。ありふれた疾患からまれな疾患まで診療し、初めて遭遇する疾患の患者や「どこに行っても治らなかったのが治った」と喜ばれた患者も少なくなかった。卒前教育には共用試験OSCEが導入され、試験問題の作成にも多大の時間を要し、毎週ポリクリ学生の試問を行っていたため学会を切り上げて帰らなければならないこともあった。倫理委員会に提出する書類の作成は次第に手に余るようになった。乏しいスタッフではあったが2010年、なんとか日本皮膚科学

会西部支部総会を担当した。植木宏明教授の後任として日独皮膚科学会に出席するようになり、ドレスデン、ヴァイマル、ハイデルベルグなどドイツの美しい旧市街を訪れるたび、砂漠でオアシスを見つけたように疲れた心が癒された。

IX. おわりに

加藤周一氏を通し太田正雄先生を知っていなかったら私は皮膚科医となっていなかったかもしれない。皮膚疾患の多様さに魅せられ、臨床・病理組織・電顕で観察される形態学的変化が分子の言葉で語られるようになり、それに近づきたいという気持ちに駆られ、研究手法を学んだ。あらゆる皮膚科疾患に興味があり、自分の手で知りたいという欲求も強かった。その先に何かあるか、わからずに夢を見ていた。

