

研究者を志向してきた これまでに振り返って

末木 博彦

昭和大学名誉教授

皮膚科学との出会い

私は小学校時代、夏休みの自由研究を契機にサーチの面白さに目覚め、将来は研究者になりたいと考えようになりました。父親の強い意向で医学部を受験しましたが、正直なところ、医師になりたいという明確な意思があったわけではありませんでした。しかし学生時代は学問としての医学に非常に興味が湧き、楽しく勉学に没頭し、卒業時には成績上位者として表彰を受けました。皮膚科学の橋本謙教授の臨床講義は、電顕写真や膨大な情報を1つの表にまとめられていて読みきれないスライドを多数提示され、学生にはよく理解できませんでしたが、私は橋本教授の学者らしいオーラに魅了されました。臨床実習が始まるころ、父親が開業していた自宅兼産婦人科医院で京都府立医科大学名誉教授の岩下健三先生が週に3日、皮膚科の外來診療を始められました。岩下先生は当時70歳代半ばでしたが、皮膚科学に対する熱意は衰えることなく、診療が終わってから私が帰宅するのを待ち構えておられ、ご自身がこれまでにされてきたご研究について教えていただきました。専門用語の多くがドイツ語であったため、私にはよく理解できませんでしたが、皮膚科はアカデミックな学問という印象を強く受けました。学生時代にお二人の皮膚科学者に接したことから、卒後は迷うことなく皮膚科に入局しました。

学生時代には昭和大学の建学の精神、ミッションについて恥ずかしながらほとんど認識していませんでしたが、大学に勤務するようになって初めて知ることになりました。創立者の上條秀介先生は関東大震災時の経験から、学問としての医学に偏り、実地医療が疎かになっていた当時の大学医学部へのアンチテーゼとして、実地医療に役立つ臨床医を育成する必要性を痛感され、前身の昭和医学専門学校を創立されたとのこと。昭和大学建学の理念は私が抱いていた学問を極めたいという方向性とは異なっていたことがわかり

ましたが、大学の方針に従い、臨床医として研鑽を積むことを優先してきました。幸い橋本教授のご退任後、臨床医として卓越した実力をおもちであった藤澤龍一教授、飯島正文教授にご指導いただき、臨床能力を身につけることができました。

電子顕微鏡による研究

入局当時の橋本教授は電子顕微鏡による毛の超微形態を研究されておりました。『日本皮膚科学会雑誌』を検索し、電子顕微鏡による研究の論文数を調べてみますと、私が入局した1980年には電子顕微鏡による研究論文数はまだ増加傾向でした(図1)。日本皮膚科学会総会においても最終日の午後に電顕研究会が開催され、活発な議論があったことが思い出されます。先輩からも「これから大学に残るなら電子顕微鏡ができないと話にならんぞ」といわれ、電子顕微鏡の標本作成などの手技を修得することになりました。1982年から1年間、日本赤十字社医療センター皮膚科にローテーション勤務し、ちょうど同時期に佐藤昌三先生が

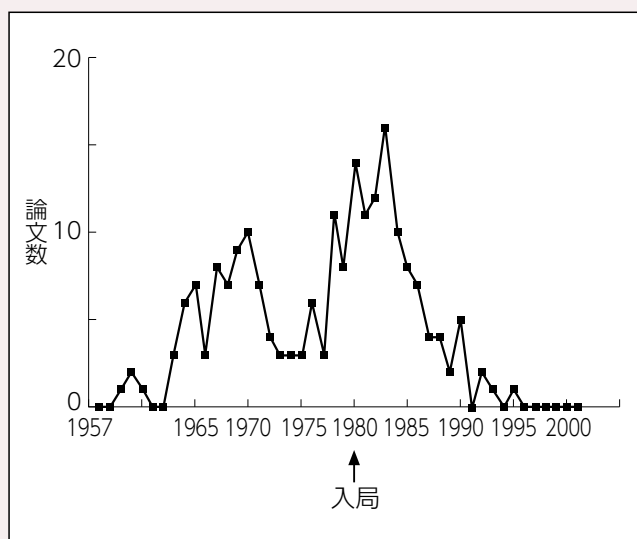


図1 日本皮膚科学会雑誌における電顕的研究論文数
(末木博彦：昭和学術会誌 81 (別冊)：17, 2021 より転載)

東京女子医科大学から転任されました。佐藤昌三先生は緻密な標本作技術に裏打ちされた芸術的ともいえる美しい電顕写真を多く発表され、米国ハーバード大学皮膚科にご留学中、当時のFitzpatrick教授をはじめ多くの皮膚科学者から賞賛を受けておられました。佐藤先生には電顕標本作成から写真撮影、英文論文の書き方まで手取り足取りご指導いただき、1986年に皮下脂肪組織に生ずる膜嚢胞性病変(membranocystic lesion/lipomembranous change)の病理発生に関する電子顕微鏡研究を学位論文として『Journal of Cutaneous Pathology』に発表しました。そのころはすでに電子顕微鏡研究の論文数は日本皮膚科学会雑誌でも急激に減少しており、電子顕微鏡だけの観察研究ではメジャーな国際誌には受理されなくなっておりました。

皮膚のグリケーション研究

もはや電子顕微鏡の時代は終わったと考え、学位取得後にはグリケーション(glycation)の研究を始めました。糖尿病と皮膚というテーマは私の1つのライフワークですが、同級生で糖尿病内科の教授になられた平野勉教授の影響を受け、学生時代から糖尿病と皮膚疾患の関心に興味をもっておりました。当時の昭和大学薬学部毒物学教室の黒岩幸雄教授、青木公子講師にご指導いただき、非観血的に検体を採取できる毛、爪、踵部角層のグリケーションの測定を始めました。赤血球のヘモグロビンA1c値との相関をみますと、これらはヘモグロビンA1c値と極めてよく相関し、法医学領域を除けばあえて皮膚や附属器のグリケーションを測る意義は乏しいことがわかりました。

グリケーションが進行するとadvanced glycation end product (AGE)という物質ができます。AGEは蛋白質の老化と密接に関連します。踵の角層を削って、温度をかけますと、糖尿病の患者さんの角層は健康人と比較して濃い褐色変化を生じます。これは蛋白が糖と結合して、温度をかけて時間が経ちますと、AGEが生成されるためです。海外では食事で摂取するAGEの量をセーブすることによって老化を抑制する試みがなされております。私は1990年に米国留学したため、AGE測定は頓挫しましたが、現在ではプローブを皮膚にあてるだけで、全身的なAGEを測定できる機器が実用化されています。AGEの測定値は皮膚の見た目の年齢、そして実年齢といずれも非常によく相関

するという結果も報告されています。

留学中の研究

ペンシルベニア大学皮膚科のラボは初代のLouis Duhring教授にちなんでDuhring laboratoriesと呼ばれます。先述の佐藤先生から40歳で皮膚病理の教授になられたばかりのGeorge F. Murphy教授をご紹介いただき、1990年から33カ月間、皮膚病理の研究者と一緒に研究に専念できたことで、私にとっては一番幸せな時期を満喫させていただきました。留学中の主要な研究テーマはマスト細胞と真皮樹状細胞の空間的、機能的関係、実験的graft-versus-host diseaseの発症機序におけるマスト細胞の役割でした。

真皮樹状細胞の立体構造を電子顕微鏡の連続切片を100枚以上切り、それらを1枚ずつグリッドに載せて同じ細胞のところを全部写真に撮り、それらを全部なぞって重ねていき立体構造を表現するという膨大な作業はこうした機会にしかできない貴重な経験でした。

昭和大学は海外留学の2年間基本給を支給してくださる制度があります。それ以降は無給になりますが、潤沢な研究費をおもちであったAlbert M. Kligman教授からお給料をいただき、研究のお手伝いをさせていただきました。Kligman教授は当時70歳を過ぎておられましたが、皮膚科医としての臨床経験に根ざした卓越した発想力を発揮され「研究は頭で行うもの」とのポリシーを貫いておられました。アフリカ人とコーカソイドの正常皮膚の形態学的違いというテーマをいただきました。従来からメラニン顆粒の大きさの違いがいられておりますが、私はマスト細胞の顆粒の大きさと超微形態の違いに着目し、tryptaseやcathepsin Gの免疫電顕所見の違いを含めて報告しました。

厚生労働省重症薬疹研究班

2001年、drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)の新展開を契機に重症薬疹の厚生労働科学研究班が組織されました。当初は愛媛大学の橋本公二教授を班長として昭和大学、杏林大学、横浜市立大学の4大学で組織されましたが、その後20年間にわたって継続され、多くの施設がこれに加わりました。私たちもこの研究班を中心に、多くの共同研究を行ってきました。Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症の



図2 最終講義にて (2021年4月17日, 上條記念館にて)

診断基準改訂に伴い診療ガイドラインが整備され、診療拠点病院の整備と定期的な講習会が開催され、多くの基幹病院で早期診断、早期治療が可能になりました。2005～2007年と2016～2018年の2回、全国疫学調査を行いました。眼科的予後、眼後遺症発生率は2回目の調査で著明に改善した反面、中毒性表皮壊死症の死亡率は約10%増加しました。これは主に高齢患者の割合が増加したことによるものと推察されます。死因の多くは感染症であり、その併発を低減させるようTNF- α 阻害薬などステロイド薬のリスクを補う治療

法の開発が進行中です。

非HIV免疫再構築症候群

AIDS患者にanti-retroviral therapy (ART)を行うと急激に免疫の回復を生じ、体内に潜伏していた結核菌やウイルスなどの病原微生物や自己抗原に対する過剰な免疫反応を生じて感染症や自己免疫疾患などの炎症性病態が顕在化もしくは重症化することが知られており、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) と呼ばれています。HIV感染症以外でも免疫抑制状態からの回復により同様の病態が経験されます。2017年に私たちは皮膚科、リウマチ膠原病内科、呼吸器内科、感染症内科からなる「非HIV免疫再構築症候群 (non-HIV IRIS) 研究会」を発足させました。皮膚科領域ではDIHSやDPP4阻害薬関連水疱性類天疱瘡などでnon-HIV IRISの病態が報告されています。2020年度から3年間AMED研究開発課題「非HIV免疫再構築症候群の疾患概念確立とバイオマーカーの研究開発」の研究代表者を務めております。IRISにおける過剰な免疫反応は免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連事象 (immune related adverse event : irAE), cytokine releasing



図3 教室員とともに (2021年4月17日, 上條記念館にて)

syndrome, COVID-19感染症における重症化などの病態とも類似点があり、これらの病態との関係についても興味を持たれます。

私の反省点と今後

臨床科の研究者は1つの疾患領域をさまざまな手法を駆使して病態を解明し、治療法を確立していくのが本来のあるべき姿と考えます。私は選択と集中がうまくできず、そのときどきの研究環境、修得した研究

手技で可能なさまざまなテーマに手を出してきたため、成果は散逸し、誰に対しても誇れるような大きな研究成果を上げることができなかったことが反省点です。幸い教授職を退任後も2年間AMED研究費をいただき臨床研究を継続することができ、たいへん感謝しております。

今後アカデミアを離れてもなんらかの形でリサーチを行いながら診療のモチベーションを保っていきたいと考えます。