

Climb Ev'ry Mountain

佐野 栄紀

高知大学名誉教授

題名はブロードウェイミュージカル、そして後にジュリー・アンドリュース主演で映画化された『Sound of Music』の挿入歌として有名です。修道女見習いのマリアがトラップ一家の家庭教師として還俗するにあたり、その後のマリアが立ち向かうであろう困苦に勇気を喚起する修道院院長の歌であります。Ev'ryはすべての、ではなく眼前の山を1つずつ、の意味でまさに「私が歩んだ道」(けもの道?)を語るに相応しい題と思いました。

I. 学生時代の山々

生家の近くにハイキングに適した六甲山系があり、中学時代より休日には月に数回、友人とともに歩きました。高校ではワングル部で日本アルプスにも登り、前に歩む登山靴だけをみながら愚直、無心に歩めば3,000 m級の高山でも知らぬ間に登り切っていると実感したものです(図1)。もっともテントではアルコールで疲れを癒すことを習わしとしておりましたが、愛媛大学においても医学部ワングル部で副部長として活躍、南北日本アルプスを踏破、昼過ぎにテント設営す



図1 高校時代、南アルプスで

るや否や部員と飲み交わしては蒼い論議を重ねたものです。忘れがたきは、夏の北岳雪溪の残雪をオンザロックしたウイスキーの味、そして千鳥足でテントから出たおりにみた満天の銀河です。

II. 研修医、大学院、アメリカ留学(1回目)

愛媛大学を卒業後、父(榮春)が教授退官まであと2年もあった大阪大学(以下、阪大)皮膚科に入局いたしました。当時は西岡清講師の率いる第二研究室に片山一郎先生、横関博雄先生、金田真理先生が先輩として大学院学生で研究されていました。病棟医長であった橋本公二助手は、われわれ研修医に厳しくも優しく皮膚科医の基本をご指導くださいました。同僚として現日本生命病院の東山真里先生がおられ、患者の治療方針をめぐり橋本先生と激しく議論をされていたのが印象的です。

2年目から大学院で濱岡利之教授のもと(阪大癌研究所腫瘍発生部門)、当時としては新進気鋭の学問であった免疫学を叩き込まれ、地獄のような新兵見習いよろしく、最初の1年ほどはマウスのお世話と実験器具洗浄(当時はガラスピペット作り、チップなどを洗浄し再利用していた)の記憶しかありません。当時は*in vivo*の癌免疫実験が主で、座って優雅に細胞培養をしてみたく、クリーンベンチを眩しく眺めていました。移植免疫グループの連中の仕事を横目で眺め、藤原大美助教授にみつからないよう夜9時過ぎから自分のアイデアでひとり秘密の実験を重ねました。幸いにして出た予想通りのデータを藤原先生にみせた折、「佐野ちゃん、本当に自分でやったのか」と評価していただき天にも昇る気持ちになりました。それをもとに当時最新であったMac plusで論文を書きあげ、濱岡教授からも「大学院生でここまで書ける奴は初めてや」との言葉をいただき、宇宙にも飛び出さんばかりの気持ちでしたが、投稿すれば査読者から「英語が酷い」とコメントさ

れ、地球は広いと実感しました。幸いにしてこれが博士論文となりました¹⁾。この大学院時代の「基礎体力」がその後の多くの山登りに決定的な意味をもったと後でわかります。

濱岡先生のご紹介で米国ニューヨーク市のアルバートアインシュタイン医科大学、免疫学の泰斗Barry R.Bloom博士のもとに留学しました(図2)。1988年末、JFK空港着陸前に傾いた窓から雪のマンハッタンにクリスマスイルミネーションが煌めくのをみて、「一旗揚げてやる」と興奮していた私を思い出します。その年にクローニングされたTCR $\gamma\delta$ を発現する細胞が結核やハンセン病に関わることがわかり、その認識機構を解明すべく数十もの $\gamma\delta$ クローン細胞株を樹立しました。ここでも、Bloom先生が禁止していた(カリフォルニア州の共同研究者に任せていた)秘密実験を重ね、ペプチドでなくリン酸化合物をTCR $\gamma\delta$ (V γ 9/V δ 2の細胞すべて)が認識できることがわかりました²⁾。同じフロアに北海道大学農学部から来ていた大学院生で当時20歳そこそこの田中義正氏に有機化学合成をお願いしつつ引きずり込み、ラボ内にシリカカラム、カーボンカラムなどを摩天楼のように林立させ、毎日17時間もリガンド精製の実験をしました。幸い、Bloom先生も私のデータをみて最後は許してくださいました。私のせいで有機化学から免疫学に鞍替えをしてしまった田中氏は、後年京都大学でオブジーボ[®]合成に関わることになります(現長崎大学先端創薬イノベーションセンター教授)。当時猖獗を極めていたHIV患者から、CD4、8 double negativeであるTCR $\gamma\delta$ 細胞がリン酸化合物刺激下*in vitro*数日培養で数千倍まで増殖活性化し、NK活性を獲得することによりHIV感染細胞をターゲットできることが明らかとなり(おそろおそろのAIDS患者血液を用いた実験)、「新規治療薬として特許をとり会社を興し大金持ちになってニュージャージーに豪邸を建てようぜ」と、ブロードウェイをぶっ飛ばしながら中古のカロウラから身を乗り出し田中氏と一緒に叫んだのを思い出します。しかし、Bloom先生は日本人的従順でない私を敬遠され、どなたかと特許申請されたと後になり聞きました。



図2 1990年、マンハッタンで長男と

III. 市中病院での修行、阪大で表皮角化細胞研究、アメリカ留学(2回目)

私にとっては好きなジャズも盛んなニューヨークは離れがたく、また、当時の阪大教授の吉川邦彦先生に対し「こちらでもうしばらく過ごします(本気でグリーンカード取得も考えていた)」と甘えていたのですが、私の顔も3年半経ちついに帰国命令が発動、ニューヨークから堺市民病院の勤務医へと転身を遂げました。当時の東禹彦部長、久米昭廣医員のもとで、8年ぶりとなる本格的な臨床修行をさせていただきました。久米先生は私が大学院修了後の短期間、阪大病院にてオーベンとして指導した経緯がありましたが、今度は久米先生に先輩として指導いただくことになり、オーベン・ネーベンが入れ替わった希有な1例となりました。ここでの東先生のご指導がその後の私にとっての皮膚科臨床の糧です。

しかし研究を再びやりたく、橋本医局長に懇願し阪神淡路大震災直前に阪大に戻り、ラボの掃除が終わって今度は免疫学とともに角化細胞研究を始めました。これは、阪大微生物病研究所から阪大医学部にラボを立ち上げられたばかりの竹田潤二先生が、当時最新のcre-loxシステムで表皮特異的KOマウスをつくるプロジェクトに「暇で体力のある皮膚科医」を探しておられたところに私がたまたま出くわしたからであります。竹田先生は元皮膚科医であり旧知であったため、開口一番「佐野ちゃん、教授になりたいやろ。スタット、知っとるやろ」。私はどちらともピンと来なかったですが、まもなくK5.Creマウスの制作者でもあった樽谷勝仁先生とともに審良静男先生のStat3 floxマウスをい

ただきに兵庫医科大学まで空ケージをもって行きました。竹田先生のご指導のもと作成したK5.Stat3KOマウスは見た目では皮膚に異常がありませんが、たまたま創傷をつけると修復が悪く、またヘアサイクルにも異常が発見でき(これは板見智助教授のご指導)、これを論文化しました³⁾。当時、Stat3は発癌に重要であることより、このKOマウスでは表皮化学発癌をしないことも確認しておりました。

このマウスを供与していた共同研究先の米国テキサスMDアンダーソン癌研究所(John DiGiovanni教授)に、私の2度目となる留学をお願いしました(図3)。それは、留学に連れて行けと再婚相手から婚約条件として出されたためでもあります。住居のあるオースチンから80 km離れた砂漠の中のラボで、ニューヨークとは異国のようでもあり、ラボでゴキブリのようにサソリが闊歩、駐車場ではガラガラヘビに注意が要りましたが、後に経験する高知に似た気候風土、大らかな雰囲気がありました。発癌におけるStat3の研究をするうえでわれわれが供与した表皮KOと、逆にconstitutive 活性化Stat3マウス(K5.Stat3C)がつくられていました。K5.Stat3CではKOとは逆に創傷治癒が促進される可能性も考えていましたが、差異はなくそのまま処分せずに放置していたら、治癒部位に乾癬が発症しておりました。オースチンのコロラド川沿いでジョギングをしながら「これはいただいたなあ」と確信をした自分はちょっとした頂上がみえていた気分でした。阪大に連絡し乾癬表皮にStat3活性化を確認し、ストーリーは完成、幸いデコイによる皮疹形成阻止実験も成功し、結局1年間の短期で片山先生の厳命もあり早々に帰国しましたが、まもなく論文も受理されました⁴⁾。乾癬におけるIL-23/Th17機序が解明される前年ということも幸いしました。それまでは「治らない」とされた乾癬が脚光を浴びることになるバイオ黎明期のことでもありました。

IV. 高知大学へ

みえざる手に引かれたように高知に旅立ったのが2007年、学生時代に過ごした愛媛の隣県とはいえ、私にはほぼ未知の土地でありました。「ここは本当に日本か?」と思えるような特異な土地柄・人柄は高知大

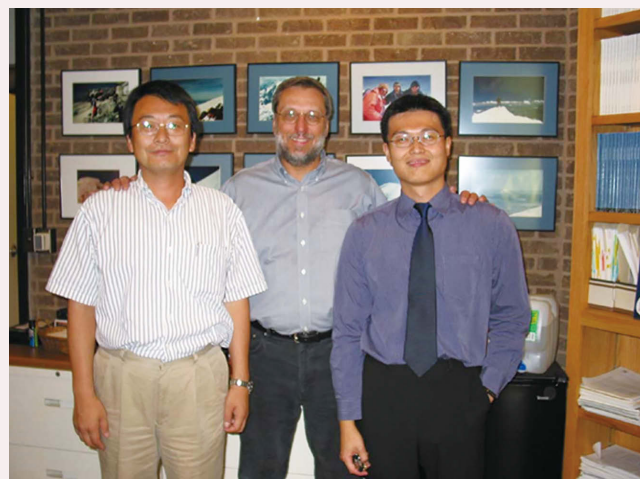


図3 左から筆者、John DiGiovanni教授、大学院生のKeith S. Chan先生(2003年、テキサス州MDアンダーソン癌研究所にて)

学も然りであり、いままでの常識が通用しない異空間に思えました。後にいやというほど身に沁みることになりますが、都会と地方との計り知れない格差や分断、医局員が少なく新陳代謝もほぼないセピア色の医局。新入医局員がなかった数年間はまさに地獄かと思えるほど弱気にもなり、過去の悪行に対する罰かと胸に手を当てながらも天を恨みました。10年以上も大学院生が存在しなかった当教室での研究は、中年のベテラン連中のやる気によって開始されました。幸いにして、ベテランの皮膚科医にしては珍しく皆純朴で、心が綺麗な人が多く、私の思いつきにも疑問を挟むことなく精一杯真面目に働き、教室を盛り立ててくれました。乾癬モデルマウス、ループスモデル、希少な難病遺伝子のモデルマウス、その他多くのKO、トランスジェニックなどで高知発の論文は日本、海外でも評価される業績を誇り、感謝に堪えません。

私自身はお金集めをただけであり、ほとんど細かい指示はせずとも教室員は走り続けてくれました。途中で樽谷先生がメンバーに加わって数年間ラボを助けていただき、久米先生をはじめ阪大同門の多くの先生方からは多くの物理的ご支援を賜りました。教室員全員で取得した科研費は15年間で40近くにもなり、旧帝大にも劣らない勢いを誇りました。関連の病院、製薬企業からの安定した奨学寄付金のお陰もあり、これら資金は研究の下支えとなってすべての医局員に対し、海外を含む学会・研究会には交通費・参加



図4 高知大学皮膚科、弥栄！（2022年、退官記念高知地方会にて）

費はもちろん、学会・研究会の年会費、社会人大学院生には学費まで医局から供与しました。

しかし心残りは、私の享受してきた数々の恩師からの教育や研究マインドを、若い後進に伝えることが十分にできず、つまり弟子を育てられなかったことです。後ろをみると誰もいなかった単独行の登山を1人で楽しんでいたのかも知れません。しかも、やるべきことの15～20%しか達成しなかったという反省もあり、あと5年あればという欲がありました。我欲かも知れませんが、つかみかけていた皮膚科学のサイエンスの尻尾をこれから引きずり出してやる、というところでの退職でした(図4)。

V. これからのこと

退職後は特任教授として、自らマウス実験を再開し

興味深い結果を得られたことは法外のご褒美と喜んでいます。時間は限られています。ぼやぼやすると真理に逃げられてしまい、こちらの時間のリミットもあります。わたしは欲張りでまだまだ皮膚科臨床にコミットしたい気持ちも強く、2023年春より実家のある西宮市で開業し地域医療に貢献しつつ、高知のほぼ皮膚科医が存在しない僻地においても引き続き患者さんのために尽くす所存です。足腰の動く限り、次々と現れるevery mountainを仰ぎみて。

〈文献〉

- 1) Sano S, et al : J Immunol 139 : 3652, 1987
- 2) Tanaka Y, et al : PNAS 91 : 8175, 1994
- 3) Sano S, et al : EMBO J 18 : 4657, 1999
- 4) Sano S, et al : Nat Med 11 : 43, 2005