

41年間の皮膚科医人生を振り返って —キーワードは“association”—

金蔵 拓郎

鹿児島大学名誉教授

私は1958年に鹿児島市で生まれ鹿児島市で育ちました。1977年に鹿児島大学医学部に入学し1983年に皮膚科医としてのキャリアをスタート、そして2024年3月31日付で鹿児島大学を定年退職しました。前任の神崎保教授が赴任された際に「一生桜島をみて暮らそうと思うな」と叱咤されました。米国に留学中のこと、ラボの仲間はアメリカ人、インド人、タイ人とさまざまでした。ある日、皆で世界地図を囲んでそれぞれのキャリアを紹介し合ったことがあります。

「お前は日本のどこから来た？」

「鹿児島から」

「出身大学はどこか？」

「鹿児島大学」

「どこで生まれた？」

「鹿児島」

ここでアメリカ人は驚きます。

「一体なんという人生だ！」

と……。アメリカ人はよりよい指導者、条件、環境を求めて転々とするのが普通です。それなのにこの日本人はmedical scientistのくせに何ごとか、というわけです。しかし私は恵まれていました。臨床を数年経験したころ、これからの医学には分子生物学の知識が不可欠であると痛感するようになりました。その当時、鹿児島大学の生化学教室に村松 喬教授がいらっしゃり、まだ勃興期にあった分子生物学の技術をいち早く導入され国際的視野で研究を展開されていました。この村松研で分子生物学を学ぶ機会に恵まれました。30代半ばには世界中を廻ってこられた神崎教授が皮膚科の教授として着任されました。鹿児島に居ながらにして世界を相手にグローバルスタンダードでご活躍されてきたお二人の先生のご指導を受けることができたのです。ほかに多くの先生方のご指導をいただき2006年9月に鹿児島大学皮膚科の教授を拝命しました。

研究の道へ

成人T細胞白血病(adult T-cell leukemia: ATL)は1977年に高月 清博士により疾患概念が確立されました。ATLは鹿児島県を含む日本列島の西南地域に多いことは周知の通りで、この疾患患者の約半数は皮膚症状を呈します。このような背景があり入局当時の田代正昭教授から「ATLの研究」を命じられました。意気に感じたのではありますが当時は研究の手段が乏しいのです。田代教授にはATL班会議などに参加し発表する機会をいただきました。しかし発表できることは統計学的観察やせいぜい皮膚組織の免疫染色程度でした。先進的な施設からは腫瘍細胞の増殖機構やウイルスのインテグレーションなど分子生物学のデータが提示されます。当時の私には別次元の研究でした。このような経験により分子生物学を学びたいという欲求を抑えられなくなったのです。

そこで田代教授に懇願して村松教授の元で学ぶ機会をいただきました。ここでは村松教授のご配慮で新規遺伝子のクローニングのプロジェクトに参加しました。このことは特定の実験法のみでなく分子生物学の研究法を広く習得することに大いに役立ったと感謝しています。ここでクローニングした分子がベシジン/CD147で、その後現在に至るまでベシジン/CD147に関する研究は継続しています。

留学

神崎教授のご配慮で1996年から1998年までの2年間、米国テネシー州メンフィスのテネシー大学リウマチ学講座生化学部門に留学する機会をいただきました。神崎教授はアメリカのご滞在が長く日本にご帰国される前はテネシー大学皮膚科学で助教授を務めておられました。私が留学したのはその隣の研究室です。当時6歳と4歳だった娘を連れて家族で渡米しました。留学中はシクロオキシゲナーゼとケラチノサイトの分

化に関する研究に取り組みました。神崎教授からは「2年間で論文を2本出せなければ帰って来る場所はないと思え」と送り出されました。幸い筆頭著者として2編、共著者として3編の論文を発表することができ無事に鹿児島大学に戻ることができました。

メンフィスは日本人の少ない町ですが、ほぼ同じ時期に慶應義塾大学外科の先生が隣のラボに留学していました。彼は日本では胃癌の転移におけるemmprin (extracellular matrix metalloprotease inducer) の関与について研究をしていたと教えてくれました。実はemmprinとbasigin(ベシジン)/CD147はまったく異なるラボで異なる目的のもとindependentにクローニングされたのですが、塩基配列の解析の結果、同一分子であることがわかっていました。帰国後はベシジンと皮膚癌の転移について研究しようとしたとき決めました。

思いがけないつながり、縁に驚いたのですが、その後研究の経験を積み重ねるうちにこのような「つながり」はまれなものではなく、また大切なものだと実感するようになりました。

振り返ってみると私の研究のキーワードは「association」だったと思います。英和辞典によるとassociationの基本義は「何かと何かがつながること」とあり、訳語として「①-a 協会, 組合, ①-b 人と人のつながり, 人脈, 縁」「② 連想, 考えと考えのつながり」とあります。いかにassociationが大切であったか実際の研究を紹介しながら振り返ってみたいと思います。

Basigin(ベシジン)に関する研究

上述したようにベシジンは昭和から平成にかけて村松教授のご指導のもと発見した分子です。発生や分化に関わる遺伝子のクローニングを目的として、癌胎児性糖鎖抗原Lewis Xの担体蛋白をコードする遺伝子を胎児性癌(embryonal carcinoma: EC)細胞のcDNAライブラリーからスクリーニングして得られました。

留学から帰学後、まずベシジンが悪性黒色腫の増殖、浸潤、転移に関わっていることを明らかにしました。次にそのメカニズムの解明に進みました。ベシジンは多機能性の分子でベシジンノックアウトマウスでは視力障害がみられました。ノックアウトマウスの網膜では、外層のグリア細胞から受容体の活性化に必要な乳酸が最内層の光受容体細胞へ膜輸送され

ないため、視力障害をきたしていました。乳酸の膜輸送に関してベシジンが乳酸を輸送する細胞膜蛋白、モノカルボン酸トランスポーター (monocarboxylate transporter: MCT) の膜発現をシャペロンとしてサポートしていることが明らかにされました。つまりベシジンノックアウトマウスではMCTが膜に発現しないため乳酸が光受容体に送り届けられず、受容体が活性化しなかったのです(図1)¹⁾。この論文を読んだとき、associationがありました。ベシジンは癌細胞の解糖系に関与しているのではないかとひらめきました。

癌細胞は正常細胞と較べてエネルギーの消費が亢進しているため、好気性の環境下でも酸化的リン酸化のみでなく解糖系にも依存しています。癌細胞はグルコースを取り込み解糖系を介してピルビン酸とATPを産生します。ピルビン酸はさらに乳酸に代謝され、乳酸はMCTにより細胞外に排出されます。その結果細胞外の微小環境は酸性に傾き、増殖・浸潤・血管新生等が亢進します。これはWarburg効果として知られる癌のセントラルドグマです。これを悪性黒色腫細胞を用いて検討しました。Association通りベシジンは解糖系の制御を介して癌細胞の増殖・浸潤・転移を促進することを解明しました(図2)²⁾。この研究を進めていたところ、免疫細胞、とくにT細胞の分化・増殖・活性化もエネルギーを解糖系に依存するという報告が続きました。これらの報告をみてまたassociation、つながる発想がありました。ベシジンはT細胞の分化が病態に関与する免疫疾患にも関与しているのではないかと考えました。難治性皮膚疾患である乾癬においてはナイーブT細胞がTh17細胞に分化することが発症の重要な要因です。そこで乾癬をターゲットにベシジンの関与を検討しました。これにはベシジンノックアウトマウスが役立ちました。イミキモドによって誘発される乾癬様皮疹を野生型とベシジンノックアウトマウスで比較しました。マウスの皮膚にイミキモドを連日塗布すると1週間ほどで乾癬様の皮膚炎を生じます。ノックアウトマウスでは野生型マウスに比べて明らかに症状が軽微でした(図3)³⁾。ベシジンが乾癬の発症に関与している明白な証拠です。In vitroでもベシジンノックアウトマウス由来のCD4+Th細胞はTh17細胞への分化誘導刺激(IL-6とTGF-β)を加えてもTh17細胞への分化が抑制されることを確認しまし

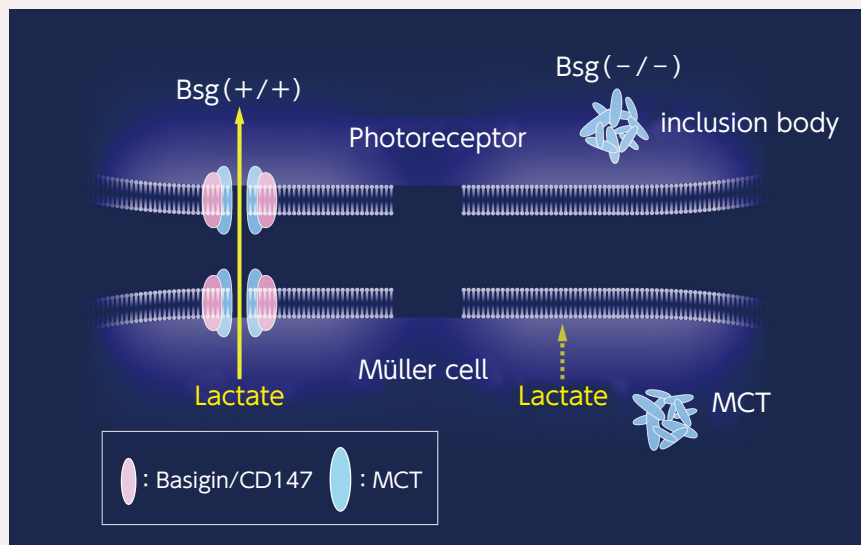


図1 ベイシジンノックアウトマウスの視力障害

(文献1より引用改変)

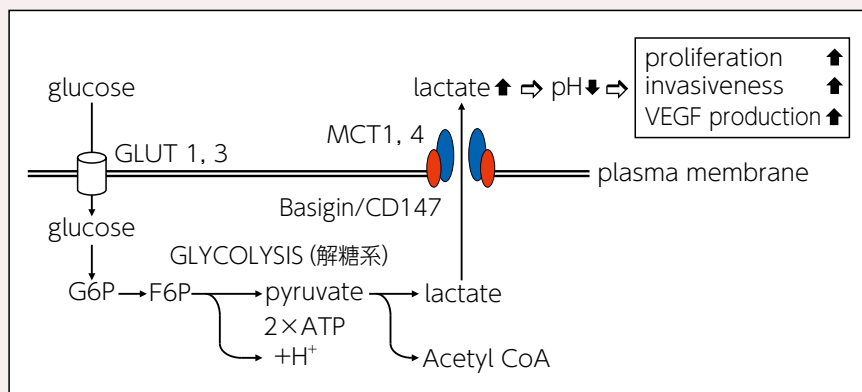


図2 癌細胞の解糖系(Warburg 効果)

GLUT : glucose transporter G6P : glucose 6-phosphate F6P : fructose 6-phosphate ATP : adenosine triphosphate MCT : monocarboxylate transporter

(文献2より引用改変)

た。現在ベイシジンをターゲットとした創薬に向けて *in-silico* ヴァーチャルスクリーニングで得られた193種類の化合物の解糖系抑制作用について検討を進めています。

顆粒球単球吸着除去療法に関する研究

顆粒球単球吸着除去療法 (granulocyte and monocyte adsorption apheresis : GMA) は潰瘍性大腸炎に対する医療機器として開発された体外循環療法で2000年4月に上市されました。この治療機器の情報に接したとき、やはり association, つながりがありました。潰瘍性大腸炎と同様、活性化した顆粒球とマクロファージが病態を形成する好中球性皮膚症にも有効ではないかと直感

しました。壊疽性膿皮症, Behçet病, 膿疱性乾癬, 乾癬性関節炎などです。同年12月、それまで治療に難渋していた壊疽性膿皮症の患者さんにこの治療法を試みました。1週間隔で5回治療を行うのですが3回目ごろから潰瘍がみるみる縮小し4回目の終了後にはほぼ上皮化しました。この結果を受けて臨床研究を実施し、優れた有効性と安全性が確認されました。臨床研究と併行して作用機序の検討も進めました。GMAは酢酸セルロースビーズを充填したカラムを用いる治療法です。血液がカラム内を通過するとビーズ表面に補体成分 iC3b が吸着されます。活性化した顆粒球と単球は接着分子 Mac-1 を発現しており Mac-1 は iC3b のリガンドです。したがって GMA は iC3b と Mac-1 の結合を介して活性化した病的な細胞を選択的に除去するメカニズムを明らかにしました(図4)⁴⁾。それにより炎症性サイトカインの産生能が抑制され血中レベルが低下し炎症が鎮静化することも示しました。また本療法で劇的に改善する症例が一定の割合でみられました(図5)⁵⁾。その

ような症例をみていると GMA は単に活性化した細胞を除去するのみでなく、より積極的に炎症を抑制し組織修復を促す作用があるのではないかと考えて仕方がありませんでした。そのころ『Blood』に「補体成分 iC3b が骨髄系細胞を骨髄由来抑制性細胞 (myeloid-derived suppressor cell : MDSC) へ分化誘導する」という論文が発表されました。ここでつながりました。予想通りビーズ表面に吸着された iC3b を介して患者さんの MDSC が有意に増えていました。この MDSC が炎症を鎮静化し組織修復を促していると考えられます。私どもの臨床研究と基礎研究を基に全国多施設共同試験が計画され、これまでに膿疱性乾癬と関節症性乾癬 (乾癬性関節炎) の2つの難病に対する保険適用が承認されました。

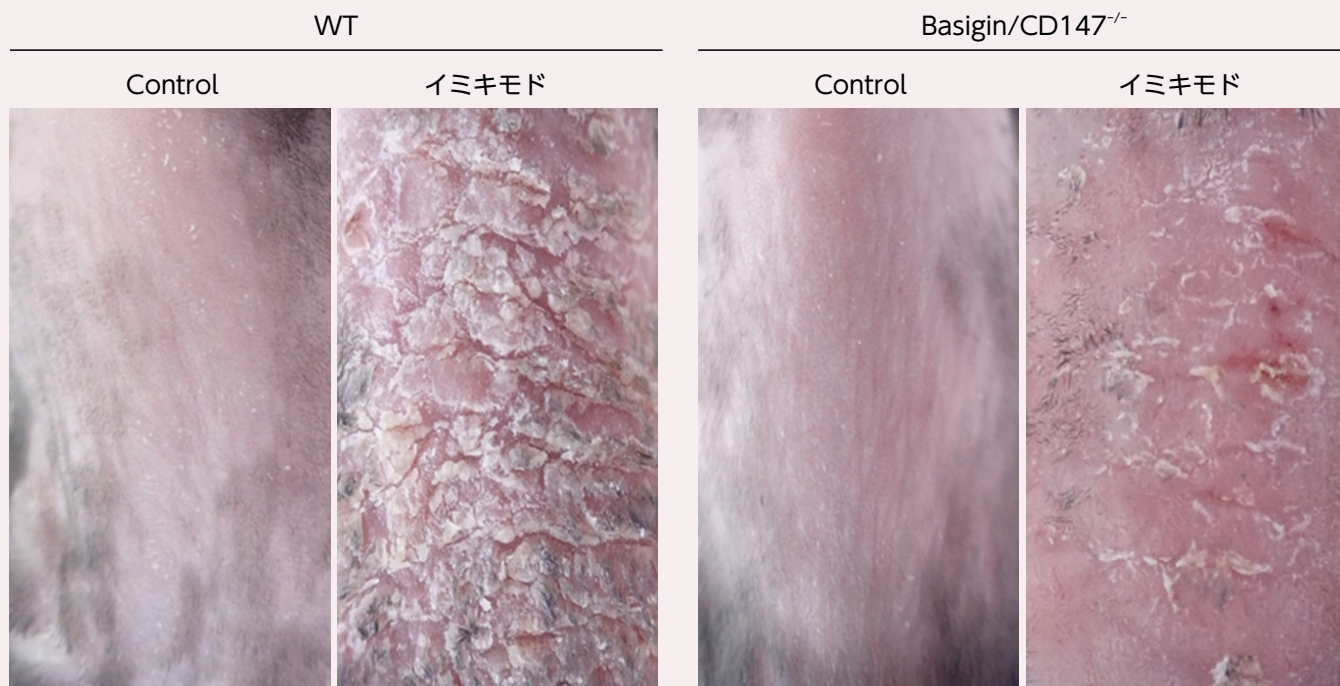


図3 ベイシジン/CD147 は乾癬の発症に関与している

(文献3より引用)

専門分野外に学ぶ

2つの研究について紹介しました。私は皮膚科医ですから、対象疾患は悪性黒色腫・乾癬・好中球性皮膚症など皮膚疾患です。しかし研究の内容は皮膚科学の枠を超えています。このことを逆からみると、皮膚科学は医学のごく一部に過ぎず、さらに医学そのものがすべての学問の一部に過ぎないということです。ですから何を専門にしても専門以外のことを学ぶことが大切です。ウィリアム・オスラー博士は学生に向けて「諸君の仕事のゆうに3分の1は、専門書以外の範疇に入るものである」とおっしゃっています。ノーベル物理学賞を受賞された益川敏英先生は「『1.5』学ぶ」という言葉を残されました。その意味するところは、「1つの分野で真剣に学ぶ、これが『1』。それとは性質の違うものも同時に学ぶ。しかし同じくらい真剣にやったら時間がいくらあっても足りないので、そちらは『0.5』くらいの情熱でかじる。『1.5』学ぶことで、自分に取り組んでいるものの性質が固有のものなのか、ほかの分野のことにも共通する一般的な性質なのかも見抜けるようになる」ということだそうです。これは「専門分野以外のことを学ぶことで専門分野についてもより理解が深まる」といい換えてもよいと思います。

私は鹿児島詩人会議の「詩創」という同人誌に十数

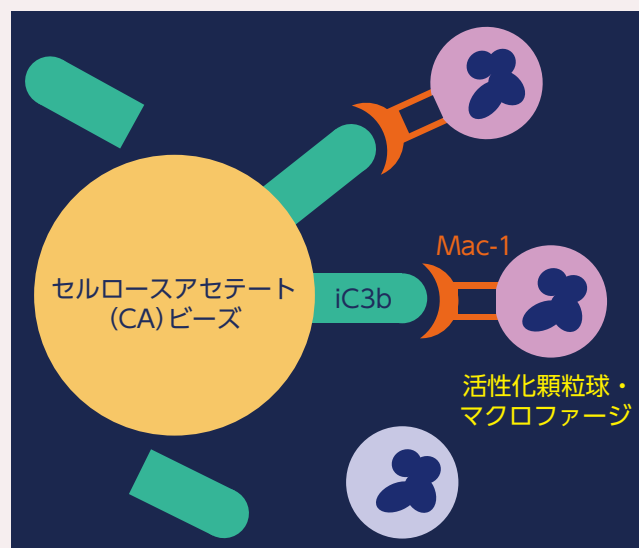


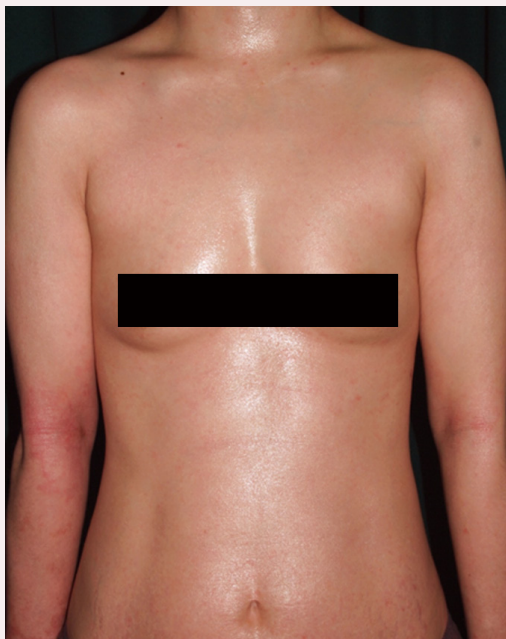
図4 吸着担体による活性化顆粒球・マクロファージの吸着機序

(文献4より引用改変)

年にわたって随筆を寄稿しています。十数年前に「いろいろな分野の人とのつながりをつくり、本や論文を多く読んで右の世界も左の世界も大いなる好奇心をもって覗いてみたい。そして大切なことはそのもう1つ先にある。右や左の世界と真中の世界を結ぶ道を探し出すことである」と書いたことがあります。まさに association です。専門分野外に学ぶことで視野が拡がり研究にも役立ちました。



治療前



GMA 5回施行後

図5 38歳女性，膿疱性乾癬
(急性増悪)
(文献5より引用)

おわりに

ベシジンと顆粒球単球吸着除去療法以外にも多くの研究を行いました。鹿児島大学皮膚科で行った研究もあれば他施設との共同研究もあります。共同研究こそ縁の賜物です。学内の講座と16件，学外の大学・研究機関と12件，企業・団体と13件，公的機関と4件，国外の大学と6件，計51件の共同研究を行う機会に恵まれました。多くは論文として形に残すことができました。教室員の学位，特許登録，実用新案登録，特許申請など知財としての成果をもたらした研究もあります。

教授職を拝命した2006年以降，30名の入局者がありました。地方大学のマイナー科としては人に恵まれたと感謝しています。果たして彼ら彼女らをしっかり育てることができたであろうかと振り返るとき，教授と

しては反省することばかりですが教室員は大いに活躍してくれました。ベシジンの研究は大学院生や留学生が進めてくれました。顆粒球単球吸着除去療法に関する研究も医局員がone teamとなって成し遂げたものです。

このように鹿児島で一生を過ごしましたが，人と縁に恵まれ充実した楽しい研究生生活でした。永年にわたりお世話になり，ありがとうございました。

〈文献〉

- 1) Philp NJ, et al : Invest Ophthalmol Vis Sci 44 : 1305, 2003
- 2) Kanekura T, et al : J Dermatol Sci 57 : 149, 2010
- 3) Okubo A, et al : Int J Mol Sci 23 : 177, 2022
- 4) Kanekura T, et al : Ther Apher Dial 10 : 247, 2006
- 5) Sakanoue M, et al : Ther Apher Dial 17 : 477, 2013