



## 私の歩んだ道

長谷 哲男\*

### はじめに

今回このような機会をいただきましたので、僕の歩んできた道を振り返ってみました。

誰しも自分の生き方あるいは人生そのものを決めてしまうような大事なことが次々とおこるときがあったと思います。僕にとって1978年はそのようなときでした。2月に入籍し、2月中旬から6月中旬まで「雪と岩の会」のヒマル・チュリ遠征に医師として参加しました。6月に横浜市立大学皮膚科に入局し、入局から3カ月もたない9月には国立がんセンター（現：国立がん研究センター中央病院）血液内科に国内留学しました。国立がんセンターでは、僕の医師として研究者としての生き方に大きな影響を受けた下山正徳先生との出会いがありました。

余談になりますが、それまで応援しても叶わなかったプロ野球の某弱小球団が初優勝したのも、論文（外科・症例報告）が初めて雑誌に掲載されたのもこの年でした。

僕の歩んだ道を語るに避けて通ることのできないのが1978年です。

### 1978年ヒマル・チュリ遠征

皮膚科医の僕とヒマラヤ遠征は何も関係ないじゃないかと思うのが普通ですね。でも、僕にとってそれはとても大切なものでした。誰だって譲れないものがありますよね。僕にはそれが

ヒマラヤ遠征です。ところで、僕らの登ったヒマル・チュリ (7,893 m) はマナスル (8,163 m)、P29 (7,871 m) を擁するマナスル三山の一峰です（図1）。「雪と岩の会」によるヒマル・チュリ遠征（尾形好雄隊長）はヒマル・チュリ南西壁初登頂を狙った野心的な、しかし自信に満ちた計画でした。ヒマル・チュリベースキャンプ（BC）までのキャラバンは僕の子供時代の情景を彷彿させる妙に懐かしいものでした。埃っぽく、殷賑な古都カトマンズですらエキゾチックな魅力に満ちた街でしたが、キャラバンで通り過ぎる村々には藁ボッチがあり、草葺き屋根の倉庫や家があり、街道沿いには街道の茶店を偲ばせるバッテリーがあり、屋根の向こうには白銀の峰々が鎮座していました。キャラバンの途次、キャンプ地に着くとマントを羽織った地元の方が大勢やってきて、僕らの一挙手一投足をいつまでもじっと見物していました（図2）。僕は研修医でしたが、医師がいるということで診療に訪れる方も大勢いました。結核と思われるコキ（咳）と寄生虫症（帰ってから便を調べたらアメーバとランベル鞭毛虫でした）と思われたドゥクツァ（腹痛）と眼疾病を訴える方がほとんどでした。雪山の麓に広がるカルカ（夏の放牧地、スイスのアルプ）や名も知らない氷河を越えて着いたBCはヒマル・チュリ主峰と西峰を仰ぎみるモレーン末端という絶景の地でした。9人の隊員と登山ガイドのシェルパらは第2キャンプ、第3キャンプ、アタックBC（ABC）の設営

\* Nagatani, Tetsuo (東京医科大学病院皮膚科兼任教授)  
自宅：〒224-0033 横浜市中区茅ヶ崎東2-8-30

に毎日南西壁に挑み、リエゾンオフィサー(政府の役人・連絡官)のネオバーニさん、コックのアンツェリンさんとキッチンボーイと僕がベースキャンプに残りました。BCで僕が日課としたのは持ってきた1冊の本『Basic and Clinical Immunology』を読むこと、近くのウクンダカルカまで出かけて、氷河の向こうに聳える5,000m級の無名峰を描くこと、昼食に現地の辛い食事(口から入って今どのあたりがhotかわかるほど辛い)を食べることでした。遠征隊は3名が南西壁ルート初登頂、3名が西峰初登頂に成功しました。アタック隊、ABCの支援隊、BCの僕とでリアルタイムに交信し、登頂の感動を分かち合いました。

風光明媚なヒマル・チュリBCで困難に挑む山男たちと過ごした年月は懐かしい大切な想い出です。

### 1978年6月横浜市立大学皮膚科入局

横浜市立大学皮膚科は初代野口義國先生、当時の永井隆吉先生と2代続いて免疫学を主研究課題とする教室でした(図3)。入局後、恩師である中嶋弘先生に、国立がんセンター血液内科



著者近影

下山正徳先生の研究室で悪性リンパ腫など血液腫瘍を学ぼう勧められました。当時、京都大学血液内科の高月清、内山卓らが成人T細胞白血病/リンパ腫(adult T cell leukemia/lymphoma: ATL)を発表したすぐの時期であり、ATLは皮膚科でも注目の疾患でした。今ではT細胞かB細胞かは簡単にわかりますが、1978年当時は限られた施設でのみ判定できる新しい分析法でした。国立がんセンター血液内科もそういう施設の1つでした。



図1 プレモンスーン期なので雪解けが進み雪崩が頻発します。一番大きかったのが写真中央付近からおこった幅4 kmにわたるものでした(氷河越しに仰ぎみるヒマル・チュリ主峰(右)と西峰(左), 1978年)。



図2 キャラバンの途次、キャンプ地に到着すると近隣の方々が大勢やってきました。テントを張ったり、夕食を食べたりするのを周りから飽きもしないでみえています。子どもは近寄ってきて、興味津々と眺めています(マントを羽織った近隣の方々, 1978年)。

#### 1978～1979年国立がんセンター血液内科：ATL, IBL-like T cell lymphoma

国立がんセンターでは血液内科下山グループの下山正徳先生、湊啓輔先生、レジデントの斉藤博先生、下山グループと共同研究していた病理の渡辺昌先生にお会いしました。渡辺先生は須知泰山先生(名古屋大学)、片山薫先生(埼玉医大)、難波紘二先生(呉共済病院)、森茂郎先生(東大医科研)、菊池昌弘先生(福岡大学)らとともにLymphoma Study Group (LSG) で活躍されており、悪性リンパ腫のLSG分類を提唱するなど、下山先生ら血液内科の研究者とともに造血器悪性腫瘍研究を率先しておりました。

単クローン抗体がない時代でしたが、T細胞やB細胞は、羊赤血球を用いたEnロゼット(CD2)、免疫蛍光抗体法(細胞表面免疫グロブリン)、補体依存性細胞傷害試験(Ia様抗原)、EAロゼット(Fcレセプター)、EACロゼット(補体レセプター)を行い総合的に判定しました。国立がんセンター血液内科には連日のように近隣の施設よりリンパ節や末梢血液など多くの検体が届き、僕も表面形質の判定や、MLTR(mixed

lymphocytes and tumor cells reaction) に関わっていました。

下山先生が主導するJapan Clinical Oncology Group (JCOG) では悪性リンパ腫、白血病の治療法開発のための共同研究や、ATLの解明にむけて疫学研究などが行われ、ATLの病型分類(下山分類)を提唱したり、HTLV-1(Human T-cell Leukemia Virus Type 1)の感染経路を解明したりと大きな成果をあげました。また、当時病因不明だったAILD(angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia) / IBL (immunoblastic lymphadenopathy) も免疫芽球様細胞など異型細胞がT細胞であることを証明し、IBL様T細胞リンパ腫(現在のAITL: immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma)として発表したのも下山先生、渡辺先生グループでした。

そんな下山先生の一番大切にしていたことはevidenceにもとづく理論構成でした。僕が梅原猛と出会ったのも、下山先生が「佐久シンポジウム」の抄読会に梅原猛「学問のすすめ」を取り上げたことがきっかけでした。



図3 A. 横浜市大の歴代教授：野口義國先生(前列中央)，永井隆吉先生(前列左)，中嶋弘先生(前列右)，池澤善郎先生(後列右から2人目)(1991年加藤安彦先生横浜市民病院病院長就任祝賀会)。B. 横浜市大細菌学教室の奥田研璽先生(右)と筆者(左)(1986年トロントの国際免疫学会・ナイアガラの滝にて)。

梅原猛の科学に対する認識，「科学とは，新たなエビデンスにより，刻々と変わる仮説の上に成り立っている学問である」ということをこのときは理解できたつもりでした。

### 1979～1985年基礎免疫学研究時代：サプレッサー・ファクターを求めて

横浜市立大学医学部細菌学教室奥田研璽先生との出会いから西ドイツ(当時)Tübingen市Max-Planck生物研究所免疫遺伝学部門(Jan Klein教授)留学の2年間を含めた6年間。僕の一番熱かった時代。

Suppressor T cell(抑制性T細胞)は多田富雄，Richard Gershon，L.A. Herzenbergにより提唱され，1970年の国際免疫学会を機にbreak-throughした概念でした。抑制性T細胞にはLy2(CD8)陽性T細胞と，Ly1(CD4)陽性T細胞とが知られており，僕が関わったのはCD8陽性，I-J抗原を発現するMHC拘束性抗原特異的抑制性T(Ts)細胞と，Ts細胞が産生する可溶性液性因子であるMHC拘束性抗原特異的抑制因子(TsF)でした。細菌学教室の奥田研璽先生はHarvard大学でMartin E. Dorf先生のもとTs細胞の研究で多くの成果をあげて帰国してしまし

た。帰国後は細菌学，病理学，皮膚科，内科，産婦人科，眼科などの若手医師・研究者らを率いて基礎免疫学研究グループを立ち上げ，精力的にTs細胞の研究など基礎免疫学の研究に邁進しておりました。しかし，当時Ts細胞もTsFも解明できず，迷路にはまり込んだ感がありました。

状況を打開する方法として，マウス胸腺腫由来細胞株BW5147と特異抗原で感作したマウスCD8陽性細胞とでTsハイブリドーマを樹立し，TsFを解析するプロジェクトが多くの研究室で始まっていました。奥田研究室でもHEL(hen egg-white lysozyme)を抗原とし純系マウス(C3H/Heなど)を用いTsハイブリドーマを作りTs細胞，TsFを解析するプロジェクトが開始されていきました。僕が横浜市立大学皮膚科に戻ったのはちょうどそんな時期でした。僕は国立がんセンターでMLTRを行っていたことから，MLR(mixed lymphocyte reaction)でTsFを産生するハイブリドーマを探す仕事を行いました。最終目標はTsFの解明です。たくさんのハイブリドーマから目的のTsハイブリドーマをみつけるのは地味で時間のかかる作業でしたが目的のTsFを産生するTsハイブリドーマをみつける

ことができました。しかし依然Ts細胞もTsFも謎のままでした。

1983年9月からは奥田先生の推薦でMax-Planck生物学研究所免疫遺伝学部門(Jan Klein教授, Tübingen)に留学し、LDH<sub>B</sub>を抗原に用いた実験系で、TsFを探すプロジェクトに加わりました。しかし、その年の12月までには、同研究所のBW5147培養株からMLRを非特異的に抑制する外因性toxinが検出されてしまいました。すぐに近隣のUlm大学から入手したtoxin陰性のBW4157培養株を用いて同じプロジェクトを開始しましたが、LDH<sub>B</sub>の反応系でも、抗原をインスリンに変えても二度とTsFに出会うことはありませんでした。このプロジェクトがTübingenでもBostonでも終焉を迎えたのは僕が横浜に戻ってから2年後の1987年のことでした。FOXP3を発現するCD4型抑制性T細胞である制御性T細胞が認知されるにはさらに16年の年月が必要でした。6年間の基礎免疫学研究では生涯二度と味わえない逆転劇を経験し、heat upしていた僕の気持ちは一気にcool downしてしまいました。それでも、梅原猛の認識どおり『科学とは刻々と変わるエビデンスより考えられる最も矛盾のない仮説の上に成り立っている学問』であることを実感できた貴重な6年間でした。

### 1985～2004年皮膚リンパ腫、悪性黒色腫の免疫療法を求めて

すっかりcoolになった僕は、JCOG下山班での悪性リンパ腫の共同研究、LSGとの皮膚リンパ腫に関する共同研究、厚生労働省がん研究助成金・石原班、池田班、中嶋班、斎田班でのメラノーマやリンパ腫ほか皮膚悪性腫瘍の共同研究には臆病なほど慎重になりました。Interleukin-2をはじめ各種サイトカイン(IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ など)の臨床試験が始まり、メラノーマのLAK療法やTIL-LAK療法など免疫療法が国内でも実施可能な有望な治療法として登場したのはこのころでした。慶應義塾大学先端医科学研究所の河上裕先生や東京大学医科学研究所先端医療研究センターの田原秀晃先生と末期

悪性黒色腫を対象としたペプチドワクチン療法や樹状細胞療法に参加させていただいたときにはふたたび熱くなりました。定年退職後、抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体、抗CCR4抗体と免疫チェックポイント作用薬が承認されたのには、まだ心のどこかに残っていた燐火が熱さを増す思いです。

### 2004～2014年東京医科大学八王子医療センター：臨床医として・老齢を迎え

東京医科大学皮膚科坪井良治先生のご推挙により、2004年6月からは東京医科大学八王子医療センターにまいりました。悪性リンパ腫や悪性黒色腫の治療と研究を行ってきた僕には毎日みる外来や病棟の新患さんたちは新鮮なものでした。教科書でのみ知っていた多くの疾病にも出合いました。

ところで、僕は60歳を超えるころから体力が落ちていることが気になりました。そこで、少々無理な課題を自分に課しました。ジョギングすらやっていなかった僕が、いきなりトレイル・ランニングです。高尾山では多くの方が華やかな服装で軽やかに山道を走る姿をみます。早速、僕も高尾山から陣馬山まで往復するトレイル・ランニングを始めました。走っているとレースに出たくなるのは人情です。最初のレースはおよそ1年後の2010年7月4日の北丹沢12時間山岳耐久レース(44 km)でしたが、敢えなく第一関門(18 km地点)でリタイアしました。結局、2014年3月23日の峰山トレイルレースまで十数回レースに出場しました。完走したり、途中でリタイアしたり充実のひとつときでした。

### おわりに

こうして振り返ってみますと、実に多くの先生方のお世話になってきたことかと、感謝の気持ちでいっぱいになります。しかし、自然科学、人文科学とも新しいevidenceにより刻々と変転する仮説に今も触れられる幸せは何事にも代えられない幸せです。