



遅れてきた皮膚研究者： 人に恵まれた研究生活

水谷 仁*

はじめに

三重大大学を定年退職し、本稿の依頼をいただきました。最近、皮膚科の地域格差が心配されています。40年前、地方大学は臨床で、研究は中央の大学だけでやればよいといわれていた時代に育ち、たぶん、皮膚科の教授の方々の中でもっとも遅く基礎研究を始め、インパクトファクターが登場したころに教授になった私の履歴も、研究は何歳からでも始められる例として若い先生の参考になればと思い筆をとりました。

I. 皮膚科医になるまで

名古屋で工作機械の部品を商っていた零細企業の家に生まれました。あまり記憶はないのですが、一日中「どうして?」という質問と機械いじりが好き(?)で、買ってもらった高価な電動ブリキのおもちゃは数日内にバラバラに分解して遊んでいると母に愚痴られていたそうです。現在の「メカニズムを突き詰めたい」との思いはこのころからかもしれません。弁護士志望でしたが、高校3年時にふと読んだペニシリン発見の話に興味を持ち、医学部を受験することにしました。1970年三重県立大学(3年次に国立三重大大学へ移管)に入学しましたが、当時の70年安保のバリケードの中での進学課程をいいことに、クラブと遊びの毎日でした。免疫には興味があり、病理学の中久木和也助教授から免疫学の輪

読会に誘われましたが担当の和訳には苦勞しました。進路を決めるにあたって、形成外科とリウマチに興味がありましたが当時は講座がなく、ふと目にした西尾一方先生の「何科になるにしても皮膚科を2年ぐらいやっておくのがよい」との医事新報の記事を読んで、SLEが専門の濱口次生教授の門を叩くことにしました。

II. 皮膚科医になる

入局時は手術と外用療法に凝っていました。当時の研修医の仕事は入院患者の毎晩の軟膏処置でした。リンデロンV軟膏が最強の時代で、手こずる乾癬や皮膚炎の治療のため、毎日入院患者の治療用の軟膏を何種類も混合して作っていました。ただ、あまりにも処方を頻繁に変更するので回診時に注意されました。のちに江藤隆文先生より“軟膏混合派”として斬られ役を拝命することになりましたが、最近になり軟膏の合剤も市民権を得られて嬉しく思っています。

手術も太い絹糸で縫合する前時代的狀態から脱出したいと考えていました。そんな折、大阪赤十字病院の山田瑞穂部長(浜松医科大学初代教授)の症例検討会へ清水正之助教授(三重大大学皮膚科2代教授)に連れられ参加しました。そこで、田上八朗先生の博識に驚くのですが、やっぱり形成外科の山縣貞造部長の知己を得、教授の許可を得て半年間、毎週手術見学に通いました。本を読んでも不明なところをメモしてまとめて質問するのですが、快く教えていただき、

* Mizutani, Hitoshi (三重大大学名誉教授)
〒514-8507 津市江戸橋2-174

急に技量が上がりました。自前で手術道具を一式揃え、皮膚科外来での手術に明け暮れていました。マイクロ手術もやろうと車1台分するような顕微鏡を自前で買い込み練習しましたが、ホルマリンアレルギーになり断念せざるをえませんでした。

Ⅲ. 臨床研究を始める

入局2年目のある日、清水助教授から強皮症の循環動態について尋ねられましたが答えられず、放射線科の中川毅助教授にお願いしてXe-133クリアランス法による強皮症の血流測定を始めました。強皮症患者のクリアランスが正常人より速いという信じがたい海外論文のデータは自分と同じであったのですが、実はこれが組織の質的变化による誤りであることを実験的に突き止め、学位論文にさせていただきました。「一流誌必ずしも正しからず」を悟りました。のちに濱口教授にどうして勝手に決めたテーマで学位をくださったか尋ねると、「君のようなのは型にはめても面白くないからだ」といわれ感激しました。自分の教室でも、医局員には好きなテーマで研究をしてもらいました。

Ⅳ. 遅ればせながら基礎研究を始める

岐阜大学・森俊二教授の強皮症研究班へ入れていただき、臨床研究で“Round fingerpad sign”を報告できました。また循環動態が自己抗体の種類で異なることに気づき、藤田保健衛生大学内科の稲田進一先生に自己抗体測定の手ほどきを受けました。自己抗体の研究をと思いましたが、基礎研究の基盤がまったくない！講師になり病棟医長も終え36歳でしたが、「基礎研究をしたい！」と前述の清水教授に相談すると、金沢大学がん研究所免疫学教室(右田俊介教授)へ一冬の国内留学を勧めていただきました。一回り年下の大学院生のもとで「臨床医の実験」を実感しながらのハイブリドーマの作製は成果が出ませんでした。免疫学的技能だけでなく、基礎研究の姿勢、論文の読み方、科研申請書の書き方まで習得させていただき、その後の研究



著者近影

の礎となりました。これがなければ今この文章は書いていないと思います。このとき、右田研OBでアメリカ国立がん研究所(NCI)から一時帰国されていた松島綱治先生(現東京大学教授)のIL-1 α / β の講演を聴き感銘を受けましたが、まさか自分がIL-1研究者となるとは思っていませんでした。

Ⅴ. 留学時代

そんな折、森教授からそろそろ留学したらと勧められ、矢尾板英夫教授のご紹介でエール大学皮膚科Edelson教授のもとへ留学する機会を得ました。矢尾板教授に渡米後何をすべきかお聞きすると「研究テーマを選ぶ能力が研究者の能力」といわれたのを思い出します。エール大では今山修平先生、三輪憲正先生には生活の世話をさせていただきました。外科から皮膚科へ転向したばかりのThomas S. Kupper先生のポストドクとして配属され、早速、molecularかcell biologyか選択を迫られました。2年間という限られた時間を考えThy1Decと、サブテーマでIL-1の研究を選択しました。Thy1Decは半年がかりでクローンがとれましたが、次男の出産のため私が一時帰国していた間に、テクニシヤンのミスでクローンは消滅していました。そんな中、IL-1依存性T細胞のサイトカイン感受性検索の課題で、勝手に複数の刺激方法を試して差を見出しました。仮説と違う結果は3回データを出してようやく納得してもらいました。以来、



Kupper研究室メンバーと家内と次男。

新データの確認には再現性をと心に留めています。幸い表皮細胞のIL-1 β の活性化の研究がうまくいき、IIDのプレナリーセッションで発表することとなりました。初めてのプレゼンで原稿なしでといわれ、ホテルにこもって終日練習していたので、ワシントンDC見物はなしでした。教訓、「1兎ではだめで2兎を追っておかないと成果なしの可能性がある」「英語はできなくても練習すればなんとかなる」。

その直後Kupper先生がSt. Louisのワシントン大学ヘスカウトされ、一緒に行くこととなりました。お金がなかったので、セントルイスまで家族と長駆自家用車で移動し、3日目の昼にgateway archがみえたときはほっとしました。さて、ラボの立ち上げはたいへんでした。電話で機材を注文しなければならず、身振り手振りも効きませんでした。IL-1/Caspase1の研究も『JCI』、『JEM』に無事通って一段落し、帰国を考えたときに5年契約のオファーが来ましたが、貧乏生活に耐えられず日本へ帰ることとしました。帰国2カ月前にペプチドをポンプで持続注入して接触皮膚炎を抑制するという課題を与えられました。ポンプなしでpassive transferでいけると閃いたので、徹夜でペプチド合成し、予備実験をして帰国しました。後に『PNAS』に

載ったのにはびっくりしました。研究は時間ではなくアイデアです。

帰国前日、CNNでEosinophilia myalgia syndromeのニュースをぼんやり聞いていました。帰国後、全身浮腫のある強皮症の患者が2人やってきました。家内が「あの2人は同じ内科でトリプトファン飲んでるよ」とみつけてくれました。早速日本初の例として報告しましたが、日本での流通が限られたのか大発生にならずにすみしました。海外症例は日本でも発生することを忘れないようにしました。

VI. 乾癬とアトピー

1990年に帰国後、清水教授に「膠原病も重要だが皮膚科の課題は乾癬とアトピーだよ」といわれました。そこで乾癬のサイトカインの研究を始め、末梢血のTNF- α 、IL-1 β 、IL-8の過剰産生をみつけ、学会で「乾癬は血液病です」と報告し響感を買ったのを思い出します。抗体製剤があればと思いましたが、いまでは日常診療に使われていることには感慨深いものがあります。

乾癬病巣にIL-1活性化酵素(caspase1)をみついていたので、表皮でcaspase1を発現するトランスジェニックマウスを作ることとしました。このマウスは乾癬でなくアトピー性皮膚炎(AD)

モデルになりました。解析に悩み、兵庫医科大学の中西憲司教授に連絡を取りました。中西教授と審良静男教授の前での緊張のプレゼン後、共同研究が始まりました。その後CREST研究に発展し、IL-18の機能の解明(Nat Immunol)や、皮膚由来の炎症性サイトカインが全身病を引き起こすことを証明するモデルとなりました。また、このマウスは山西清文准教授(現兵庫医科大学教授)と山中恵一先生(現三重大学皮膚科教授)の精力的な解析により、AD重症度評価や治療薬の薬効の検定、Th1/Th2バランス改善による治療法の可能性の解明など、多くの研究を引き出してくれました。1980年代、科学的メカニズムの解明の遅れからAD診療に混乱を招いていました。現在毎日の診療で患者に自信を持って標準治療の科学的説明ができるようになったのは、これら研究の成果が大きいと思います。

皮膚を掻く音の“ポリポリ”は日本の常識ですが、海外にはこの擬態音はないようです。マウスの痒みを定量化するために、掻破音で掻破回数を数えるシステムを工学部の野呂雄一先生と開発して国際アトピーシンポジウムで発表したらびっくりされました。おかげで“polipoli guy”と呼ばれる羽目になりました。必要は新技術を生み出す母です。

VII. 病院の経営管理

1999年より清水教授より教室を引き継ぎ、臨床と研究に頑張っていました。2006年は小泉改革による診療報酬3%減が行われた年で、病院経営はたいへんだろうなと人ごとのように思っていました。突然の院長からの電話一本で病院の経営担当(副病院長)をすることとなりました。早速事務に経営状態を聞きに行くと現場のトップからあっさり「今年は4億円の赤字になる予定です」といわれ唖然としました。全国で1, 2を争う古い病院で、全国最少の看護師数と研修医数で、シーラカンスのような電子カルテで、しかも詳細な経営状況を把握できていない状態でした。今と違い各大学の経営状況など公表されていなかったため、各大学からデータを取り、各

科の全国レベルでの状況を把握しました。ざる状態の器材の購入にメスを入れコストダウンを図るとともに、安積良紀先生(現医療情報管理副部長)と協力し、儲かる電子カルテに改造し、各科長に稼働状況とコストを定期的に伝えて全職員に理解を求め協力してもらいました。長年の課題の新病院建築も財政投融資なのだから、黒字化しないと許可されません。学会出席もミニマムにして、5年間のほとんどの時間を病院経営につき込んでなんとか黒字化し、新病院建築を開始して後任へ渡すことができました。

VIII. 知財

その昔、国立大学はアイデアを知財化することができませんでした。個人所有の一時期を経て、大学法人が申請を推進し管理するようになりました。気がつくとは私は、かなりの数の特許を出していました。特許は毎年維持料が増加し、とくに海外特許は高いので、早めにスポンサーをみつけ手放すしかありません。幸いいくつかは講座の研究費になりました。近年、細いトレパンで筒内に入った検体を押し出すものがあると思います。国立大学時代の基本特許で実施料はもらっていませんが、皮膚科の役に立っているのは嬉しく思います。

IX. 最後に

地方大学と大規模大学、海外の一流大学の違いはなんでしょうか？ 設備などの要素もありますが、もっとも大きいのは共同研究者や研究ノウハウが手近に得られるかどうかだと思います。ただ、現代はメール1本で瞬時に連絡ができ、アイデアさえあって一歩踏み出せば、誰かが応えてくれるチャンスがある時代ともいえます。

最後に、遅れてきた皮膚研究者の私にどうして充実した大学生活が過ごせたか？ それは運がよかったからです。課題にぶつかると助けてくれる数々の師匠、共同研究者、先輩、後輩などが次々現れる人の運に恵まれたからです。これらの方々に感謝を申し上げながら稿を終えたいと思います。