

## 私の歩んだ研究の道とそこからの教訓②③

## 臨床につなげる研究

古川 漸\*

## はじめに

シリーズ記事「私の歩んだ研究の道とそこからの教訓」の執筆の依頼を受け、どのような原稿にするか悩みましたが、とりあえず大学卒業後の経歴に沿って、所属した大学・病院で最も印象深かった臨床研究を物語調にとりあげ、それらから得られた教訓について考えてみることにしました。

## I. 同愛記念病院（研修医）

大学卒業当時（昭和 45 年）は大学紛争が続いており、医局への入局が困難な状況でした。とりあえず東京に出ることにしましたが、どの診療科にするか決めかねていました。何となく小児科に決め、大学の先輩である馬場実先生がいらっしゃる同愛記念病院小児科での研修を決めました。医長の満川元行先生、馬場実先生に臨床の手ほどきを教えていただき、大変感謝しております。同愛記念病院ではアレルギーの患児が驚くほど多く、その方面の臨床経験はその後の私の臨床研究にとっても役立ちました。

同愛記念病院時代では、9 歳女児の「IgE の関与が考えられた寒冷じん麻疹の一例」を紹介します。PK 反応（Prausnitz-Küster, 他動性転嫁＝血清中の IgE を皮膚肥満細胞に固着させること）は感染の恐れなどから現在は行われておりませんが、当時は重要なアレルギー検査の一つでした。患児血清 0.1 ml を正常人（私）へ皮内注射し、24～48 時間後に注射部位を ice cube で刺激し膨疹を発現させ（PK 反応陽性）、ついで抗 IgE で患児血

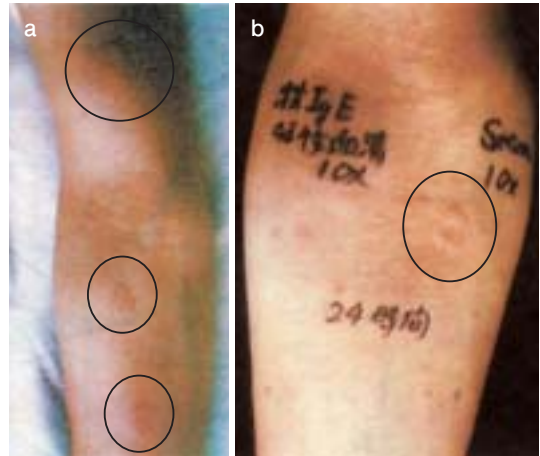


図 1 寒冷じん麻疹患児の血清を用いた PK 反応

- a : 上から原血清, 5 倍希釈, 25 倍希釈の血清を用いての PK 反応, 血清注射 48 時間後に ice cube で刺激しいずれにも膨疹が形成されている。  
 b : 抗 IgE で患児血清中の IgE を吸収後の PK 反応, 左側の抗 IgE で吸収後では膨疹はみられず, コントロールの右側では膨疹が形成される。  
 (アレルギー 22 (2) : 203, 1973 より引用)

清中の IgE を吸収し、吸収後の PK 反応陰性化を確認しました（図 1）。

抗 IgE による患児血清の IgE の吸収については、当時千葉大学にいらした多田富雄先生、奥村康先生（現 順天堂大学アトピー疾患研究センター）のご指導を受けました。世界で 5 例目にあたる症例だったと記憶しています。研修医 2 年目に貴重な症例に出会ったことが、私の臨床研究の第一歩でした。

\* 山口大学名誉教授/実践女子大学食生活科学科教授

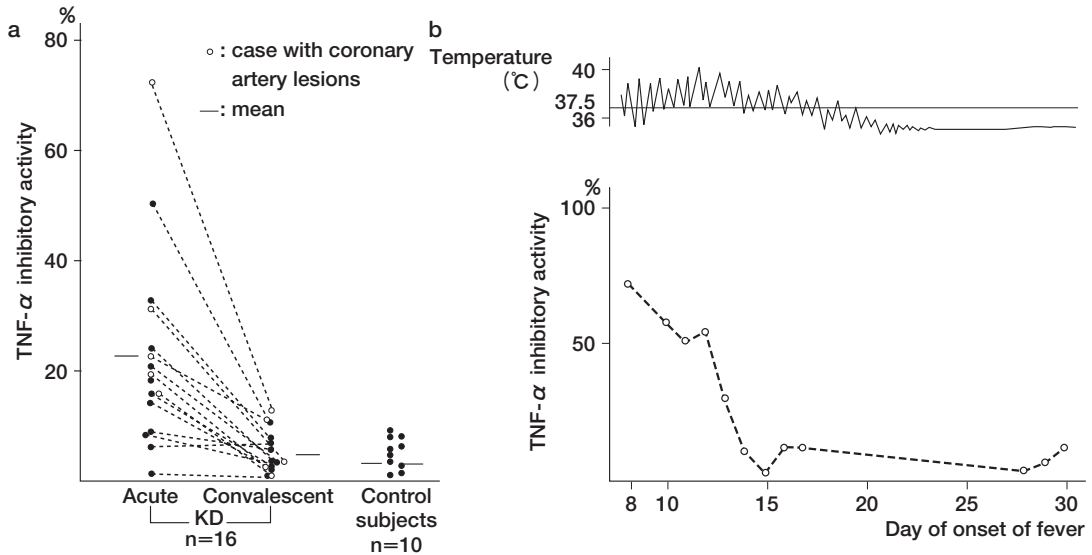


図 2 川崎病患儿 (KD) の尿中 TNF- $\alpha$  inhibitory activity

a: 急性期と回復期の比較 b: 2 歳 4 カ月児の経過 (Clinical Immunology and Immunopathology 63 (3) : 286-287, 1992 より引用)

## II. 順天堂大学

2 年間の研修を終えた後、順天堂大学小児科に入局 (昭和 47 年) しました。順天堂大学に進んだ理由は、順天堂大学の加藤英夫教授と馬場実先生がご懇意にされており、また加藤先生に親しみを感じたからです。加藤先生には大事に育てていただきました。発疹の患児の免疫学的アプローチが私に与えられたテーマで、そのなかから川崎病に興味を抱きました。川崎病の病態の研究に打ち込む毎日でしたが、とても充実したときでした。順天堂大学では免疫グループなるものができ、私が責任者で 20 名近いメンバーとともに研究と遊びに明け暮れていました。当時のメンバーとは今でも交流があり、毎年新年会を開いていただき、酒を酌み交わしています。

順天堂大学時代では、川崎病の TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) の論文を紹介します。いまでは川崎病がサイトカイン関連疾患であることを誰もが知っていますが、当時はサイトカインって何? という時代でした。TNF- $\alpha$  は血管傷害作用を有するサイトカインで、われわれは川崎病の血中 TNF- $\alpha$  値の上昇を報告したが、その後の報告

は必ずしも一致しません。それは TNF- $\alpha$  の半減期が短いことと関連しています。その後、尿中に TNF- $\alpha$  の活性を阻害する因子が存在することが報告され、われわれは川崎病患児の尿中の TNF- $\alpha$  の活性阻害因子を測定しました。

図 2 に示すごとく、尿中 TNF- $\alpha$  inhibitory activity の上昇がみられました。これは TNF- $\alpha$  の活性が高いことによる裏返しの所見です。患児の尿サンプルの収集は松原知代先生 (現 順天堂大学静岡病院) の努力のたまものです。後に尿中の TNF- $\alpha$  inhibitory activity の本体は TNF receptor であることが明らかにされました。順天堂大学での最後の研究となったのが TNF-receptor です。TNF- $\alpha$  の活性に伴い、血中にシェディングする TNF receptor (TNF-R) が TNF- $\alpha$  活性の指標となります。川崎病の血中 TNF-R type I (TNF-RI) 値を図 3 に示します。

血中 TNF-RI 値の高い症例では、免疫グロブリン製剤投与にもかかわらず冠動脈病変の併発が高いことが明らかです。この TNF- $\alpha$  活性化が最近話題になっている TNF- $\alpha$  阻害薬 (レミケードなど) による治療の原点です。TNF-receptor の論文 (1994 年) で、TNF- $\alpha$  阻害薬の登場を予期してか、

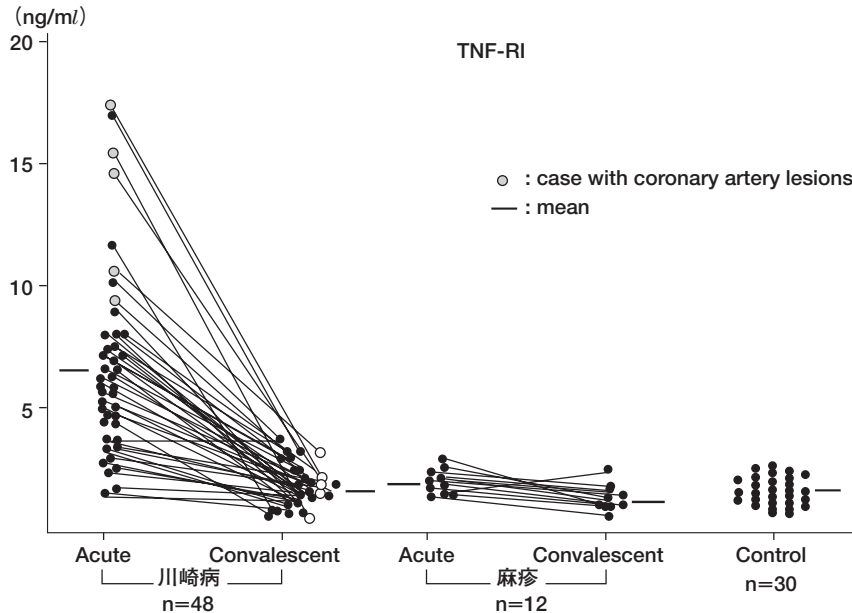


図 3 川崎病の血清中 p60 可溶性 TNF-RI 値の変動 (Journal of Pediatrics 124 (5) : 722, 1994 より引用)

論文の最後を以下の文章で締めくくっています。

「We speculate that additional therapy, by modulating the regulatory system of TNF- $\alpha$ , may be more effective during acute Kawasaki disease.」

松原先生らとともに学んだ TNF の世界はとても魅力的で、その後の山口大学での研究の出発点となりました。

### III. 山口大学

平成 5 年から山口大学小児科を主宰することになりました。当時の順天堂大学の教授は藪田敬次郎先生で、山口大学へ後押ししていただき大変感謝しております。

山口大学医学部からの要請は、臨床に力を注いでほしいとのことでした。着任後、火曜日に病棟総回診、金曜日に火曜日以降の入院患児の回診、また火、金曜日の午前 9 時から退院予定の患児の回診を行いました。山口大学附属病院は宇部市にあります。市立病院にあたるものがなく、開業医か大学かという選択肢で大学は市民病院を兼ねざるを得ない環境です。臨床が主役で、研究はわき役の位置づけですが、感染免疫、アレルギーを

中心に行いました。川崎病、髄膜炎、脳炎・脳症、敗血症、アレルギー疾患の病態解明に関する研究です。学位取得者は 50 名で、研究歴など資格を有する医師のほぼ全員が学位を取得しました。

山口大学時代では、市山高志先生（現 鼓ヶ浦こども医療福祉センター）の転写因子 nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) の論文を紹介します。彼は米国テキサス大学（指導教授 Lipton 教授）から帰国後 NF- $\kappa$ B を臨床研究に取り入れた先駆者です。TNF- $\alpha$ , interleukin 1 (IL-1), IL-6 などの炎症性サイトカイン、IL-8, monocyte chemoattractant protein 1 などのケモカインおよび多くの接着分子の発現・産生には、遺伝子からメッセンジャー RNA への転写が必要です。この細胞内シグナル伝達の制御に転写因子 NF- $\kappa$ B が関与します。図 4 に示すごとく、川崎病の末梢血では急性期に CD14<sup>+</sup>単球/マクロファージおよび CD3<sup>+</sup>T リンパ球の NF- $\kappa$ B の活性化がみられ回復期に低下します。特に CD14<sup>+</sup>単球/マクロファージでの NF- $\kappa$ B 活性化が CD3<sup>+</sup>T リンパ球に比し顕著で、また免疫グロブリン製剤投与後 CD14<sup>+</sup>単球/マクロファージでの NF- $\kappa$ B 活性化が速やかに低下しま

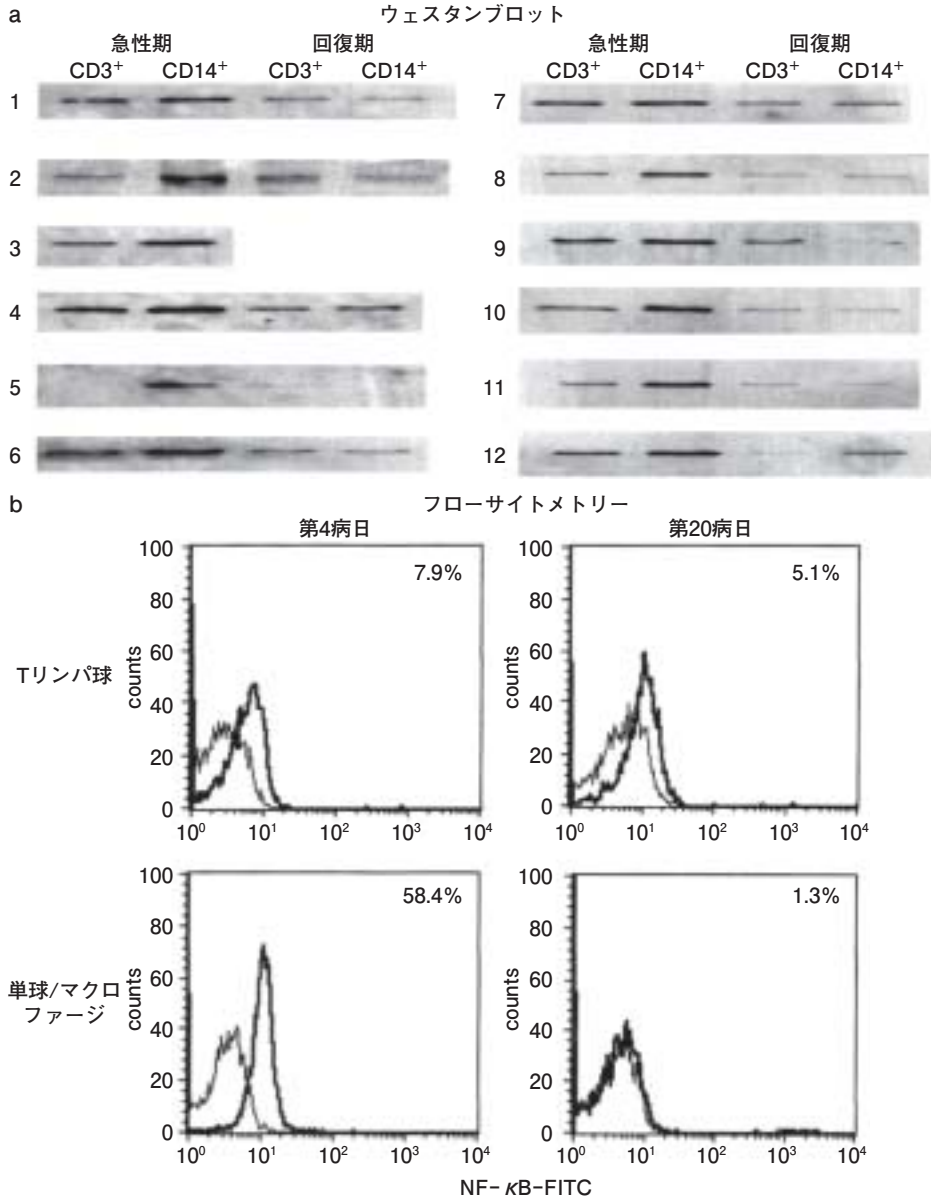


図 4 川崎病の末梢血単球/マクロファージ, Tリンパ球における NF-κB 活性化  
 a : ウェスタンブロットによる解析, CD3<sup>+</sup>=CD3<sup>+</sup>Tリンパ球, CD14<sup>+</sup>=CD14<sup>+</sup>単球/マクロファージ.  
 b : フローサイトメトリーによる分析, 2カ月男児の第4病日と第20病日.  
 (Clinical Immunology 99 (3) : 375, 2001 より引用)

した。

この市山先生の論文が引き金で敗血症, 髄膜炎, インフルエンザ脳症, 新生児仮死, inflammatory myofibroblastic tumor など, 各種疾患での NF-κB の動態に関する研究が盛んになり, 山口大学小児

科の研究が発展しました。

#### IV. 実践女子大学

山口大学を定年退官し, 当時の東京大学小児科教授 五十嵐隆先生 (現 国立成育医療研究セン

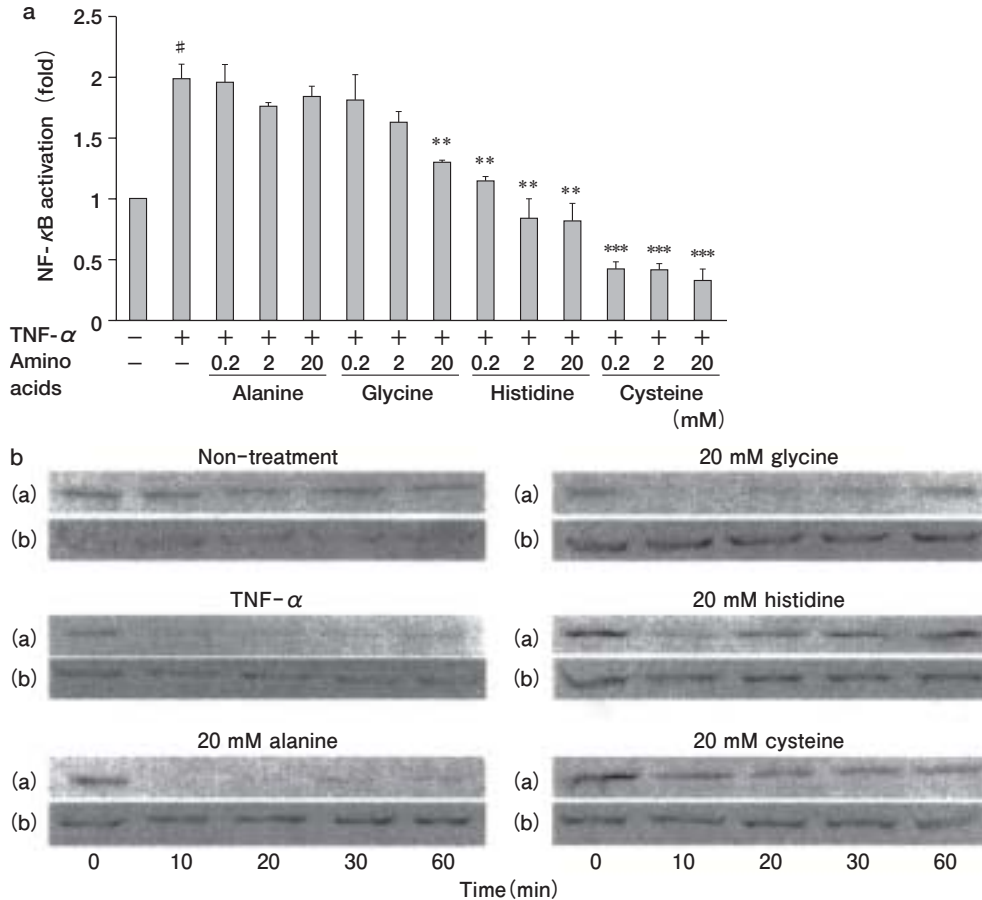


図5 冠動脈内皮細胞におけるアミノ酸のNF- $\kappa$ B活性化抑制作用

a : アミノ酸によるTNF- $\alpha$ 刺激によるNF- $\kappa$ B活性化の抑制 (ELISA法)。

\*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ , compared to cells stimulated with TNF- $\alpha$ . # $p < 0.001$ , compared to non-treated cells.

b : TNF- $\alpha$ で誘導されたinhibitor  $\kappa$ B $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ )のdegradation (ウェスタンブロット)

(a)  $\beta$ -アクチン, (b) ヒスチジン, システインの前処理にてTNF- $\alpha$ 刺激10分後のI $\kappa$ B $\alpha$  degradationの抑制がみられる。(Clinical and Experimental Immunology 167:271, 2012より引用)

ター)のご厚意で平成21年から実践女子大学の食生活科学科に勤務しています。ここでは山口大学小児科の長谷川俊史先生とのアミノ酸の抗炎症作用、昭和女子大学の原正美先生との幼児の食生活について共同研究を行っています。

図5に示すごとく、ある種のアミノ酸(システイン、ヒスチジン、グリシン)は培養血管内皮細胞に対して抗炎症作用を発揮することを明らかにしました。今後、これらのアミノ酸が血管炎や動

脈硬化などの血管内皮の炎症に果たす役割について言及できれば幸いです。

### おわりに

印象に残った論文のいくつかを紹介しました。これらから学んだ教訓は? という問いに対する答えは出てきませんでした。しいてあげれば、同愛記念病院、順天堂大学、山口大学、実践女子大学で研究を通じて出会った人々とのつながりの大切さのような気がします。