

私の歩んだ研究の道とそこからの教訓②⑤

出会いに導かれて

脇 口 宏*

はじめに

出会いは相手が人であれ、物事であれ、あるいは思想であれ、人生にとって大きな意味をもつ事柄ではないでしょうか。「人生を左右する人物あるいは出来事との出会い」は長い人生のなかでもそうあるものではないと思っている人が多いかもしれませんが、私は日常のなかに数えきれないほど多くの出会いがあると思っています。

「チャンスの女神には前髪しかない」ので、気づいた後では掴まえることができないといわれますが、実際には「チャンスの女神はごく普通の顔をしているので、目の前にいても気づかないことが多い」というべきだと思います。出会いを「出会い」と感じ、「大切なこと」と認識するリセプターがなければ、「出会い」が何度あっても気づくことはありません。若い読者の皆さんには、「日常のなかにこそ人生を左右する出会いがある」という意識をもっていただきたいと考えています。もっとも私自身は、出会いを強く意識してきたわけではありません。愚直に目の前の業務をこなし、その日その日を比較的大切に生きてきたつもりですが、積極的にチャンスの女神の前髪を掴まえようとした記憶はありません。私の人生は、「出会い」という先がみえない曲がりくねった川の流れに乗せられて、「出会い」に導かれて今日に至った気がします。流れに逆らわない人生といえるのかもしれませんが。

I. 研究という宝探しに焦りは禁物

卒業4年目から喜多村研究室で研究させていただきました。そこは、「6研、ウイルス研、たこ部屋」などと呼ばれていました。クリーンベンチとは名ばかりの箱のなかで組織培養をしていましたので、実験室の窓は閉め切って、エアコンのない部屋でバーナーを使い、ゴム栓を消毒するためにお湯を沸かしていました。夏には暑さに耐えきれず、上半身裸で実験したものです。実験室には若い女性もいたので、今なら完璧なセクハラ研究室といわれる状況でした。

喜多村先生から与えられた研究テーマは、「少量のγグロブリン筋注では血中の麻疹抗体が上昇しないが、麻疹を予防あるいは軽症化できる機序の解明」でした。初めはなかなか気が乗りませんでしたが、本格的に実験を開始してからは、毎日のように自分の血液を採ってリンパ球を培養したので、しばらくすると白血球層に赤血球が多数混じり、フィコールコンレイの上層に白ではなくピンクの帯ができるようになりました。当初は試行錯誤の繰り返しで、解決の糸口さえつかめないうちでしたが、喜多村先生は「もっと実験しろ」とはいわれても、「どうしてポジティブデータが出ない？」とは一度もいわれませんでした。あのとき、少しでも急かされるようなことをいわれていれば、研究を諦めていたかもしれません。「指導者は待つ人」とであると理解しました。

* 高知大学学長
〔〒780-8520 高知市曙町2-5-1〕

II. 研究は臨床力をも高める

あるとき、「ADCCをやってみよう」ということになりました。Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) とは、Fc 受容体をもつ K 細胞が抗原表出細胞に結合している特異抗体の Fc 部分に結合して、抗原表出細胞を破壊する免疫反応です。ごく少量の抗体でも有効に作動するので、「これだっ」と飛びつきました。標的細胞をいろいろ工夫して実験しましたが、これも失敗の連続でした。あるとき、麻疹ウイルス持続感染細胞株 (HeLa-MV 細胞) の存在を知り、喜多村先生にお願いしたところ、その場で札幌医科大学小児科の中尾亨教授 (故人) に電話して、HeLa-MV 細胞を入手してくださいました。このときが、実に 2 年近い「失敗という名のトンネル」から抜け出した瞬間でした。麻疹の ADCC は私の学位論文となり、臨床ウイルス学会 (当時は懇話会) でシンポジストに選ばれるという光栄にも浴しました。

失敗を繰り返した 2 年間も、「このアイデアはどんな結果を導いてくれるのだろう」、「今日の結果を 1 秒でも早く知りたい」と毎日わくわくしながら実験を繰り返し、研究計画を練り直したものでした。正に、「研究とは麻薬と同じである」といわれた先輩の言葉がよく理解できました。

この時期に研究生活にとって大切なことは、多数の最新論文を読むこと、学会発表したことは論文にして発信する責務があること、そして失敗によってより深く考えることを知りました。論文を書くには多数の参考文献を読むことになり、失敗の検証を繰り返すことで臨床医に必須の素養である分析力、推理力、洞察力などが身につきます。さらに、論文を書くことで地方にいても世界とつながり、研究に必要な検体とアイデアを提供してくれる仲間の輪が広がります。

III. 論文は読む人にわかりやすく書く

初めて書いた論文は、小児科医 4~5 年目の頃の「Immunoblastic lymphadenopathy (Lukes) の概念に該当する小児の 2 症例」でした。わが国初例でしたので意気込んで書き上げ、木本教授 (故人)

の部屋にうかがったところ、2~3 分眺められて、「これは日本語になっていない。書き直してきなさい」といわれました。これには唖然としましたが、しかたなく他の疾患の報告例を読み直し、その真似をしながら書き直して再度教授室を訪ねました。すると、木本教授は私の前に座られて、「主語、述語、目的語、時制を明確にする」、「この文は〇〇だからこのように変更する」、「この段落と前の段落の文脈が合わない」などと、赤鉛筆でもとの原稿がなくなるくらいに添削をしてくれました。1 回の添削に 2 時間ほど要したと思います。3 回目の添削後、「えー論文になったけん、日本小児科学会雑誌に投稿せー」との言葉をいただきました。私は「もう二度と論文を書くものか」という気持ちの一方で、心の底からわき上がる満足感と喜びで、それまでにない達成感を実感しました。木本先生の日本語教育のおかげで、その後は「読みやすく、理解しやすい」論文を早く書けるようになったと感謝しております。

20 数年前、「留学経験者に多い『にてよりするも症候群』」、という新聞投稿がありました。学術論文では「にて」は「で」、「より」は「から」を用い比較級以外に使用しない、「するも」は「したが」とするべきところを、「にて、より、するも」が頻用されている論文が多いことを嘆く内容でした。学術論文、学会発表では過去形を用い、同音異義語は理解を遅らせるので避けるべきであります。私も論文査読をする立場になったとき、「論旨」、「てにをは」、「時制」、「主語述語」が混乱している、まさに「日本語になっていない」、あるいは「にてよりするも症候群」が目につくことに嘆かわしい思いをしました。いつの頃からか、お節介に査読原稿に赤字を入れたり、文脈をつなげるために「段落の入れ替え」や「図表の修正」を指示するような、査読者の立場を超えた行為をするようになりました。不完全な論文を不採用にすることは簡単ですが、せっかく若い先生が一生懸命に書いた論文を何とか世に出すお手伝いをしたいという気持ちと、これからも論文を書き続けてほしい気持ちを込めて、「指導医は何しているのだろう」と心のなかで毒づきながら添削させていただきました。ずいぶん失礼なことをしたと汗顔の至

りですが、読者のなかに心当たりがある先生がおられましたら、この場をお借りしてお詫び申し上げます。

IV. 黎明期は人間を変える

昭和53年11月のことです。同年4月に高知医科大学小児科学教室の初代教授に昇任された喜多村先生から、「高知に来るように」との命を受けました。当時、松山赤十字病院小児科部長（研究室の先輩）から、「そろそろ松山へ帰っておいで」といわれ、私もすっかりその気になっていることでした。木本先生からも、「2〜3年でよいかから行ってくれ」といわれ、昭和54年4月に高知へ参りました。そして、私の人生を変えた若い研究者に出会いました。彼はMDではなく私より7歳年下でしたが、すでに研究の道を着実に歩んでおりました。当時、官舎住まいの若い教員たちは毎晩のように誰かの部屋に集まって、酒を飲みながら自分の未来、高知医大の将来を夜遅くまで語り合ったものです。ある夜、彼が高知医科大学に骨を埋めるといわんばかりに研究について熱っぽく語りました。彼の言葉は私にとって大きな衝撃であり、2〜3年の腰掛けのつもりでいたことを強く恥じた次第です。病院も研究機器や研究材料もない場所で2年半も過ごすことを、「空虚で無為徒勞な時間を押しつけられた」と感じていた私ですが、次の日から毎日図書室（館はまだありませんでした）に籠って、新着雑誌を読みあさる日々をおくることになりました。正に、本の虫になったことがその後の人生を変えたといっても過言ではありません。高知への赴任、あり余る時間、彼との出会い、どれ一つ欠けても私の現在は全く別のものになったことでしょう。流れに逆らうようにして自分の意思で進む道を決めることも大切ですが、人との出会いという流れに乗って流れゆく先をときに任せ、出会いを楽しみながら、与えられた場所を大切にしながら積極的に流されて行くことも、人生の選択肢として捨てがたいものがあると思います。

附属病院が開院した昭和56年10月から、初代病棟医長として午前中の病棟回診と入院患者さん全員への指示・検査内容の確認を行う毎日のなか

で、週1回の専門（血液・腫瘍）外来を受けもちました。当初の実験は外来患者さんの血液を使わせてもらっていたので、検体（ヘパリン血）処理は診療終了後の午後5〜6時から始め、終わるのは翌朝6時頃で、東の空が明るくなる頃に帰宅して入浴、朝食を食べて出勤、そして病棟回診で一日が始まる生活でした。いつの間にか、夕食は家内が医局に持参し、家族と若い医局員と一緒に食卓(?)を囲むことも習慣のようになりました。このような環境で研究・教育・診療を継続できたのは、家族の協力と新しい医科大学の歴史を作る覚悟で、全教職員が燃えるような情熱で教育、研究、診療に邁進する環境にあったからだと思います。明治維新の例をあげるまでもなく、黎明期は刮目に値する変貌を成し遂げさせると思います。

V. SSPE との出会い

出会いには人知を超えた不思議があるように思います。麻疹のADCCが軌道に乗り、博士論文のデータがそろった昭和53年に6名ものSSPEが次々に入院しました。喜多村先生が20年近く求めてやまなかった患者さんですが、皮肉にも高知医科大学に栄転された直後のことでした。私は「自分の研究の出会いはSSPEである」と考え、患者さんの血液カリコールに免疫阻害物質がある、あるいはリンパ球に機能低下があることを想定して研究を開始しました。その矢先、私も高知医大へ赴任することになり、SSPEから遠ざかることになりました。私はSSPEとは縁がなかったと考えましたが、昭和56年10月の附属病院開院後、毎年1〜2名、計4名ものSSPEが入院してきました。「やはりSSPEが出会い」と信じ、その病態解明と治療法の開発に腐心しました。当時は新薬、治験薬が容易に入手でき、小脳変性症に有効な「TRHがSSPEに使えるかもしれない」と喜多村先生にお話しすると、即座に「やってみよう」といわれ、ご家族にも承諾していただきました。イノシプレックス内服、インターフェロン髄注にTRH点滴を加えたところ、4例中2例に改善がみられました。第1例の患者さんは、TRHを投与するたびに一段一段階段を上るように改善し、自分で電車通学できるまでに回復しました。その効果

は徳島大学小児科の追試でも確認されました。SSPE の病態解明はできませんでしたが、TRH の有効性を発見でき患者さんへお返しができたと思っています。

第 1 例は、何年か後に麻疹抗体価が低下し副作用も気になったので、インターフェロンの減量・断薬を試みたところ、再度悪化してしまいました。再治療の効果は初回ほどではなく徐々に進行して、現在は寝たきりの状況になっています。本症の本態を考えると、減量はもっと慎重であるべきだったかもしれないと悔やんでおります。

VI. 慢性活動性 EB ウイルス感染症に導かれて

慢性活動性 EB ウイルス感染症との出会いは、附属病院開院半年後の頃と記憶しております。生後 1 カ月頃から発熱を繰り返し、リンパ節腫脹、肝脾腫に加え、反復する発熱、喘鳴、呼吸困難、間質性肺炎、発疹を呈した生後 2 カ月の赤ちゃんでした。多臓器型のランゲルハンス細胞組織球症を疑い、皮膚生検しましたが診断できませんでした。たまたまリンパ節細胞を組織培養したところ、EB ウイルス陽性 B 細胞株が樹立されたのです。早速、保存血清を取り出し、EB ウイルスとサイトメガロウイルス抗体を測定したところ、VCA-IgG 抗体と CMV-IgG 抗体が入院時の 10 倍から 4 カ月後に 640 倍まで上昇しました。症状は約半年間持続して、その後徐々に軽快しました。研究を始めた頃、喜多村先生から「血清は宝物だ、絶対に捨てるな」といわれ、開院 10 年後には -70℃冷凍庫 (700l×3 台) の中身はほとんど脇口がストックしたといわれましたが、このときほど、血清を捨てなくてよかったと思ったことはありません。

1 年後に同症状の 1 歳児に出会いました。すぐに EB ウイルスとサイトメガロウイルス抗体を測定し、EB ウイルス抗体の持続的活動性を示す抗体反応が観察されました。「慢性活動性 EB ウイルス感染症」との出会いです。さらに半年後、同じような幼児が入院し、さすがにこれが何であるかを知りたくなった私は、EB ウイルス特異的 CTL 活性を測定しようと考え、北海道大学の水野助教授 (後の東京医科大学教授) に電話して、EB ウ

イルス産生 B95a 細胞をいただきに北海道大学まで行きました。正に、このときが「私の EB ウイルス研究」が始まった日でした。その後、慢性活動性 EB ウイルス感染症が次々に来院し、松山日赤の 2 例を含めた 6 例の分析結果を「慢性活動性 EB ウイルス感染症の免疫」として日本小児科学会で報告しました。そのとき、私の前の演題が岡野素彦先生 (北海道大学小児科) の「慢性活動性 EB ウイルス感染症の臨床」でした。この 2 演題が、わが国における慢性活動性 EB ウイルス感染症研究の幕を開けたと考えております。別々の施設から同時に、同じ疾患を対象としたわが国初の研究成果を報告した岡野先生との劇的な出会いに運命的なものを感じます。その後も研究を続け、成果を論文にすることで、短期間の間に関東以西の各地から 100 例を超える検査依頼を受けることができました。どのような形であれ、論文を書き続けることの大切さを知らされました。

ちなみに、当時水野先生に面識があったわけではなく、高知医大にいた尺八愛好家の外国人教師と私 (尺八の師範) の会話のなかで、「私の奥さんは水野先生の妹よ」、「水野先生って誰?」、「北海道大学で EB ウイルスの研究をしている高知出身の先生」と教えてもらった記憶を頼りに電話したという無謀な行動でした。北海道大学の研究室で偶然出会ったのが、若き日の今井章介先生 (後の高知医科大学微生物学教授) でした。岡野先生、今井先生は、倉繁教授 (故人) とともに立ち上げた「EB ウイルス感染症研究会」の世話人をしていただき、ともに生涯の友であります。EB ウイルス感染症研究会は 3.11 の東日本大震災の年以外は毎年開催され、平成 26 年 3 月に 23 回を数えました。最初の EBV+CMV 重複感染例のリンパ節を培養していなければ、臨床検体を大切に保存していなければ、慢性活動性 EB ウイルス感染症との出会いも、多くの先輩、仲間との出会いもなかったことでしょう。

高知大学医学部小児思春期医学教室における EB ウイルス研究は、藤枝教授の臓器移植に伴う PTLD の研究に進展し、現在も微生物学教室との共同研究が行われております。小児科医として歩んできた 40 年は決して平坦な道ではなく、一時

は高知を去ろうと考えたこともありましたが、与えられた場所を楽しみながら責務を果たすことで結果がついて来たように思います。心残りは、医学部長を拝命した頃から公務が増加し、回診とカンファレンスから遠のくことが多くなり、医局員の教育と研究指導を全うできなかつたことです。研修医制度で入局者が途絶え、独法化で診療偏重傾向になり、これ以上の業務負荷は可哀想という思いもありました。しかし、能力を超えると感じるほどの業務をこなしてこそ、本来の能力が最大限に引き出されることを教えるべきでした。「神は試練に耐え得る者に試練を与える。試練を乗り越えた先には必ず光がある」という言葉があります。身の丈を越える試練に対峙することは耐えがたいことですが、身の丈が試練の高さに見合うように努力することで、私たちにも背中に翼が生えてくるのではないのでしょうか。

おわりに

EB ウイルス研究のおかげで多くの先生方と親しくさせていただきました。当時は雲の上のような大教授、名誉教授の先生方、当代一流の研究者とも親しくなれました。すべての出会いが現在につながっていることをこの拙文を書きながら改めて感じ、「出会い」のすべてに感謝しております。

私は先輩直伝の組織培養技術を基礎にして、実験系を独学と工夫で確立してきました。独学ゆえの繰り返す失敗は、徹底的に PDCA サイクルを回す経験になりました。一流の研究者に直接指導してもらうことは大切ですが、最終的に自分の工夫を加えた独学の領域なくしては、独り立ちした研究者になることは困難でしょう。読者の皆さんに「独学の勧め」を宿題に残して稿を終えたいと思います。