

Be
Ambitious!



Episode 2

人との出会いと私の血液学

本コーナーのタイトル「Be Ambitious!」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて、長年に渡り、血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。



日本医学会長
高久 史磨

運命を決めた 衣笠先生との出会い



私は中学生の頃から科学、特に物理学に興味を持っていた。熊本の第五高等学校（五高）も理科Ⅰ類（Ⅰ類は理学部や工学部系で、医学部に行く生徒は理科Ⅱ類を選んでいて）を選んだ。それがなぜ医学部を受験したかという、高等学校の物理の講義がまったく面白くなかったからである。私が自治医科大学の学長時代、恒例の6年生への最終講義の時、ある学生が「先生は何で医師になろうとしたのですか」と聞いてきたので「私は元々物理学をやりたかったが、高等学校の物理の講義があまりにもつまらないので止めた」と言ったところ、全員が大笑いした。どうもその当時の自治医科大学の物理の講義が極めて学生に不評だったようである。高等学校当時、YMCAに属してキリスト教の教会に通っていたことも、医学部を選んだ理由の一つだと考えている。大学も自宅の門司に近い九州大学を受ける予定だったが、五高3年生の暮れに、広島県の宮島で高校YMCAの全国大会があり、東京から来た学生がスマートに見えたので、門司に帰る汽車の中で、やはり東京の学校に行こうと決めた。

大学の4年間は今から考えても極めて平凡な4年間で、YMCAやセツルメントの活動に参加したくらい記憶しかない。当時のインターン研修を型通り終えたが、その時入局を勧誘されたのは眼科だけであった。せっかく誘っていただいたので眼科に入局しようかと随分考えたが、結局インターンの時に回った第三内科（当時の沖中内科）に入局した。10人位が入局したと思う。

入局するとすぐにベッド持ちになった。その時のオーベン（今でいう指導医）が衣笠恵士先生であった。ベッド持ちになってからは臨床に夢中の毎日であり、また、学生時代よりもずっと勉強したと思う。当時のオーベンは名ばかりであった。それでも自分の研究室を決めるとき、衣笠先生から血液の研究室に入るように勧められた。当時、血液のグループとして助教授の中尾喜久先生のグループと講師の三好和夫先生のグループがあったが、衣笠先生のご尽力で中尾先生のグループに入ることができた。このことが、それからの私と血液学とのかかわりの運命を決めたと思う。

中尾先生の元での研究生生活 平嶋君とともにEPO研究 に取り組む



当時のわが国の血液学会は形態系が中心であったが、中尾先生は鉄やヘムの代謝に興味を持っておられ、血液学会としては異色



昭和 35 年（1960 年）頃、衣笠先生とともに

の存在ではなかったかと思う。私は研究室に入ってからポルフィリン代謝のことを研究することになった。高校時代、大学時代を通じて生化学を徹底してさぼった私には大変な仕事だった。当時国立公衆衛生院におられた浦田郡平先生らのお力添えで、赤血球の遊離プロトポルフィリンに関する論文をまとめることができ、この仕事が私の博士論文になった。また、当時 Fe^{59} を使った体内のフェロカイトネティクス、 Cr^{51} を使った赤血球寿命の測定もできるようになっていたので、派遣された浴風会病院では患者さんを診察しながら、貧血のある高齢者の鉄代謝や赤血球寿命の測定を行った。これも論文にしたはずである。人の中に Fe^{59} や Cr^{51} の様な放射線物質を注入するという、今では考えられないことをしたことになる。

研究室に入って 1 年経ち、昭和 30 年（1955 年）卒の平嶋邦猛君（本文では日本流に先輩を“先生”，後輩を“君”と呼ぶことにする。ご容赦願いたい）が研究室に入り、一緒に仕事することになった。ちょうどその頃、中尾先生がかつて留学しておられたシカゴ大学医学部の同窓会誌に、Prof. Jacobson が腎臓でエリスロポエチン（EPO）が作られることを発見したということが載っていた。そこで平嶋君が中心となって EPO の研究をすることになり、 Fe^{59} をつけた *in vitro* ヘムのアッセイ系で EPO の活性を測定する研究を行なった。この結果は「Proceed Exp Biol Med」に中尾先生の first author で掲載された。

昭和 33 年（1958 年）に中尾先生が群馬大学第三内科の教授になられ、私は中尾先生と一緒に群馬大学内科の助手として移った。群馬大学では臨床の義務があったが、研究室では大学の若い人と EPO の仕事とヘム合成の仕事をした。群馬大学には 1 年半いたが、助手の順番が来たため東大第三内科の血液研究室に戻り、平嶋君と 2 人で仕事を続けた。このころは平嶋君と 2 人だけで細々と仕事をしていたが、2 人とも若く、結構楽しかった。当時の沖中内科は神経が中心であったため、平嶋君と EPO と神経を結びつける仕事をしようと思い、マウスの内臓神経を切断すると瀉血に対する造血反応が低下することを私の first name で 1961 年「Nature」誌に掲載した。ちなみに沖中先生の御退官の業績集の中に載っていた血液関係の仕事はこの論文だけだったと記憶している。

その後の生き方に 大きな影響を受けた シカゴ大学留学



昭和 37 年（1962 年）に国際原子力委員会の留学生試験を受け、運良く合格した。EPO 研究の中心であったシカゴ大学の Argonne Cancer Research Hospital/ACRH に留学した。しかし ACRH では Prof. Jacobson が Director になり、研究の中心は Prof. Goldwasser に移っていた。Prof. Goldwasser は EPO の純化に夢中で、私は Dukes というスタッフと 2 人で EPO の *in vitro* assay を行った。その結果を一応、「Endocrinology」に発表した。その論文が他の研究者に引用された記憶はあまりない。ちなみに 2013 年の札幌での『第 75 回日本血液学会学術集会』で特別講演をし、私とその講演の座長をつとめた Dr. Sanford, B. Krantz はその当時同じ研究室で仕事をしていました。

私はシカゴ大学にいる頃から、RNA ウィルスによる動物の白血病に興味を持ち、シカゴ大学の中でその関係の仕事をしている研究者を訪ねたりしたが、白血病の仕事はせずに 1 年後の昭和 38 年（1963 年）には日本に戻った。私がシカゴ大学を訪れた時は、Jacobson の行った EPO の産生に関する初期の研究が一段落し、研究全体にあまり活気がなく、私のその後の研究の面ではあまり役に立たなかった。しかしアメリカの研究者や一般の人達の考え方には学ぶことが多かった。その 1 つはある教授がくり返し言ったことであるが、「自分は若い時にチャンスを与えられ、今の地位につくことができた。私の最大の使命は若い優秀な人を見つけ、その人にチャンスを与えることである。そのことがまた、恩師に対する恩返しになる」という言葉であった。その言葉が私のその後の教育者としての人生の指標となった。



シカゴ大学留学時代、ニューヨーク旅行中のスナップ

中尾教授が戻り、活気づく 東大三内へ。Stem cell など研究成果が続出



帰国する頃には、もう少し基礎的な研究を続けたくて東大の基礎の教室に移ることなども考えた。しかし、帰国途中で、中尾先生が東大第三内科の教授になられたことを聞き、内科に戻ることにした。中尾先生が戻られてから、三浦恭定君が血液のほうに移って造血組織の培養を始め、藤岡成徳君、佐々茂君、千葉県三君、八幡義人君、倉科周介君、溝口秀昭君、小峰光博君、鈴木重任君、青木洋祐君、戸川敦君ら、優秀な人達が血液の研究グループに入って、研究室にはわかに活気づいた。

私はその頃、EPOの仕事とともに、和田攻君と公衆衛生院の浦田先生の所でポルフィリン関係の仕事をしていた。その頃から、私は臨床の研究室だからデータが出なくても白血病に関係する仕事をしなくてはおかしいと主張し、その手始めとして藤岡君や小峰君らと一緒にDNA合成に関係のある仕事を始めた。といっても私はもっぱら2人の仕事を手伝う形であったが、おかげでそれ以来、厚生省の白血病治療の研究班に入れてもらうことができるようになった。

そのころの仕事としては藤岡君が見つけた“悪性貧血で骨髄細胞中の thymidine kinase が高い”という仕事が大きかったと思う。この仕事は「Life Science」誌に報告されている。また、EPO 関係では、三浦君が人工的に多血症にしたマウスの脾臓をEPOと一緒に培養したところ、新たに幼若な赤芽球が *in vitro* で出現してくることを認めた（「Blood」誌に報告）。これは、未

分化な stem cell から赤芽球が出現してくることを初めて形態学的に明らかに示した点で、大きな仕事であったと思う。

しかし、このことを日本血液学会で発表したところ、病理関係の人たちをはじめ、シニアの血液学会の人たちから stem cell のような形態学的に同定できない細胞が存在するはずないと、かなり攻撃された。中尾先生が血液学会の会長をされた時、「造血幹細胞」に関するラウンドテーブルディスカッションで、「こんな存在しない細胞についてのディスカッションをしても意味がない」と発言された某大学助教授の方がおられた。しかし、その方はその後、骨髄移植のことを始められ、造血幹細胞の存在を認めざるを得なくなった。現在、血液学会のプログラムの中に造血幹細胞の項が設けられ、多数の演題の応募があるようになったことを考えると、まさしく今昔の感がある。

そのころ、佐々君は、EPOによって stem cell が赤血球に分化してくるにつれて、ヘム関係の酵素が出現してくることを「Ann NY Acad Sci」などに報告し、千葉君のEPO、三浦君、溝口君の stem cell、佐々木君のヘム合成、藤岡君、小峰君のDNA合成などの各研究グループができ、一応の研究体制ができた。また、倉科君も加わり、彼は医科歯科大学の中尾真先生のところで赤血球膜の仕事をした。

しかし、そのころから始まった“大学紛争”のため、大学の医局への入局拒否が始まり、研究室に人が来なくなった。それでも血液に興味のある人たちが新たに入局し、第三内科以外の所で血液の臨床や研究を始めた。その中に森真由美さん、橋本康男君、元吉和夫君、浅野茂隆君、佐々木竜平君、隅谷護人君などがいた。なお、隅谷君は昭和48年（1973年）、「Lancet」誌に成人T細胞白血病（ATL）の最初の症例を報告している。

大学紛争の最中は、理学部から来ていた小野哲君のつてを頼って、千葉大学の腐敗研究所（現・真菌医学研究センター）や、川崎にある帝国臓器の研究室などで仕事をすることもあった。

自治医科大学へ赴任 M-CSFの精製などに着手



昭和47年（1972年）に自治医科大学ができ、昭和49年（1974年）から病院も開設したため、東大第三内科の血液グループのかなりの数の人が、自治医科大学に移った。そのなかに三浦君、青木君、倉科君、浅野君、佐々木君、元吉君らがいた。

自治医科大学に移ってからは教育・診療、大学の用事に追われ、自分で実験をすることはほとんどなくなった。三浦君は研究所の教授になり、久保田一雄君らと一緒に造血幹細胞培養の仕事続け、青木君は、sideroblastic anemia のかなりの症例で赤芽球

中の ALA 合成酵素の活性が低下していることを「JCI」誌に報告している。

また、佐々木君は DNA 合成関係のこと、特に terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) のことを始めていた。現在大阪市立大学におられる北川誠一君は、白血球の仕事を「JCI」誌などに発表した。三浦教授の教室を含めた自治医科大学の私たち血液グループは、白血病を含めて造血細胞の分化のことを研究の中心にしたと記憶している。

自治医科大学に移った頃から、赤芽球に働く EPO に対応する顆粒球に働く colony stimulating factor (CSF) が話題になった。そこで私たちは、EPO と同じようにヒトの尿の中にも CSF があるのではないかと考えた。そこでミドリ十字社が正常人の尿からウロキナーゼをとった残りから、CSF を精製することを元吉君が森永乳業の研究所の人たちと始めた。この CSF は、元吉君らによって後に macrophage colony stimulating factor (M-CSF) であることが明らかになったが、須田年生君（熊本大学発生医学研究センター長/慶応大学名誉教授）にもこの仕事をいろいろと手伝っていただいた。

このほかに、厚生省の造血障害班の班員の方々をお願いして、同じ方法で骨髄中の colony forming unit in culture (CFU-C) を測定してもらい、再生不良性貧血の患者の T リンパ球が GFU-C を抑制するという他施設との共同研究を行った。その結果は、「Blood」誌に久しぶりに私の first name で載った。

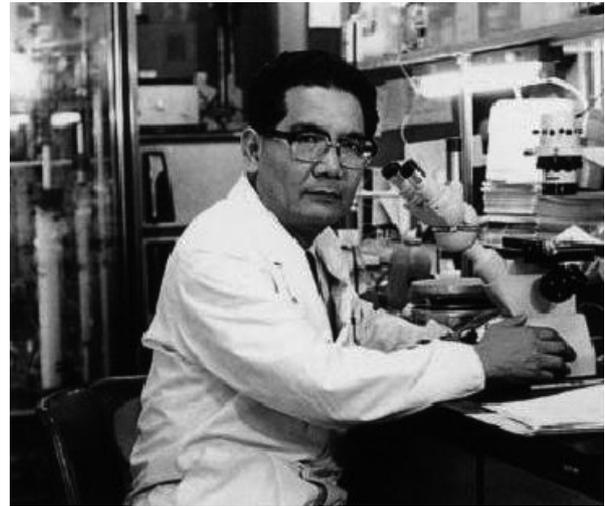
東大に戻り、分子生物学的手法を導入。MDS の N-ras 点突然変異を報告



私は昭和 57 年（1982 年）7 月、再び東大に戻った。紛争の影響もあってか、関東の医科大学に比べて関西の医科大学のほうが研究に勢いがあり、「西高東低」と言われていた。私は東大に戻った時、この状況を何とかしたいと考えた。

そのころ、すでに分子生物学の研究が盛んになっており、基礎の研究には分子生物学的な手法がどんどん取り入れられていた。私は、分子生物学の手法を取り入れるのは、内科の中でも血液学が最適と考えた。幸い、平井久丸君が栄養学の教室でがん遺伝子の研究をしていたので、第三内科の神経グループの研究室であった八研を P3 の研究室にし、平井君にその研究室の主任になってもらった。その結果、八研に若い人が集まるようになり、白血病の時のがん遺伝子、特に N-ras の変化を中心とした仕事が出るようになった。

その頃、私は日本癌学会総会の「前がん状態」のシンポジウム



東大第三内科時代（昭和 58 年）

で何か話をしなければならなくなった。当時、myelodysplastic syndrome (MDS) 患者の中で急性白血病になる人が少なくなることから、MDS は前白血病状態ではないかと考えられていた。そこで平井君と相談して、急性骨髄性白血病細胞でみられる N-ras の点突然変異が、MDS の症例の骨髄中でもみられることがあるのではないかと考えた。その予想があたり、N-ras の点突然変異が一部の MDS 症例でみられた。

この仕事は、前がん状態の時にすでにかん遺伝子の変異があることを示した最初の仕事であると自負している。癌学会のシンポジウムの発表の際、当時九大におられた関口睦夫教授が立ち上がって激賞されたことを懐かしく思い出す。この仕事は平井君の first author で「Nature」誌に載った。

このほか、浦部晶夫君が EPO 関係の仕事、北村聖君は免疫関係の仕事をしていた。また、しばらくして宮園幸平君、石川冬木君らが研究室に入り、血小板から作られる増殖因子の純化とクローニングを行った。この仕事も「Nature」誌に掲載されている。なお、宮園君はその後 Uppsala の Dr. Helsing の所に行き、transforming growth factor- β (TGF- β) の仕事をしたが、現在 3 期目の東大医学部長の職につかれています。

rEPO, rG-CSF の治験を総括。治験への国の対応に残念な思いも



私が東大に戻って間もなく、キリンビールがヒトの尿からの EPO の純化に乗り出した。その経過中アメリカの Amgen 社が



昭和 62 年（1987 年），東大第三の 2 つ目の細胞工学研究室（旧レントゲン室を改修）にて

recombinant EPO (rEPO) を作るのに成功したことを契機として日本に Kirin-Amgen 社が作られ、この会社が作る rEPO の臨床治験に、私は治験統括者として関係することとなった。

この時に、第 I 相試験で正常者に rEPO を投与するという馬鹿げたことを行わざるを得ず（アメリカでは当然腎性貧血の患者を対象にして rEPO の第 I 相試験をおこなっている）、治験に対する当時の厚労省の対応に疑問を感じた。正常者にごく少量の rEPO を投与するなどという余計なことをしたため、日本と欧米でほとんど同時に rEPO の臨床試験が始まったにもかかわらず、rEPO の腎性貧血に対する有効性に関する主要な論文は欧米から全部先に出てしまい、残念な思いをした。

その後引き続いて recombinant G-CSF (rG-CSF) を同じく Amgen 社が作りこれも Kirin-Amgen 社で日本の治験を行うことになり、また、治験統括者となった。rG-CSF も rEPO と同様に効果が著しいため、治験が急速に進んで、骨髄移植後やがん治療後の好中球減少に対する適応が認められた。ただ、当時アメリカではすべてのがん種の化学療法後の好中球減少症に rG-CSF の適応が認められたのに対して、日本では治験を行ったがんの種類だけに rG-CSF の使用を厚労省に限ったため、がんの種類によっては化学療法後、好中球減少症になっても G-CSF の投与が受けられないというおかしなことが起こった。このことはその後改められたが、G-CSF の適応でないがん患者の主治医から、そのことについての不満を随分聞かされた。

東大に戻ってしばらくの間は研究室をのぞいていたが、その後のいろいろな雑用に追われ、上述の rEPO、rG-CSF の臨床治験をもって私の血液に関する研究は終わり、国立国際医療（研究（現））センター総長、自治医科大学学長、日本医学会長など、管理を主体とする生活に移ってしまった。

人との出会いは運命。 恩師・先輩・後輩など、 多くの人々の支えに感謝



今までの私と血液学との関わり方を考えると、一番長い間お世話になったのは中尾先生である。中尾先生からは、“他人の良い所を見つける努力をすること”“上下の人に同じように接すること”“細かい内容の仕事は下の人に任すこと”などを教えていただいた。

先輩の中では衣笠先生に本当にお世話になった。血液の研究室に誘ってくださったのも、中尾先生の下で研究ができるように配慮してくださったのも衣笠先生であった。人の出会いは運命であるが、衣笠先生にお会いしていなかったら、私の人生は変わっていたであろう。私が東大第三内科の教授になってから、ある会で衣笠先生が、「高久君がこんなに偉くなるとは思わなかった。」とおっしゃった。私の兄がその場にいたら、同じことを言っていたであろう。

前川先生には群馬大学以来、いろいろお世話になった。自治医科大学に残るか東大に応募するかで迷っていた私に、最後まで東大に戻るよう勧めてくださったのは前川先生だった。前川先生には日本血液学会でもお世話になった。

私の後輩の方々については、その仕事の内容を含めて一応紹介した。以前のことであり、間違っていたり、紹介しきれなかった点が多いと思うが、ご容赦願いたい。その中で、平嶋君と 2 人だけで苦労して研究したこと、小峰君が研究室に入って間もなく 2 人で徹夜で、しかもほとんど休むことなく実験したことが思い出される。東大第三内科の第六研究室（血液の研究室）、自治医

科大学時代の内科（血液）の人たち、東大に戻った後の血液研究グループの人たちには、研究・診療・教育への彼らの貢献を感謝したい。

私が若い頃、東大で仕事をしていた時代に、数多くの女性のテクニシャンの方々にお手伝いいただいた。その中には私の母親が九州で見つけてきた男性と結婚し、私ども夫婦が神戸に仲人に行った方もおられた。

その後、東大に移ってからも同様であるが、特に東大時代、国立国際医療研究センター、自治医科大学学長時代を通じて、私の秘書をしてくださった能見佐和子さんには、本当に感謝している。彼女の助けがなければ、今の仕事の3分の1もできなかったであろう。日本医学会会長専任となった現在は長門宏子さんにスケジュールの作成、スライド作製全てをお世話になっている。感謝である。