



## Episode 22

# 私と血液学：赤血球膜をめぐる

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。



日本血液学会 名誉会員  
川崎医科大学 名誉教授  
八幡 義人

## はじめに



私が川崎医科大学（血液内科学）教授を定年退職（2001年3月）してから、早や17年が経ったことになる。

人の生涯は、いくつかの転帰を経て、次第に形成されて行くものなのであろう。そういう意味で、私の学究の道は数奇な運命を辿って来たといえるのかも知れない。自らの意志と、避け難い環境要因との、はざまの中で、私の学究生活も形成されて来たといえる。

私の父（八幡義生）は歴史学を専攻していたので、当然、医学とは無縁であった。高校3年生の9月に、ある契機があって、私は文系から、医学部受験に決めた。そして、出生地（鎌倉市）に隣接した横浜市立大学医学部へ入学（第6期生）することになった。当時（1955年）としては、正に新設大学医学部である。卒業を経て、医学実地研修（インターン）に東京大学医学部附属病院を選び、翌年、東京大学医学部第3内科（沖中内科）へ入局し、東京大学の牙城の只中で研鑽を積み、1969年から1974年まで、米国留学となった。その間、ミネソタ州立大学医学部血液内科学助教授（Assistant Professor of Medicine）として、研究および同大学大学院生の研究指導に従事し、1974年帰国。東京大学第3内科から、当時の医学系新設大学の第一陣であった川崎医科大学（血液内科学）の創設に参画し、教育、研究、臨床、行政に関与し、1977年同大学内科学教授、さらに同大学大学院教授として、2001年3月定年を迎えた。その間、第42回 日本臨床血液学会（於倉敷市）総会を主宰し、現在に至っている。

したがって、私はほぼ無名に近い医科大学から、日本の医学の頂点ともいえる東京大学医学部第3内科（沖中・中尾内科）を経て、米国のミネソタ州立大学の教職として米国医学徒の教育に関与し、その後、我が国において新設医科大学の創設に関与したことになる。

この間の私の経験を顧みることも、若い学究の先生方に何らかの示唆をお示しすることが出来るかも知れないとして、筆をとることとした。

## 高校生活から 横浜市立大学医学部へ



私の学究生活の下地を作ってくれたのは、戦後とはいいながら、旧制中学の特質を色濃く残していた神奈川県立湘南高等学校で

あった。背景には、鎌倉市（出生地）、藤沢市を含む文化的活力の高い地域が広がっていた。ここでの高校生活の特質は、2つの課題（いわゆる文武両道：私の場合は勉学とクラブ活動）を同時に貫徹するようにとの徹底的な指導があった。将来いかなる方向に人生が向かおうとも、対応出来るようにとの教育理念であった。

また、全域にわたって、文系、理系に分けず、全科必修の高校生活を強いられた。

この間に得た世界史、日本史、地理、漢文、古文など、現在の医学部受験には、一見無縁であるような基礎知識が、その後の学生生活、特に国際間の学術共同研究を進める上で、どれほど助けになっているかという事実を、特に身に沁みて感謝している。

横浜市立大学医学部は、同大学文理学部の医学進学課程を経て、入学となるが、母体の1つに鎌倉アカデミーという小さな大学があった。文化の香り高い教育をモットーとしていた。医学進学課程では、英語、ドイツ語に加えてラテン語、フランス語も必修外国語で、私はあるドイツ語教師に私淑した。ただ設備は貧弱で、横浜市立三吉小学校の廃校となった旧校舎を使用していた（写真1）。

しかし、こと教育に関しては、熱気に溢れていて、1クラスわずか40余名の小さな世帯であったが、学究を育てるという意味



写真1. 横浜市立大学医学部サッカー部の同級生と(1958年)



写真2. 勝又正教授(横浜市立大学医学部)の教室での輪読会での一休み(1959年)

では、すばらしい組織であった。

各教授は各学生のことを熟知しておられ、特に、勝又正教授(解剖学)は、各学年から2~3名の有志の学生を集め、毎週金曜日にKlempererのKlinische Diagnostikの輪読会をして下さったり、温かい御指導を数年間にわたって賜った。このグループから、後に多数の教授陣を輩出している。今にして思うと、先生は一種の英才教育を意図していらっしゃるのではないかと感じる(写真2)。

## 医学実地研修(東京大学医学部附属病院)を経て、東京大学医学部第3内科(冲中内科)へ入局



横浜市立大学医学部の卒業を前にして、次の研修プログラムである医学実地研修(インターン)をどうするかという命題が立ち塞がって来た。卒業に際して母校の数教室から入局のお招きを賜っていたが、私の医学部受験の本旨である臨床医学の中で研究を行って行きたいという想いは絶ち難く、その前段階である医学実地研修は意味を持った。

私は志あって、インターン(医学実地研修)を東京大学医学部附属病院に求めた。医学部4年(現在の6年生に相当)の秋に、インターン試験が行われ、空席2名に対して60余名の応募があり、幸にして私と館堯氏(当時北海道大学)が合格となった。この折の試験官が奇しくも、私が後に入局させていただくことになった冲中重雄教授であった。内科の試験問題は「呼吸困難を鑑別せよ」であったと記憶している。

いよいよ、東京大学医学部第3内科学講座への入局面接が近づいて来た。当時の第3内科には、鉄門(東京大医学部卒業生集団)でも卒業時10番以内でないとい、入局はかなわないとの噂があった。事実、同内科の研究室(第1~12研)の各研究分野では、その学会関係の理事長、会長、総会長はこれらの各研究室の長が占めていたのが実情であった。全国の内科学教室教授の約1/3が第3内科の出身者で占められていたとの情報もあった。当時の第3内科は、ほぼ鉄門出身者純血主義に近い超エリート集団であった。果して、私の入局希望は実を結ぶのであろうか? 私は昭和37年4月からの入局希望者として、冲中教授の面接を受けた。この年(昭和37年)は冲中教授御在職の最終年度に相当していた。

冲中教授は「八幡君のことは、先のインターン採用試験の時に会っているので、よく分かっているよ」といって下さり、「学位が欲しい」というのなら断る。「内科学を極めたい」という心構

えなら、採用してあげよう。「米国では、有名な Harvard 大学医学部の教授陣の中で、Harvard 大学出身者は僅か 1/3 に過ぎない。日本も東京大学がそういう時代に入らないといけない」といわれた。在職最終年度を迎えて、冲中先生にも期するところがお有りになったのかも知れない。こうして私は鉄門出身の 11 名の方々と共に、鉄門外からの唯一の出身者として、第 3 内科に採用となった。大変なことになった、と身を固くし、私も十二分の覚悟を持って臨床研修に臨んだのは当然である。冲中先生は、私の臨床研修に関して、指導医 (Haupt) を筆頭助手であられた鎮目和夫先生を当てて下さった。今にして思うと、私の研修に関して若干の不安をお持ちだったのかも知れない。後日、冲中教授から「初心怠るべからず」と、「終りまで忍ぶものは救われる」との 2 つの金言を拝受した (写真 3~6)。

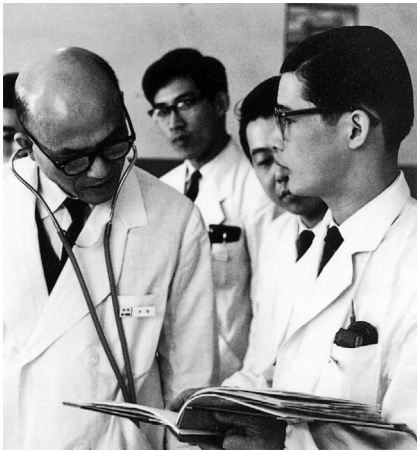


写真 3. 冲中教授による教授回診(1962年)



写真 4. 東京大学第 3 内科(冲中内科)1962 年度入局同期生(医局旅行) (1962年)

1962 年 4 月から、いよいよ臨床研修が始まった。医局は冲中教授の最終年度ということもあって、華やいだ、しかし活気に溢れた学究活動が行われていた。臨床研修の詳細は別紙に譲るが、私の臨床症例の中に、当時、教科書にも記載されていなかった“renal tubular acidosis” (RTA: 尿細管性アシドーシス) の症例を見出し、本邦第 1 例として「最新医学」誌に発表出来たのが、記憶に残っている。

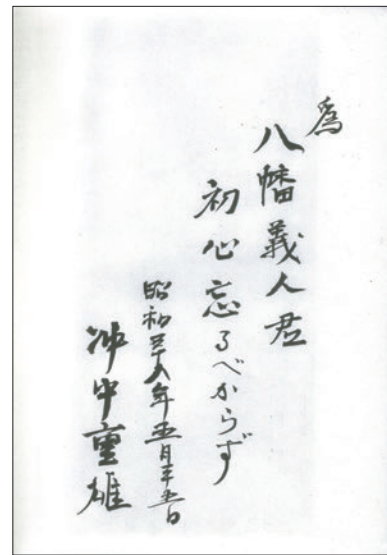


写真 5. 冲中重雄教授から賜った金言(1)『初心怠るべからず』(1963年)

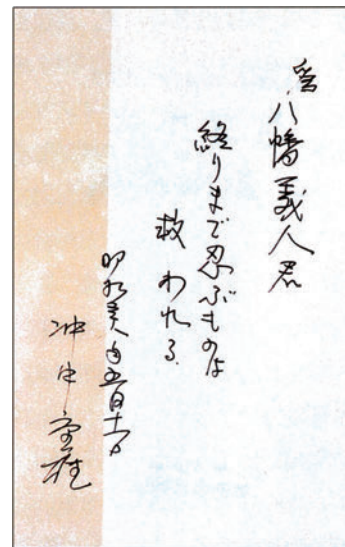


写真 6. 冲中重雄教授から賜った金言(2)『終りまで忍ぶものは救われる』(1963年)

## 私と血液学領域の出会い



2年間の臨床研修を経て、研究室への配属時期となった。冲中教授御退官の後、群馬大学教授から中尾喜久先生が第3内科教授として赴任されて来られた。中尾先生は鉄代謝を中心とした赤血球代謝研究、erythropoietin (EPO) を中心とした造血発生を主なテーマとしておられ、前者には服部理男先生、後者には高久史麿先生などが深く関わっておられた。

臨床研修2ヶ年間の歳月を経て、私たち昭和37年度入局生12名は、第3内科の各研究室へ配属されることとなり、中尾教授との個人面談が始まった。

中尾教授との面接の際、「八幡君は佐々茂君（後に Rockefeller 大学教授）、千葉県三君（後に産業医科大学教授）と3人で第6研究室（血液）に配属します」という、晴天の霹靂の御指示をいただいた。主任教授からお膝元の血液研究室への配属という願ってもない御指名だったのだから大変な光栄だった。この時、中尾教授は私のことを良くご存じだったのか「八幡君、今、君は赤血球は hemoglobin を容れる袋ぐらいにしか考えていないだろうけれども、君が研鑽を積んで一人立ちをする20~30年後には、素晴らしい世界が拓けていると思うから、一生懸命精進しなさい」と暖かな励ましのお言葉を頂戴した。今にして思うと、実際にこの時点から20~30年を経て、私の研究領域の主体は「赤血球膜の正常と病態」となり、世界に伍して学術研究を大成出来たことを顧みて考えると、中尾喜久先生の長期を見透す指導者としての眼力には敬服と感謝の想いしかない。「主任教授とは、こうあるものだ」との実例を示していただいた感がする。

私の研究指導者は服部理男先生ということになったが、当時、未だ UCLA へ御留学中ということで、中尾教授の御指示で、高久史麿先生のグループへ入り、親しく御指導を賜った。このグループには高久史麿先生を中心に、平嶋邦猛先生、三浦恭定先生などが活発な研究活動を展開しておられ、これに新人として、佐々茂先生、千葉県三先生が加わるようになった。佐々茂先生は、昭和37年期生として全体をまとめておられた他、その素晴らしいお人柄から人望も厚く、後々の研究成果に関しても本当に優等生の感が強く私も多々、同期入局生として暖かくしていただいた。諸般の御事情から、Rockefeller 大学準教授として主として在米で御活躍だったが、平成20年1月の突然の訃報には驚いている。

臨床血液学、血液診療の点では、衣笠恵士先生、今村幸雄先生などに御教示を賜った。

私に関しては服部理男先生の御帰国を待って、その御指導の下



写真7. 東京大学第3内科(中尾内科)6研(血液)懇親会(衣笠先生宅) (1966年)

に、実験的鉄欠乏性貧血から貯蔵鉄蓄積機構の研究を経て、血球酵素学（特にグルタチオン代謝系）の研究に従事させていただいた。これらの赤血球系の研究は、私のその後のライフワークとなった赤血球膜の研究の重要な礎石となった。当時、我が国の赤血球領域の研究では、ヘモグロビン研究は柴田進先生門下（当時山口大学）、解糖系酵素は三輪史朗先生（当時放医研および虎ノ門病院血液学科、さらに山口大学）で精力的に進められていた。溶血はいずれの病因によるにしても、最終的には赤血球膜の破綻を意味するのであり、細胞膜の研究を行う必要性と重要性をこの頃から、強く意識し始めていた（写真7）。

しかし、この時期は、赤血球膜蛋白（特に構造蛋白）を可溶化する適切な方法論がなかったため、おのずから研究は膜脂質系に重点があった。しかし、ATP と赤血球形態変化との代謝的相関については、中尾真先生の御研究は Nature 誌をはじめ、世界的な評価が高かった。

## 米国への留学



第3内科における臨床研鑽が進み、第6研究室（血液学）での研究も軌道に乗り始めていたが、研究室の窓外では、只ならぬ事態が進行していた。東京大学に端を発した学園紛争である。昭和44年1月には、東京大学安田講堂をめぐる、学生側の全共闘と警官隊との攻防戦にまで発展した。ここに至るまでの歳月の間に、東京大学ではロックアウトなどを含めて、学園は荒廃を極め、教育、研究、病院の機能はほとんど停止状態となっていた。当時、東京大学病院の2階（第3内科）の病室から見た惨状の記憶は忘れ難い。

折も折、昭和43年（1968年）度に、米国 California 大学



写真 8. Kouichi R. Tanaka 教授(UCLA)のお宅にて(米国加州 Palos Verdes) (1969 年)

Los Angeles 校 (UCLA) の Kouichi R. Tanaka 教授 (血球酵素学) の研究室への留学が内定となった。その秋頃から研究環境は風雲急を告げていたので、偶々、時宜を得ていたともいえる。

昭和 44 年 (1969 年) 6 月に渡米し、当初 2 ヶ年での予定で、UCLA での研究生生活が始まった。受入側の Dr. Tanaka は日系二世で、日本語での会話も御堪能であった (と聞いている) が、在籍中は遂に全て英語で通された。これは日本人留学生の為の親心で、あらゆる機会に英語力を高めるためには、極めて有力な手段であるとの信念を持っておられたからであった。私はその後の在米は、さらに 3 年間延びて、計 5 年間となったが、私の英語力が飛躍的に改善されたのは間違いなく、血液学研究の成果もさることながら、この Dr. Tanaka の Los Angeles での語学研修が非常に有益であり、Dr. Tanaka の教育者としての御配慮に厚く感謝を申し上げたい (写真 8)。

当初の予定 2 年間の UCLA での研究生生活にも目鼻がつき、次の研究について想いを廻らしていたとき、私は思いがけず、Nature 誌に、私の研究生生活に決定的となる、忘れもしないあの論文に目がとまったのである。膜蛋白の可溶性に絶対不可欠の sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel 電気泳動法 (SDS-PAGE) の発表である。赤血球膜研究の夜明けを高らかに告げるファンファーレであった。以前から私の胸に秘め、ひそかに暖めていた project が火を吹いたように飛び出してきた。いよいよ、膜蛋白研究の黎明期が到来したことを知ったのである。「待ち望んでいたこの日が遂にやって来た。」

ちょうど 1970 年 12 月の米国血液学会総会 (Puerto Rico) において、私の研究 (glutathione reductase) が口演に採用された。発表直後に、後の上司となる Harry S. Jacob 教授に呼ばれた。彼は Harvard 大学から弱冠 37 歳で Minnesota 州立大学教授 (血液学) に赴任したばかりだった。私は、この新生血液学



写真 9. ミネソタ州立大学内科学血液内科 "Assistant Professor of Medicine" 就任記念会。(教室の同僚と) Jacob 教授は中央下段 (1972 年)

教室の研究室の set-up を依頼されたのである。

当時の中尾喜久教授 (東京大学第 3 内科) のお許しを得て (東京大学は未だロックアウトの只中であった)、Minnesota 州立大学医学部へ移籍した。

スタッフは教授以下 4 名 (現在は 120 名余り) で、日夜精励した。この時期の研究室設営のノウハウが、後日、新設の川崎医科大学への赴任の際に大変役立った。「尿毒症における赤血球 glutathione reductase」「hyperalimention hypophosphatemia」などの研究を終え、1971 年からのいよいよ膜研究に没頭することとなった。当時、山口大学第 3 内科から留学して来られた松本昇先生といっしょに「cyclic AMP と cyclic GMP による赤血球膜蛋白のリン酸化」の研究に従事した。この頃、医学部の他の基礎系の教室 (Nelson Goldberg 教授など) で行われていた多くのセミナーや討論会に毎晩のように出席して、膜研究に必要な知見を吸収した。Jacob 教授からは、教室運営の秘訣や、科長としての帝王学を親しく教示していただいた。また、この Minnesota 大学での第 2 年度目に、私はこの州立大学医学部の正規の内科学助教授 (Assistant Professor of Medicine) に推挙され、着任した。後になって、帰国後の国内での役職履歴にも有用であったが、何よりも学科長の Jacob 教授の暖かな配慮がとともうれしかった。彼との交友は今も熱く続いている (写真 9)。

この留学の 5 年間の実績は、英文論文 29 編、学会口演 16 編、そのうち国際学会口演 8 編となった。

## 帰国後、川崎医科大学へ



1972 年 (昭和 47 年)、ミネアポリス市の自宅に、三輪史朗先生 (当時山口大学第 3 内科教授) が突然訪ねて来られ、柴田進先生から、私に新設の川崎医科大学に赴任して欲しいとの依頼

があることを告げられた。この当時、私は Jacob 教授の御厚意で、Minnesota 州立大学の Assistant Professor of Medicine (血液内科学担当) に就任したばかりであったので、固辞したが、その後、再び接触があって、遂に意を決して、1973 年 (昭和 48 年) 2 月単身お忍びで 1 週間帰国し、恩師の沖中重雄 (前東京大学教授) 先生をお訪ねし、この件の裁可をお尋ねした。国内数ヶ所の position の中から、沖中先生は新設の川崎医科大学を推薦して下さいました。その際、「私は川崎祐宣先生 (学園創立者) のことはよく知らないが、柴田進先生が責任を持って下さるのであれば、良いでしょう。新設なので大変だろうが、しっかり努力下さい」とのお言葉を賜った。私はその足で岡山まで新設された山陽新幹線で岡山市の川崎病院を訪れ、川崎祐宣先生と、柴田進先生との面接を受け、受諾方を直接お伝えした。この時点で助教授採用が内定した。その折、柴田先生から、来年 (1974 年 4 月) から、第 1 期学生諸君が臨床実習に入るの、それまでに赴任して下さいとのお話をいただいた。私の Minnesota 州立大学での立場をも考えて下さったのお言葉と存じ、心を熱くした。

以上の経緯で、1974 年 6 月私は帰国し、直ちに川崎医科大学血液内科に赴任し、1977 年 10 月血液内科学第 2 代教授に昇任した。

ところで、1970 年 (昭和 45 年) に川崎医科大学は開学した。当時の国立大学をはじめとする我が国の医科大学 (あるいは医学部) においては、内科学教室は 2 あるいは 3 講座から成り、各講座ともほぼ同様な学術、診療、教育体制を敷いていた。これに対して、米国では従来は我が国と同様の制度をとっていたが、診療、学術、教育レベルの充実のために 1965 年頃から臓器別に専門分科した縦割り型の専門内科学教室 (division) 制に移行しつつあった。本学の創設に当たって、その責にあった柴田進先生は、本学の内科学創設について、米国型の専門分科制を敷くべく努力されていたが、当時の文部省はこれを認めず、従来型としての第 1 内科学講座と第 2 内科学講座との構成とした。そこで内科学 chairman としての柴田進先生は、第 1 内科 (主任柴田進教授: 血液内科学)、第 2 内科 (主任荒木淑郎教授: 神経内科学) として開講せざるを得なくなった。このように表向き (公文的) には 2 つの内科学講座として発足したが、学内的には 8 つの division (血液、神経、呼吸、循環器、消化器 I、消化器 II、腎、内分泌) で、内科学領域を縦割りで担当することになった。したがって、血液内科は正式には、「内科学第 1 講座」、あるいは内科学 (血液部門) ということになる。

こうして発足した血液内科は、初代教授の柴田進先生を筆頭に、山口大学医学部新卒の山田治先生、さらに一級後輩の是澤俊輔先生、そして長谷川寿美鈴先生の陣容であった。

## 川崎医科大学血液内科学 教室の基盤作り



余りにも高名な柴田進先生の後を引き継ぐに当たって、私は身を固くした。柴田進先生はヘモグロビン研究の世界的な権威であり、すでに山口大学時代に日本臨床血液学会の総会長を済ませておられ、日本血液学会の名誉会員でもあられた。弱冠 38 歳で赴任した私にいったい何が出来るのであろうかと自問自答した。

この時にまず思い浮かんだのは、出身医局である東京大学第 3 内科における沖中重雄先生以来の鉄則であった。すなわち、「大学の医学部内科学教室では、3 つの柱①診療②教育③学術をいずれにも偏らず死守すること」である。私はこの時、医局出身先輩の教授先生たち一人一人を目前に浮かべて納得した。「やるしかない」の一言であった。

まず、「診療」をどうするか。実は、川崎医科大学の血液内科は、新設された私立医科大学の中に、全国に初めて創設された「縦割り専門内科」なのであった。私たちの後に続くであろう「血液内科学」講座のためにも失敗は許されない。事実、川崎医科大学を創始として、自治医科大学、兵庫医科大学などで続々と血液内科学講座が誕生している。また、文部科学省直轄の国立大学に血液内科が生まれるのは、大阪大学 (血液・腫瘍内科学) が初めてで、なんと十数年後のことになる。

こうした背景から、「血液内科学」を標榜する以上は、少なくとも一流大病院、あるいは国立大学診療レベルは維持出来ないといけない。そこで、教室員一同で必死になって努力した。

第 2 の問題は「教育」であった。医学部 3 年生 (第 1 期生) の第 3 学期には「血液ブロック」の集中講義が始まった。旧制度の国立大学ではとても見られない「血液学講義」の濃度の濃さであった。さらに、5 年生の bed side 教育は学生数名を 1 班とする、これもまた濃厚なスケジュールであった。内科 rotation にまわって来る卒後教育にも当たることになった。これもまた、少ない教室員が獅子奮迅の働きをした。

最大の問題は、第 3 の「学術研究」であった。教室の旗印を何にするか? 血液病診療には確かに白血球系悪性腫瘍が重要であるが、川崎医科大学における「小部隊編成」を考えておく必要がある。本学では、教授 1、助教授 1、講師 2、助手 4、大学院生 4 (各学年 1 名ずつ) の定員である。それも、もし満席であればの話である。また、お隣の岡山大学は第 2 内科を中心に白血球系を主幹に据えているし、血液病を主テーマにしている大手の国立大学もまた、白血球系を学術研究の柱としていることが多い。さらに、川崎医科大学が倉敷という中央から情報に遠い地理的条件にあること、大規模な研究開発部門を要する大研究所に比

肩し得ないことなどを考えて、こと研究に関しては、白血球系を中心に置くことは避けることにして、赤血球系を主体とすることにした。

この赤血球系といえども、ヘモグロビン研究は柴田進先生門下を中心に1960年代前後に既に研究のpeakを過ぎていたし、血球酵素学にあっても三輪史朗先生一門で既に確立されており、これから始めようとする私たちにとっては既に高く、遠い存在となっていた。そこで、当時全く未開発の領域であった「赤血球膜」の病態研究を教室のメインテーマにするという茨の道を敢えて選ぶことにした。問題は研究を支える「人」である。

当教室に私が参画する際に、初代教授の柴田進先生は、御自分の配下に山田治先生を、私の下に是澤俊輔先生を配属して下さいました。川崎医科大学目前の戦力としては、未だ卒業生が一人も出でおらず、最上級の第1期生の諸君が第5学年として在籍中であつた。しかし、いずれは卒業生諸君を中心に、教室を立ち上げていく決心をした。

こうしているうちに、1976年3月、待ちに待った第1期生の諸君の卒業式が行われ、愈々、内科rotationによる卒後研修がスタートした。

1977年(昭和52年)10月、私は内科学教授(血液部門)に昇任した。定年(65歳)まで、25年6ヶ月に及ぶ教授職のスタートラインに立ち、期するものがあつた。

1978年(昭和53年)4月、2ヶ月間の内科rotationを終えた第1期生の諸君がsenior residentあるいは大学院生として各divisionに配属されることになった。血液内科には、吉本正博君と三谷一裕君が入ってくれ、吉本君は川崎医科大学の卒業生として初めての大学院生となった(血球生化学講座)。テーマとしては赤血球膜輸送の研究を担当してもらうことにした。

翌年(1979年)4月には、第2期生の宮島厚介君と、萬納寺正清君の入局があり、宮島君は大学院(赤血球膜蛋白質の研究)、萬納寺君はsenior residentとして病棟診療を中心に、山田治先生の下で頑張ってくれることになった。

この頃、かねてより東京大学第3内科小坂樹徳教授にお願いしていた助教授人事について、米国留学から帰国されたばかりの戸川敦先生が御家族と母堂様と共に倉敷へ赴任して下さいました。臨床面および研究面(特に骨髓腫)での御指導を直接いただいたことは大変有難かつた。先生は5年間当教室のために御尽力下さいました。

1980年(昭和55年)には、第3期生の諸君(杉原尚、井上信正、下田雅大)の入局があつた。このうち、杉原尚君は、後に私の後任として私たちの血液内科学教室の第3代主任教授として昇任することになる(2001~2018年)。いずれもsenior residentを経て、大学院へ進学し、杉原君は赤血球膜脂質、下

田君は発作性夜間血色素尿症、Ca代謝など、井上君は戸川敦助教授、実験病理の難波正義助教授の御指導の下、骨髓腫の研究に従事した。

1981年(昭和56年)には、第4期生として橋本正志君が入局し、その後院生として赤血球脂質の研究に従事した。この他に、本学卒業後、直ちに川崎病院内科を志望してjunior rotationを一旦は修了した神崎暁郎君が当教室で研究を中心とした研修を受けたいと申し出て来た。内科に関する学内規定を経て最終的には大学院に進学した。本人の入局希望の確かさ通り、連日深更に及ぶ研究活動は目を見張るものがあつた。担当は主として膜蛋白質の解析であつた。この橋本、神崎両君は川崎医科大学附属高校の第1回卒業生である。

昭和57年4月の第5期生森博雄君は、大学院生の定員などの関係から、検査診断学の上田智教授の御指導の下、大学院生としてヘモグロビン研究に携わつた。この3月、全学待望の大学院生の最初の卒業生(吉本君)が出ることになった。また、次年度(1983年)には、宮島君が卒業し、その後、この両名は総合診療部へ移籍した。

こうして、本学卒業生が大学院卒業生(医学博士)として形を成すことになったが、この時には、私が本学に赴任して、既に10年が経過していたことになる。

1983年4月には、第6期生の大槻剛巳君(現在、本学衛生学教授)が入局した。彼は造血臓器悪性腫瘍、特に発がん機構に強い関心を示し、その後の大学院選択も本人の希望で、実験病理系の講座(難波正義助教授)とした。

この時点で、当教室では赤血球系の研究(細胞膜)と、白血球系の研究(主に骨髓腫)との2本柱となつたが、前者は神崎暁郎君が主導し、一方、後者は大槻剛巳君が牽引役を果してくれることになる。

1986年(昭和61年)には、第9期生4名(和田秀穂、池田明代、白戸りさ、阿多雄之)が入局した。白戸りさ先生は山口大学医学部の御出身である。

さらに1988年には、第11期生4名(井上孝文、岡本直人、肥後郁代、生駒公子)の入局が有り、血液内科学教室は、愈々、全盛期を迎える素地が出来たといえる。この時点で、私の赴任後、既に15年が経過しており。私に残された期間は、約10年間ということになった(写真10)。

1987年3月、神崎暁郎君の大学院卒業を期に、診療体制と研究体制とを不動のものとするための基本作りを行った。

まず、臨床系については、山田治助教授(後に、私の定年退職を機に山口大学教授に栄転された)を筆頭に講師陣とsenior residentで病棟診療を固め、講師以上のスタッフ全員で外来診療(原則として週3回)に当たつた。診療は臨床医学系の講座



写真 10. 川崎医科大学血液内科の面々と(1989年)

では特に大切であるので、心して努めた。

臨床実績の評価は一般的に仲々難しいところがあるが、診療保険点数は本学附属病院診療科の中で30教科の中で5位であり、剖検率(80~90%)は消化器内科と共に、ほぼ常に第1位をキープしていた。これは、東京大学第3内科(特に冲中内科)以来の伝統を守ったことである。また、臨床レベルを維持し、最新の診療情報を得るために、代表者である大野龍三教授をお願いして、早くから日本白血病スタディーグループ(JALSG)に参画して白血病診療のレベルアップにつとめ、山田治先生を中心に全国レベルでの維持を心懸けた。また、血液腫瘍の中で特異な位置を占めている骨髄腫については、これも早くから代表者である今村幸雄先生をお願いして、日本骨髄腫研究会に加えていただき、私は幹事の一人となった。この点では大槻君の秀でた骨髄腫研究が助けて力があつた。また、悪性リンパ腫については、親友の森眞由美先生などによる日本高齢者リンパ腫研究会のメンバーに加わった。血液病診療全般については、厚生省による難病対策特定疾患特発性造血障害調査研究班の班員として、中四国地区の代表という意味合いをも含めて、私の定年退職まで27年間一貫してその活動を行ってきたことは特筆すべきであろう。

## 赤血球膜研究の体制整備



ところで、研究面での教室の旗印はどうなったであろうか。

臨床系教室の研究テーマは、国民の医療に資するものでなければいけない。この点は基礎医学系教室との違いをはっきりさせておく必要がある。しかし、同時に、疾患の病態解明のためには、基礎科学の手法を十分に取り入れた、その時点での最先端の研究でなければならない。こうした点で、臨床医学に発する臨床の素

材を取り上げて、これに基礎科学を導入するという「学際の見識」が大切となる。

「赤血球膜」の疾患研究は、まず光学顕微鏡レベルにおける形態診断から始まることになる。これに、生化学的、分子電顕学的、物性学的、などの諸手法などによる phenotype の決定、これに関連する genotype の同定が必要になる。さらに遺伝生化学的手法を導入して、その病態・病因解明を期することにした。

そこで、種々の条件を勘案して、まず赤血球膜疾患検索のプロトコールを作成することにした。一旦決めたプロトコールは後になって大きな変更を行うと、長い年月をかけて集積した成績に一貫性がなくなり、統計学的意義を失うことになるので、特に留意して作成した。そして、愈々、研究チームの人材構築である。

赤血球膜脂質分析に関しては、杉原尚君を始めとして橋本正志君、さらに池田(現姓大塚)明代君、そして肥後郁代君にお願いした。肥後君には最終的には電子スピン共鳴法(ESR)を担当してもらった。

膜蛋白質については、教室当初は是澤俊輔先生に御苦労を願ったが、宮島厚介君を経て、神崎暁郎君に渡った。そして賀来万由美君、さらに井上孝文君、岡本直人君の分担となった。ここで、やっと研究らしい研究を行うことの出来る体制が出来上がった。

そこで、本当の意味での研究テーマをどう掘り下げるかが問題となる。まず、第1テーマは、これまでに臨床データを集積して来た我が国の赤血球膜異常症の膜蛋白質生化学から見た phenotype の決定である。第2は、これら症例の genotype の同定である。世界の動きはすでに phenotype から、この genotype の研究へと歩を進めていた。第3のテーマは、膜蛋白質生化学の性質からさらに進んで、細胞1個1個の膜構造における膜蛋白質の病態に関する分子レベルにおける電顕的観察(分子電顕学)である。第4は、末梢血赤血球からのみの検査では限界があることを知って、その必然性から赤芽球レベルでの病態検索である。このためには、赤血球系幹細胞からの造血発生のシステムを樹立することから入らなければならない。

これらのテーマを実行するには、川崎医科大学の小さな世界ではどうにもならない。そこで、私の研究上の友人たちをお願いして、教室員各位をこれらの施設で特別にトレーニングしていただくことにした。教室員各位にとっても、これらの施設の現状に触れることは、必ずや将来の自身の糧になると信じた。

まず、膜脂質分析の点では、日本のメッカといわれている岐阜大学生化学教室の野沢義則教授の下へ、白戸りさ君、肥後郁代君を送った。また、遺伝子解析の技術習得のために、九州大学大学院遺伝子解析施設の服巻保幸助教授(当時)の下へ阿多雄之君、岡本直人君に行ってもらった。電顕的解析のためには、東京大学医科学研究所病理学の森茂郎教授の下へ生駒公子君を紹介した。



そして、造血発生のテーマのために、自治医科大学血液学教室の三浦恭定教授の下へ和田秀穂君（後に、2010年から川崎医科大学血液内科学教授になられ、さらに2018年からは教室の第4代主任教授として大活躍中である）を送ったが、直接の指導は須田年生助教授（当時）にしていた。そして、大学院在学中の諸君の場合には、受入れ各施設の大学院講座に在籍の形を取っていた。派遣教室員各位のための経歴形成のためである。

なお、それ以前に大槻剛巳君も骨髓移植関連のテーマで東京大学医科学研究所病態内科学教室（主任教授三輪史朗先生：当時）に派遣し、浅野茂隆助教授（当時）の御指導を直接受けている。

また、電顕学的に関しては、生駒公子君の不幸な夭折があったが、大学院（内分泌学）時代に「臍島におけるインスリン分子の発現に関する免疫電顕学」の研究をしていたことから、この方面に造詣の深い八幡愛弓（妻）に重要メンバーの一人としてこの電顕領域を担当すべく、研究チームへ参加してもらうこととした。その後、私たちの赤血球膜研究の重要論文には欠くことの出来ない存在となった（写真11）。また、当時、研究補助員として走査型電顕を始め、研究室管理をしてくれていた高原（現姓逢澤）真弓さん、および江田（現姓井上）佐久良さんの献身的な助力に感謝せざるを得ない。

いずれにしても、1990年初頭には、こうした俊英の教室員諸君が各々の学外研修を受け、医局へ帰局して来た。そして「赤血球膜研究は川崎医科大学血液内科」との評価をいただけることになってきた。



写真 11. 細胞分子免疫電顕の赤血球膜研究への導入(家内とEM室にて)(1984年)

## 赤血球膜研究の 国際化と研究評価



国内での赤血球膜研究に満を持していた折も折、1988年冬米国ニューメキシコ州タオスで行われたUCLA Symposiumの際、フランスLyon大学のJean Delaunay教授から、赤血球膜異常症に関する共同研究の諾否について打診があった。川崎医科大学の卒業生諸君が力を合わせて、形となってきた私たちの研究が愈々国際的レベルになり、国際認知を受けるに至ったことを知った。目頭を熱くしたのは当然である。このDelaunay教授との日仏共同研究は、遂に実現する所となり、日本学術振興会による日仏科学協力事業協同研究を申請したところ、全国全科学領域からの応募の中で、採択2件の中に入るという、極めて高いハードルを越えることが出来た。この時には、私はフランスのパリ市の国立科学研究センターCNRS（日本の文部科学省や、米国のNIHに相当）での面接審査（ヒアリング）に出席した。その結果、Delaunay教授との日仏共同研究は1989年から1997年まで延べ10年間に及んだ。

さらに、1990年2月には赤血球膜研究を国際的にまとめている世界的権威J. Palek教授（米国ボストン）が当教室を来訪され、その研究レベルの高さを認知されたようである。事実、その年の12月の米国血液学会（ASH）総会に、すすめられてエントリーした8演題が難関を突破して8題とも採用になった。また、この時を境に、毎回Gordon Research Conference（Red Cell）（隔年開催のclosed meeting）に参画することになり、赤血球膜研究に関する国際研究網の一員に加わることになった（写真12, 13, 表1）。

その後、国際共同研究については、日本学術振興会による日独科学協力事業共同研究として、ドイツGöttingen大学S. Eber教授との間に「ankyrin 遺伝子」のテーマで2ヶ年間（1997～1999年）、さらにドイツKöln大学遺伝学研究所Doerfler教授との間で、遺伝子発現調節機構の研究としてgene methylationを取り上げ、数年間に及んだ（表1）。

これらの国際共同projectには、教室員各位に積極的に参画してもらった。たとえば、日仏共同研究には、神崎、杉原、和田、井上（孝文）、岡本、賀来、竹園などの諸君が渡仏（Lyon大学、Paris大学）しており、また日独共同研究（Göttingen大学）では、賀来、竹園の両君が、またKöln大学との共同研究には、神崎、和田君らが現地参画している。国際的視野を持って、異文化を直接肌に触れて感じることは、人生にとって極めて重要であると信じている。

教室員諸君の努力の結果は、文部科学省による科学研究費の採



写真 12. Palek 教授を囲む会にて (D.W. Speicher 教授, J. Delaunay 教授と。於 Boston) (1996 年)



写真 13. Gordon Research Conference の折, Boivin 教授 (左端) 率いるフランス研究者群 (左側) と Palek 教授率いる Boston 研究者群 (右側) と共に Palek 教授室で (八幡: 左奥 3 人目) (1997 年)

折実績を見るとよく分かる (表 1)。1990 年初頭以降, 特に 1994 年を境に国内, 国外における当教室の研究業績に対する評価が急速に高まっているのが分かる。

それでは, 教室で行われた研究活動の国際的な評価は如何であろうか。

指標として, 血液学領域で国際的に最も繁用されている教科書を取り上げ, その中の関連専門領域における文献検索のための論文 citation の評価を行うこととした。血液学教科書として, 最も high rank とされている “Blood: Principles and Practice of Hematology” 第 2 版 (2003 年版) (Walensky LD, Narla M, Lux SE IV 編著: 米国 Philadelphia 市, Lippincott, Weldi, and Wilkins 社) を取り上げ, その第 51 章 Disorders of the Red Blood Cell Membrane (pp. 1709-1858) を対象とした。この

章に取り上げられた私たちの研究論文は, 全 20 編で, Protein 4.2 に関しては, 国際誌への総説 3 編を含む小計 8 編,  $\beta$ -Spectrin 異常に関する遺伝性楕円赤血球症 (HE) 関係 2 編, 遺伝性球状赤血球症 (HS) では, Ankyrin 関連 1 編, Band 3 関連の小計 5 編, 膜輸送能異常を含む有口赤血球症関係および脂質関係が小計 5 編であった。赤血球膜の構造と機能に関して, 広汎な研究展開を行ったが, その成果が国際的にも高く評価されていることを知って, 協同研究者諸兄姉各位の御努力に深く感謝すると共に, 我が身の幸せを味わっている。

私は, 定年退職後, これらの研究業績をまとめて単著として, ドイツの Wiley-VCH 社 (Weinheim 市) から英文で出版した (Yawata Y: Cell Membrane: The Red Blood Cell as a Model. pp. 1-439, 2001: ISBN 3-527-30463-0)。また, 医業ジャーナル社からの依頼で 2003 年 6 月からちょうど満 3 年間 (計 36 回) にわたって連載した「赤血球膜に秘められた歴史の小箱」をまとめて, 同社の肝入りで, 私の単著「赤血球膜研究史: 基礎科学と臨床医学が織りなす一世紀」(pp. 1-386, 2007: ISBN 978-4-7532-2238-4) として刊行した (写真 14, 15)。

ところで, 海外との学術交流の点では, 1975 年から 2001 年までの間に来訪して下さった海外の研究者は, 米国からは HS Jacob, RB Howe, JR McArthur, KR Tanaka, A Schechter, G Schechter, E Beutler, A Yoshida, P Johnson, J Palek, N Gault, RP Hebbel, CM Cohen, S Shohet, P Jarolim, S Lux, JD Engel らの教授たち, イスラエルからは, T Marikowski, E Kosower, N Kosower 教授たち, フランスとの共同研究では J Delaunay 教授 (10 数回の来訪), R Wilmotte 博士, P Mailet 博士ら, ドイツとの共同研究では W Doerfler 教授 (7 回の来訪), R Remus 博士, イギリスからは MA Tanner 教授らである。

## 赤血球膜異常症の研究について



赤血球膜異常症による先天性溶血性貧血は, 1900 年 Vanlair Masius らによって記載された遺伝性球状赤血球症 (hereditary spherocytosis, HS) がよく知られている。この疾患は, 赤血球形態が正常の discocyte から有口赤血球症 (stomatocytosis) を経て, 最終的には球状赤血球 (spherocytosis) となり, 溶血に至る。しかし, 永らくその病因は不明であった。そこで, 赤血球膜病態が初めて明らかにされた遺伝性楕円赤血球症 (HE), 膜異常症の代表疾患である HS, 我が国に特有な病態である protein 4.2 (P4.2) 欠損症などの代表例に限って取り上げて, その実態

表 1. 川崎医科大学血液内科学教室における赤血球膜研究に関する文部科学研究費および日本学術振興会による公的研究費の採択実績と米国血液学会による演題採択実績

年号	文部省科学研究費				日本学術振興会		米国血液学会		
	一般研究		国際学術研究	総合研究	特定研究	日仏	日独	申請	採択
	C	B							
1975				1					
1976				1					
1977									
1978	1								
1979	1								
1980									
1981									
1982									
1983									
1984	1								
1985					1				
1986					1				
1987	1				1				
1988	1								
1989	1								
1990	1						8	8	
1991	1								
1992					1				
1993	1				1				
1994	1		1				2	2	
1995	1	1	1				2	2	
1996	1	1	1				4	2	
1997	1	1	1				4	1	
1998	1	1	1			1	2		
1999	1	1	1				4	4	
2000	2	1	廃止				4	4	

(2001年退任)

解明と私たちの関与について触れたい。第42回日本臨床血液学会総会（2000年11月於倉敷市）において会長講演において公表し、同学会 International Symposium on Red Cells（2000年11月）において、その詳細を発表した（写真16～18）。

(1) 我が国の赤血球膜異常症の臨床疫学の解明

まず最初に、1975年から2003年までの28年間に、私たちが検索対象とした赤血球膜異常症は、700家系1,181症例（表2）で、そのうち、膜蛋白質異常症（494家系907症例）は、全体の76.8%であった。これに対して、膜脂質異常症（27家系41症例）は、全体の3.5%に相当する。また、精査を行ったにも拘わらず、病型確定に至らなかった症例（179家系233症

例）は、全体の19.7%であった。

膜蛋白質異常症では、やはり遺伝性球状赤血球症（HS）が351家系651症例と圧倒的に多く、全体の55.1%であった。遺伝性橢円赤血球症（HE）は、74家系146症例（12.4%）であった。遺伝性有口赤血球症（HSt）は、66家系107症例、9.1%であった。

(2) 遺伝性橢円赤血球症（HE）の病因解析

赤血球膜異常症の病態・病因が明らかとなったのは、実はHSではなく、まずHEからであった。米国のPalek, Luxらは、HE患者赤血球を検索しているうちに、その赤血球膜ghostの形態もまた、その末梢血赤血球と同様に橢円形状（elliptic）であることに気付いた。そしてtriton処理によって膜脂質成分を除去

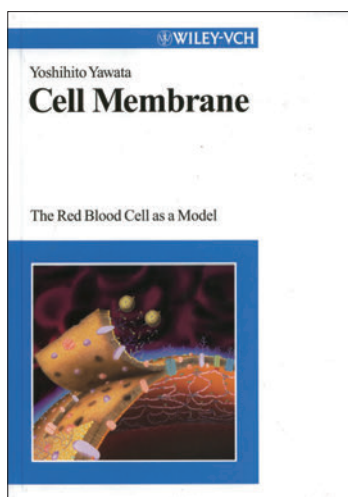


写真 14. Yoshihito Yawata: "Cell Membrane. The Red Blood Cell as a Model." (単著). pp. 1-439. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany. ISBN3-527-30463-0(2003年)



写真 15. 八幡義人: 『赤血球膜研究史: 基礎科学と臨床医学が織りなす一世紀』(単著)pp. 1-388, 医業ジャーナル社, 大阪, 東京. ISBN978-4-7532-2238-4(2007年)

した "triton-shell" もまた elliptic であることを見出した。そして HE の病態の本質は、赤血球膜構造の裏打ち蛋白質網の異常にあることを洞察し、特に spectrin (Sp) について、その病態を追求した。そして、ちょうど、時も時、赤血球膜蛋白組成の研究に絶対不可欠である sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel 電気泳動法 (SDS-PAGE) の発表と相まって、ついに Sp $\alpha$  鎖第 1 domain (80KD) peptide に異常があり、その分子量が 74KD に減少していることをつき止め、これが HE の分子異常同



写真 16. 第 42 回日本臨床血液学会総会(於倉敷)での会長講演(2000年)



写真 17. 同総会会長講演で司会を賜った高久史磨先生(東京大学名誉教授, 自治医科大学学長)と Harry Jacob 教授(米国血液学会会長)(2000年)

定の第 1 号となった。以後、同様に HE 多数例にこれに類する  $\alpha$  鎖 Sp の異常が同定され、その分子異常は  $\alpha$ -Sp に限らず、 $\beta$  鎖 Sp についても、 $\beta$ -Sp 分子 C 末端部の peptide 短縮が同定されるに至った。そのうち、HE 症例の中には、protein 4.1 異常症も含まれていることも明らかになった。

彼等は、これらの phenotype としての構造異常を見出し、これを足懸りとして、遺伝子異常としての genotype を同定した。この HE では、Ankyrin の他に、spectrin (Sp) 異常や protein 4.1 (P4.1) 異常も相次いで発見された。世界例では、HE の病因としての遺伝子異常は 41 報告があり、 $\alpha$ -Sp 遺伝子 (SPTA1) の異常は 17 報告 (42%)、 $\beta$ -Sp 遺伝子 (SPTB) の異常が 19 報告 (46%)、P 4.1 遺伝子 (EL1) の完全欠損症は 5 報告 (12%) となった。



写真 18. 第 42 回日本臨床血液学会総会 International Conference on Red Cells に招講演者の面々。  
(Lux 教授(中央)Tanaka 教授(右端)など(2000 年 11 月 8~10 日, 倉敷市))

表 2. 日本人における遺伝性赤血球膜異常症の疫学的頻度 (川崎医科大学血液内科: 1975~2003 年)

Disorder	No. of families	No. of cases	Percent (%)
Membrane protein abnormalities	494	907	76.8
Hereditary spherocytosis (HS)	351	651	55.1
Hereditary elliptocytosis (HE)	74	146	12.4
Hereditary stomatocytosis (HSt)	66	107	9.1
Glycophorin abnormalities	3	3	0.3
Membrane lipid abnormalities	27	41	3.5
Hereditary high red cell membrane phosphatidylcholine hemolytic anemia (HPCHA)	19	31	2.6
Congenital LCAT deficiency	1	1	0.1
Congenital $\beta$ -lipoprotein deficiency (Acanthocytosis)	6	8	0.7
Congenital $\alpha$ -lipoprotein deficiency (Tangier disease)	1	1	0.1
Unknown etiology	179	233	19.7
Total	700	1,181	100

Glycophorin (GP) abnormalities include each one case of GP-A deficiency (En (a-)), GP-B deficiency, and Miltenberger V anomaly. LCAT, lecithin: cholesterol acyltransferase. Total deficiency of protein 4.2 (34 patients from 20 families) was incorporated into the category of HS, except for seven cases of two traits with doublet protein 4.2 anomalies, which demonstrated Hst.

我が国でも私たちが中心となって、HE の病態・病因の解析を進めたが、日本人の HE では、 $\alpha$  鎖異常では、HE ( $\alpha^{1/74}$ ) が 1 家系同定されたに過ぎず、我が国の HE では spectrin (Sp) の異常は極めて稀であることが明らかとなった。一方、我が国の HE では、 $\beta$ -Sp 遺伝子 (SPTB) 異常症が 3 家系報告されるところとなり、世界症例の 16% を占めることとなった。そして、我が国の HE の主体は protein 4.1 (P4.1) の部分欠損症が主因で

あることを明らかにした。

### (3) 遺伝性球状赤血球症 (HS)

それでは、赤血球膜異常症のうち、代表格ともいえる遺伝性球状赤血球症 (HS) では如何であろうか。私たちの検索では、日本人の先天性溶血性貧血症例のうち、約 7 割が赤血球膜蛋白質異常症であり、そのうち、過半数が HS と考えられている。した

がって、HS の病因解明は、日本人症例としての検索 needs は極めて高いといえる。しかし、この HS については、HE と同様の手法を用いて検索しても、膜蛋白質としての性状異常は認められず、そのために解明の糸口は仲々つかめなかった。

この時に参考になったのが、マウスにおける HS 種であった。その病因としては、Sp 減少を示す strain が多く、Sp の発現低下を示す群が認められた。このマウス家系の中に ankyrin (Ank) 欠乏を示す群 (nb/nb 種) が存在すること、またヒト HS 症例の中に HS 座として Sp11-p21 の欠失が知られていること、また、このヒト座は Ank の染色体局在 (Sp21.1) とも一致することから、少なくともヒト HS では Ank 欠損を第一義的とし、この Ank に結合 site を有する Sp の二次的欠損が HS の主な病因と推定されるに至った。すなわち、膜蛋白質の欠失は当該膜蛋白質の単独欠失のみではなく、むしろ関連膜蛋白質の病態による複合型異常の結果であるとされることが判明した。事実ヒト HS 症例では、Ank 異常による Sp 欠損症や Band 3 (B3) 異常による二次的 P4.2 欠損症など、多彩な病態が報告されている。

HS の病因として、次に重要視されるのが Band 3 (B3) 異常である。その後の研究で、欧米諸国の HS 症例では、Ank 異常症 55%、B3 異常症 27%、P4.2 異常症 2%、不明 15%、とされている。

これに対して、我が国の遺伝性溶血性貧血のうちで最も頻度の高い HS では、その病因が、欧米諸国での成績と大きく異なっていることを明らかに出来た。我が国の HS では膜蛋白質レベルで、その異常は Sp/Ank 系 21 症例 (53%)、B3 系 (EPB3) 14 症例 (約 35%)、P4.2 系 (ELB4.2) 5 症例 (約 12%) であり、検索した病因遺伝子レベルでも Sp/Ank 系約 25%、B3 系約 30%、P4.2 系約 5%、その他約 40% で、我が国の HS では、なお病因不明の家系が少なくないことが判明した。特に ANK-1 遺伝子変異については、同定した全 15 種が日本人固有の遺伝子変異であり、逆に、欧米で既報のあった 42 種の ANK-1 変異は、日本人では全く検出されなかった。これらの ANK 系遺伝子変異の解析に関しては、中西秀和君 (現川崎医科大学準教授) の多大な貢献があった。B3 遺伝子 (AE-1) 変異についても同様で、我が国で同定された 12 種の変異のうち、欧米既報は 2 種に過ぎず、他の 10 種は日本人固有の変異であった。

#### (4) 我が国に特有な Protein 4.2 (P4.2) 欠損症

P4.2 は全赤血球膜蛋白質の約 5% を占めるに過ぎないが、数ある種々の赤血球膜蛋白質の中で、特に我が国に最も関わりの深い蛋白質といえる。その最大の理由は、この P4.2 欠損症は、世界に先駆けて最も早く、我が国の 2 つの研究室から報告があったからである。そして、その後の私たちの研究によって、その病

態が明らかとなり、我が国特有といっても過言ではないほど、我が国で多発していることも知られるに至った。

膜蛋白質分析には必須の SDS-PAGE 法が Nature 誌で発表されたのが 1970 年、私が帰国して研究室を立ち上げたのが 1974 年であったが、折も折、我が国の HS 症例で、P4.2 完全欠損症が 2 報告例が現れた。野沢義則教授ら (岐阜大学) と林伸一教授ら (大阪大学) からである。私たちが早速、検索に入ったが、自験例として出会ったのは約 10 余年後のことであった。現在、顧みて HS の病因としての P4.2 欠損症は欧米諸国では Delaunay 教授からの 2 報告 (P4.2 Lisboa と P4.2 Tozeur) 以外は皆無に近く、その症例は、ほとんど日本人に限定されているともいえる。自験例の P4.2 欠損症 17 家系 22 症例では、そのうち 15 家系 19 症例は P4.2 Nippon である。むしろ欧米例では B3 異常症としての HS 症例で、その binding 蛋白質として P4.2 部分欠損症が圧倒的に多い。

この P4.2 の赤血球膜構造における分子生化学的役割が明らかになるにつれて、本膜蛋白質は、膜脂質 2 重層に存在する膜構造蛋白質 (B3) と、細胞質内に存在する膜細胞骨格蛋白質群 (Sp など) とを継ぐ重要な anchoring protein であることも明らかとなって来た。しかも、この P4.2 は赤血球膜立体構造の形態形成において、その完成を見る直前の正赤芽球段階に、諸種膜蛋白質の発現、膜への組み込みを見る最終過程で初めて発現することによって、膜立体構造を強固なものにする役割を担っている事実を明らかにすることが出来た。

ところで、この P4.2 蛋白質の生理的な意義を明らかに出来たのは、Hb 研究に使われている手法 (熱安定性試験) が契機となった。すなわち、本症赤血球を種々の温度条件下 (36~48°C) において、その細胞変形態 (ektacytometry) を調べると、P4.2 欠損赤血球では著しい変形態の低下を認めた。この成果から、その後 P4.2 は 2 ヶ所で Sp 分子との間に結合能のあることが判明した。そして、P4.2 欠損赤血球では赤血球膜細胞骨格蛋白質網に顕著な病態が存在することを分子透過電顕的に証明した。さらに、P4.2 と B3 との結合に関して検索を重ね、これも膜間粒子 (主として B3) と P4.2 分子との結合を電顕的に証明し、P4.2 分子は anchor 蛋白質の性質を有していることを明らかにした。そして、膜物性的に、fluorescence recovery after photobleaching (FRAP) 法によって B3 分子の明らかな不安定性を P4.2 欠損症で証明し得た。

これらの成績は、後に Peters らによる P4.2 knock out mouse の成果によって追認されることになった。

その分子病態としての phenotype の特性から、その genotype の異常を同定し、P4.2 Nippon, P4.2 Komatsu, P4.2 Shiga, P4.2 Fukuoka, などを確定した。

P4.2 欠損症は、P4.2 分子自体の異常でなくても、他の関連分子（特に B3 など）の異常でも生じ得る。たとえば B3 Okinawa などがある典型例であろう。

(5) 赤血球膜蛋白質の形成過程に関する遺伝子発現における epigenetic control について

赤血球膜異常症でありながら、臨床像、膜蛋白質所見などの phenotype、さらに膜蛋白質関連遺伝子の genotype には変異が存在しない症例が少なからず認められることを経験するに及んで、これら遺伝子に関して、その発現調節機構の解明の必然性を痛感するに至った。そして、赤芽球の分化・成熟過程における遺



写真 19. 日独共同研究で多大の成果のあった親友 Walter Doerfler 教授(Köln 大学)と。(家内も加わって)(2000 年)

伝子発現調節に関して、gene methylation による epigenetic control の研究を Doerfler 教授 (Köln 大学, 現 Nürnberg 大学) との共同研究を推進し、興味ある知見を得て、公表した (Int. J. Hematology 82 (5): 4422-4429, 2005) (写真 19)。

## おわりに



この一世紀の間に、赤血球膜の研究は多大の進歩を遂げた。この成功の裡には基礎科学と臨床医学との緊密な協力関係や歩み寄りがあったからである。しかし、近年、基礎科学がその対象および方法論などの点で、先端に走り過ぎて、結果としては臨床医学のニーズから余りにも離れすぎることになりかねず、しかもこの傾向は最近加速している感がある。この懸念は何も「赤血球膜」の領域に限らず、医学研究に関わる全般的な問題点であろう。医学部系のみでは研究開発の点で限界があり、一方、理化学系のみでは課題となるであろう研究対象の位置付けや、その成果の人体への応用/評価の点で難点がある。両者の融和と協調とが一層の推進にとって不可欠といえる。

細胞膜の研究には、形態 (光顕的, 電顕的)、膜蛋白質や膜脂質の分析、分子生化学、膜物性の検討、膜輸送能、遺伝子解析、細胞発生学、分子生物学、免疫学的手法、等々、多彩な解析能力が必要とされる。この点で、川崎医科大学における研究センターシステム (生化学センター, 組織培養センター, 電子顕微鏡センター, など) は大変有用であったので、特に付記したい。



写真 20. 八幡義人教授退任記念祝賀会。Robert B. Howe 教授 (Minnesota 州立大学血液内科) 御夫妻と共に (2001 年)

今後の赤血球膜の研究分野としては、細胞膜の構造と機能、発生細胞学、各分子の細胞内輸送、機能発現機構、など多様な課題が山積している。

また、各膜構成分子、遺伝子発現とその調節機構も興味ある課題であろう。細胞膜、特に赤芽球前駆細胞における細胞内物質転送機構の検討も重要であろう。

ところで、私は定年退職（2001年3月）を経て、既に17年を経たことになる。私が高名な初代教授 柴田進先生の後を継いで、血液内科の第2代責任者となる時に、自分に課した責任と懐いた夢はどれほど成就出来ているであろうか、忸怩たる想いである（写真20）。

私が研究をある程度まとめることが出来たのは、延27年間、同一施設に在籍出来ていたこと、研究対象を変更せずに研究を集約化し続けた故と考えている。さらに特筆すべきは、非常に秀れた協同研究者の存在が極めて大きい。特に川崎医科大学血液内科学

講師（当時）の神崎暁郎君の強い研究意欲と極めて秀れた研究手法の確かさは抜きん出たものであり、国際的にも研究者間の評価は極めて高いものがあった。私は心から謝意と讃辞を献げたい。

学内外にわたって、研究協力を賜った諸兄姉に深く感謝申し上げます。

附記：この度岡山大学総合内科より近藤英生先生が2018年4月1日付で川崎医科大学血液内科学教授に就任され、和田秀穂先生が同年4月1日に川崎医科大学血液内科学主任教授にいられている。また、画像の一部は(株)インターメディカ赤土正幸氏の御好意によった。心から感謝申し上げます。また、本稿の資料の一部は『川崎医科大学内科学（血液）同門会誌2008』（八幡義人）によった。

資料の整理に関して、三上好美さん、上森豊氏、佐藤康人氏の助力に感謝する。