



## Episode 24

## Physician Scientist のすすめ

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。



国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長  
名古屋大学 名誉教授  
直江 知樹

大学を去ってからすでに10年以上が過ぎました。基礎も臨床も研究を取り巻く環境は大きく変わってきております。私が懸念するのは、physician scientistや学位に魅力を感じない若手医師が増えていることです。確かに研究は成果が必ず出るものではありませんし、報酬で報われるわけでもありません。良医の必須条件でもなさそうです。とはいえ、日常臨床で感じる疑問や気づきを解決してみたい、新しいことを発見して世の中に役立ちたい、と思う人は少なくないと思います。自らが研究を行い論文も書いてみて初めて学べることも多い上、研究には日常診療とは違う自由や感動もあるのです。

私の実家は医学とは無縁でした。医学に明確な目標があったわけでもありません。医学部時代は血液がなんとなく面白そうだと思いました。小児科を志望し研修先に名古屋第一赤十字病院を選びました。ローテート研修中に「骨髄移植に挑戦しよう」という先輩からの勧誘にあい、内科に変わることになりました。日本初の重症再生不良性貧血の移植長期生存例を経験できましたが、私の在籍中(1976~80年)は非寛解期移植の時代で、白血病での成功例には出会えませんでした。

1981年、山田一正助教授がチーフをされていた名古屋大学第一内科第3研究室に帰局します。32歳を過ぎてから分子生物学に方向を変え、学位取得は37歳、教員になったのは38歳です。大学における組織再編の大波も経験しました。「Be Ambitious!」ではそんな苦労の時代、1980年~90年代を振り返ってみようと思います。一部は私の最終講義(2013年)<sup>1)</sup>と重複しますので写真などはネット上でご覧いただくことができます。また若い先生にリアリティを感じていただくため、同時代の関係する主な出来事を年表にしました(表1)。

表1. 関連する主な医学上の出来事

1982年	ATL ウイルスの同定 (吉田)
1983年	PCR 法の開発 (Mullis)
1984年	単クローン抗体技術にノーベル賞 (Köhler & Milstein)
1984~86年	Ph 染色体のクローニング
1986年	G-CSF のクローニング (長田)
1987年	抗体多様性の生成理論にノーベル賞 (利根川)
1988年	ATRA 療法の報告 (Wang)
1989年	オンコジーン起源にノーベル賞 (Bishop & Varmus)
1990年	t(15;17)のクローニング (deThe, 垣塚)
1990年	骨髄移植にノーベル賞 (Thomas)

## 腫瘍免疫学の薫陶を受ける



第一内科には血液を担当する研究室は第2研究室（造血障害、リンパ腫・骨髄腫）と第3研究室（白血病、移植、凝固）があり、後者は20名以上の大世帯で、研究テーマによってサブグループに分かれていました。私は第3研究室・珠玖洋先生のグループ（腫瘍免疫）に属し、“白血病特異抗原”を求めてモノクローナル抗体の作成を行うことになりました。ここで研究背景に触れます。当時は免疫賦活療法や根拠のないがんワクチン療法が盛んに行われていた時代でした。Sloan-Kettering 癌研究所のLloyd Old先生は、マウスやがん患者血清を用い、腫瘍免疫の原点である腫瘍抗原の厳密な解析を早くから始めていました。そして腫瘍抗原には個々の腫瘍に特異な抗原（今でいうネオオプテゲンに相当し、化学発がん腫瘍において認められるのですが、その先見性には驚きます）、腫瘍に共通な抗原（がん・精巢抗原も含み、ウイルス発がんではウイルス共通な抗原が検出される）、正常臓器にも発現する抗原などのクラスに分かれるということを提唱されました<sup>2)</sup>。珠玖先生はOld研で主にマウスおよびメラノーマを対象としていましたが、帰国後は白血病にテーマを絞られており、マウスモノクローナル抗体を用いてこれら白血病抗原系を明らかにしようとしていたのです。ちょうどATLの原因ウイルス（HTLV-1）が見出された頃であり、最初はATL細胞、さらには様々な白血病細胞をマウスに免疫してみました。しかし抗体の多くはヒト細胞、血球、T細胞などに反応し、特異性の高い抗体は得られませんでした。この研究の副産物の一つ、抗T細胞抗体（HH9）を1982年11月パリで開かれた第1回国際白血病分化抗原会議\*でのワークショップに参加しました<sup>3)</sup>。

## 分子生物学との出会い



1982年には山田先生の分院内科教授就任によって、珠玖グループ5名も大幸キャンパスへ移動し、無菌病室を含む血液診療（15床）を開始します。さらに分子生物学を勉強したいという

\*1980年前後から世界のラボで作成されるモノクローナル抗体の関係性や命名が混乱しているため、蛍光抗体法での反応性をもとに、白血球系に対する抗体を整理・命名するために始まった。第1回はパリで開かれ、14の国から55の研究グループが参加した。最近ではCDを“cell differentiation”の略として紹介している人もいるが、正しくは“cluster of differentiation”の略で、抗体反応性パターンをクラスターとして解析し、抗体群を分類したのであるが、その後抗原にも使われたため混乱したようである。

私の我儘を汲んでいただき、名大理学部分子生物学教室（岡崎恒子教授）の黒澤良和先生のもとに通うこととなりました。この時期、RasやMycがヒトがんにも関わることや、免疫関係でもサブレッサーT細胞問題やT細胞受容体のクローニングなどで分子生物学の席卷は誰の目にも明らかでした。黒澤先生は“Okazaki fragments”で名高い岡崎令治先生の研究室でDNA複製に関する仕事をされた後、パーゼル・ロシュ研究所さらにボストン・MITで利根川進先生のもとで免疫グロブリン遺伝子の仕事をされ帰国されたばかりでした。

分子生物のイロハを学びつつ、v-mycをプローブにヒトc-mycをクローニングし、大腸菌によるタンパク質発現と精製、さらに抗体作成までを行うチャレンジングなプロジェクトを行うこととなりました<sup>4)</sup>。実験に集中できるのは診療や代務が終わった夕方からで、慣れない実験のため一通り完成するまでには4年もの長い歳月が必要でした。その上、黒澤先生は藤田学園（現在の藤田医科大学）教授に移動されましたので、毎日分院（大幸）から20kmほど離れた豊明まで通うことになります。「骨髄移植と分子生物をやっているのは世界でも先生だけですよ」とおだてられつつなんとか続けられたことには感謝しかありません。と同時に、研究プロジェクトが白血病の臨床にどう結びつくのか、これが本当にやりたかったことなのか、先の見通せない日々でもありました。

話は脇道に入りますが、岡崎恒子教授についても紹介しておきます。最初にお会いしたのは1983年ですから教授になられてすぐの頃でしょう。令治先生の遺影が飾られているセミナー室の横の狭い教室に伺った時のことでした。「あなたがあの山田先生のところの……」と言ったきりしばらく沈黙があり、「あなた方は大変な治療をされますね」と続けました（大変に力が入っていた）。後の会話は覚えていません。広島で被爆されていた令治先生は1973年に慢性骨髄性白血病を発病され、この時点ですでに芽球が増加しつつあったのでしょう。名大病院で山田先生らの治療を受けられますが、副作用に耐えられず、恒子先生は民間病院へ転院させたそうです。恒子先生は化学療法や放射線が大嫌いであると常々おっしゃっていました。1975年に令治先生は亡くられますが、黒澤先生らとともに、DNA不連続複製過程における最初のステップ（RNAがDNA鎖合成反応のプライマーとなる）を見事明らかにされるのです。

## さて何をテーマにすべきか：薬との出会いから始まった研究



1988年に山田先生から分院に分子生物学ラボを作るよう突然

の指示を受けます。翌1989年には私が助手に就任し大野竜三先生が第一内科から助教授として着任されました。そこで新たに始めたのが急性リンパ性白血病における免疫グロブリン超可変部領域の解析と微量残存白血病 (MRD) の検出でした。新たに登場した PCR 法が応用できる上、臨床的ニーズとマッチしたプロジェクトでした。自分が指導した学位論文がすんなりジャーナルに載ったことに安堵しました<sup>5)</sup>。さらに大野先生が1990年に日本にオールトランスレチノイン酸 (ATRA) を導入されたこと、同年 t(15;17) の分子クローニングの論文が発表されたことが大きな転換点となります。Nature 論文ではキメラ産物 PML-RAR $\alpha$  の役割と ATRA 標的の可能性が示唆されており、新たな白血病治療の幕開けを感じさせるものでした<sup>6)</sup>。厚生省大野班研究では全国から ATRA 治療を行う患者検体を収集し、t(15;17) の遺伝子再配列様式や MRD 検出など付随的な研究を行いました。私たちの最大の関心は ATRA による分化阻止の解除のメカニズムに移っていきます。当時、ATRA が PML-RAR $\alpha$  に結合するとその複合体が変化し、分化阻止が解除されるという考え方が一般的でした。しかし、PML に対する抗体を作成して染色パターンを見ていると数時間で劇的に変化するばかりか、PML-RAR $\alpha$  が消失することを見出しました。これはプロテアソーム阻害薬でブロックされました<sup>7)</sup>。さらに ATRA 耐性 APL 細胞株を作成し、PML-RAR $\alpha$  の ATRA 結合部位に変異があること、変異 PML-RAR $\alpha$  は ATRA で分解されないことも確認しました<sup>8)</sup>。これらの所見から、ATRA 療法はがん分子を標的とした治療であり、PML-RAR $\alpha$  が消失する結果として分化誘導を引き起こすという確信に至ったのです。1996年日米がんセミナーでおそろおそろ発表したところ大きな反響がありました。ようやく自分の進むべき方向が見えてきたようでした。

話は戻りますが、上海の Z-y Wang 先生が ATRA による分化誘導療法を初めて発表したのは1986年サルジニアで開催された国際分化誘導療法学会 (ICDT) だったようです。そもそも分化誘導療法は白血病細胞株 HL60 が ATRA で分化成熟する所見に端を発し、欧米でレチノイン酸による試験が行われていました。この時、13-cis レチノイン酸 (安定性に優れるが血中濃度が不足することが後に明らかになった) を用いたこと、急性前骨髄球性白血病 (APL) を主な対象としていないこと、おそらくこの二つの理由で失敗します。赤いカーテンで閉ざされていた中国では独自に ATRA を含むクルードな錠剤を作り、経験的に有効性を見出したのでした。1986年当時そのデータはその場では信用されず、The Mount Sinai Hospital・Samuel Waxman 先生の勧めで Blood<sup>9)</sup> に投稿され、1988年に掲載されたのが国際的に知られる契機でした。日中血液学会で Wang 教授が名古屋へ来られたのが1990年、日本でも中国製 ATRA を用いた臨床試

験が始まりました。ICDT はフランス、イタリア、中国での開催が多く、1994年の第6回から2012年第13回 ICDT (最終回) まで出席しました。毎回 Waxman 先生がオーガナイズし、100名足らずのコンパクトでありながら著名な基礎研究者とも交流できました。

APL 研究は、タミパロテン (Am80) そして亜ヒ酸 (ATO) の臨床開発へとつながっていきます。Am80 は東大薬学部・首藤教授の研究室で合成され、ご自身の熱意と大野先生の協力で臨床開発された新規レチノイドです。1995年から臨床試験が行われ<sup>10)</sup>、その後の治験を経て2005年に製造承認を得ています。亜ヒ酸 (ATO) 治療について我々が最初に知ることになったのは上海グループからの情報でしたが、もともとハルビン医科大学で使われていた漢方であったようです。ATO は ATRA よりもさらに強力に PML-RAR $\alpha$  分解を促進することを上海グループと共同で見出しました<sup>11)</sup>。2000年から名大病院でも ATO 治療が始まりました。後日の解析になりますが、耐性例から PML 領域の点変異が見出され、不思議なことに ATO もまた PML-RAR $\alpha$  に対する標的治療であることが明らかとなったのです<sup>12)</sup>。

## 奇妙な変異？： トランスレーショナル研究 への第一歩



1996年、京都府立医大の横田昇平先生から FLT3 遺伝子に奇妙な変異 (internal tandem duplication, ITD) があるとの電話をもらいました。Blood に投稿したが「Significance unknown」でリジェクトされたと悔しそうでした。我々としては本当に幸運でした。1997年春、横田先生を厚労省がん助成金班会議のゲストに招き、臨床的意義を明らかにするため、JALSG 試験に登録された症例の検体収集を開始することになります。結果は驚くほどクリアで、FLT3/ITD は AML における白血球増加や予後不良に関わることが明らかになりました<sup>13)</sup>。一方、前例のない ITD 変異がどのように生ずるのか、ITD 変異産物がどのような細胞生物学的意義を有するのか、新しいテーマにも挑戦することになりました<sup>14)</sup>。これら一連の FLT3 プロジェクトを担ったのはドイツから帰国したばかりの清井仁先生で、正確な実験とハードワークで次々と成果を挙げてくれました。2000年以降になると、世界中の研究グループや企業がどっと FLT3 研究に参入するようになります。

一方、1993年には大野先生は浜松医大教授として転出されていますので、私が分院血液グループ唯一人の教員として内外のマネージに苦労します。それまで水面化で動いていた分院再編問題

は風雲急を告げてきました。本院病棟建て替えや当時の AIDS 社会問題とも絡んで、将来構想は二転三転します。1996 年 10 月、血液グループの本院での受け皿は難治感染症部と決まって、分院は閉院、病棟・研究室など全て移転となりました。その意味で 1996 年は大きなターニングポイントでした。同時に、研究面でようやく花が開きました。先の免疫グロブリンの研究は GVHD における T 細胞レパトア解析にもつながりました<sup>15)</sup>、血小板に対するモノクローナル抗体はバーナードスーリエ症候群の分子解析へと生かされることになりました<sup>16)</sup>。わずか数名のグループにも関わらず、一人一人が自ら選んだテーマに果敢に挑戦し、ラボの中には研究に夢を見ようという高揚感が溢れていたように思います。2001 年難治感染症部（大学院名は臨床感染統御学）の教授、2 年後に齋藤教授の後任として分子細胞内科学（のちに血液・腫瘍内科学へ名称変更）教授に就任することとなりました。

## 研究を目指す人たちへ



私は研究者としては遅咲きでした。一流の指導者、研究仲間、そして研究テーマに恵まれたことが、続けることができた要因だろうと思います。「運鈍根」という言葉があります。成功するには、幸運と、鈍感と、根気の 3 つが必要であるということです。私なりの解釈ではポイントは二番目の「鈍」でしょう。あれこれ先を考えすぎるよりも楽天的な性格のほうがやり続けられるようです。研究は夢を大きく持って楽しみながら行うに限ります。研究によって海外との交流も増えたことも大きな財産となりました。私に留学経験はありませんが、学会やセミナーで積極的に臨むことで共同研究も生まれました。その意味では、ASH のような巨大会社は長所もありますが、ICDT のようなごぞんまりとした集まりの常連になるのも、内容に集中できますしネットワークづくりにも良いと思います。研究は論理的思考を養うのみならず、それら論文を読む時の吟味にも役立ちます。今後ますますドライ系の研究の重要性が増えてきますが、ウエット系（臨床でいえば個々の患者に相当するでしょうか）を経験することも特に若いうちには必要でしょう。

Physician scientist を目指す人にとって、研究のみに専念できる期間を持つということは極めて重要です。現在の医学部では教員も院生も非常に忙しい。特に小規模の教室は特に大変だということを自身でも体験したからよく分かります。そのためにも海外留学、もしも叶わなければ国内留学を是非勧めたいと思います。臨床から一度は離れる、雑用から解放される、ということが必要になります。また日頃から、気分転換や運動、家族とのつな

がりなど、心身共に健康でいることが何よりも大切です。

2022 年 9 月に珠玖先生が急逝されました。ショックでした。今でも先生との会話を思い出しますが、一つ聞きそびれた質問がありました。なぜ 1980 年～90 年代、腫瘍免疫に逆風が吹いていたにも関わらず、その存在に懐疑的にならなかったのか、研究を続けることができたのか、ということです。今思うに、腫瘍細胞を一度チャレンジしたマウスが腫瘍再チャレンジ後に自然消滅を示す結果を、自分の目と手で何度となく確認しているからではないでしょうか。Old 先生の存在も大きかったに違いありません。

私の場合は、臨床で得られる検体を用いて、自分たちで手作りの研究を行うことを大事にしてきました。臨床と基礎の両方を知ることが、Essential な研究テーマを探すという意味においては大きな利点です。臨床に還元できた時の喜びもひとしおです。受け持った患者が寛解となった頃に決まって聞かれた質問があります。「どうして私が白血病になったのでしょうか」「この病気は治るのでしょうか」という切実な声でした。これを自らのテーマとして取り組めたことは研究者冥利に尽きると思っております。皆さんも Be Ambitious!

## 文 献



- 1) 直江知樹. 白血病研究と私(PDF 文書). ([https://ocw.nagoya-u.jp/files/389/H24naoeLL\\_materials\\_af.pdf](https://ocw.nagoya-u.jp/files/389/H24naoeLL_materials_af.pdf)). Accessed 2024 May 17.
- 2) Old LJ. Cancer immunology. Sci Am. 1977; 236: 62-70, 72-3, 76, 79.
- 3) Naoe T, Yamaguchi H, Kato K, et al. Cell surface antigens on human leukocytes defined by murine monoclonal antibodies. Bernard A, Boumsell L, Dausset J, Milstein C, Schlossman SF. Leukocyte Typing. Berlin, Springer-Verlag; 1984: 278-281.
- 4) Naoe T, Nozaki N, Yamada K, et al. Diversity of cellular molecules in human cells detected by monoclonal antibodies reactive with c-myc proteins produced in Escherichia coli. Jpn J Cancer Res. 1989; 80: 747-753.
- 5) Kiyoi H, Naoe T, Horibe K, Ohno R. Characterization of the immunoglobulin heavy chain complementarity determining region (CDR)-III sequences from human B cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells. J Clin Invest. 1992; 89: 739-746.
- 6) de Thé H, Chomienne C, Lanotte M, Degos L, Dejean A. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. Nature. 1990; 347: 558-561.
- 7) Yoshida H, Kitamura K, Tanaka K, et al. Accelerated

- degradation of PML-retinoic acid receptor alpha (PML-RARA) oncoprotein by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: possible role of the proteasome pathway. *Cancer Res.* 1996; 56: 2945-2948.
- 8) Kitamura K, Kiyoi H, Yoshida H, Saito H, Ohno R, Naoe T. Mutant AF-2 domain of PML-RAR $\alpha$  in retinoic acid-resistant NB4 cells: differentiation induced by RA is triggered directly through PML-RAR $\alpha$  and its down-regulation in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 1997; 11: 1950-1956.
  - 9) Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1988; 72: 567-572.
  - 10) Tobita T, Takeshita A, Kitamura K, et al. Treatment with a new synthetic retinoid, Am80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-trans retinoic acid. *Blood.* 1997; 90: 967-973.
  - 11) Chen GQ, Shi XG, Tang W, et al. Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood.* 1997; 89: 3345-3353.
  - 12) Goto E, Tomita A, Hayakawa F, Atsumi A, Kiyoi H, Naoe T. Missense mutations in PML-RARA are critical for the lack of responsiveness to arsenic trioxide treatment. *Blood.* 2011; 118: 1600-1609.
  - 13) Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood.* 1999; 93: 3074-3080.
  - 14) Kiyoi H, Towatari M, Yokota S, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia.* 1998; 12: 1333-1337.
  - 15) Kubo K, Yamanaka K, Kiyoi H, et al. Different T-cell receptor repertoires between lesions and peripheral blood in acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1996; 87: 3019-3026.
  - 16) Kunishima S, Miura H, Fukutani H, et al. Bernard-Soulier syndrome Kagoshima: Ser 444-->stop mutation of glycoprotein (GP) Ib alpha resulting in circulating truncated GPIb alpha and surface expression of GPIb beta and GPIX. *Blood.* 1994; 84: 3356-3362.