●みにれびゆう

私の研究遍歴から

木村義民

日本医科大学 微生物学・免疫学教室
 東京都文京区千駄木1丁目1番5号 〒113
 [受付: 10月14日, 1983年]

はじめに

日本細菌学会誌“みにれびゆう”への投稿依頼に対し、まだ現職在任中の私が標記課題で筆をとることは、いささか面はゆい感じがないではないが、研究面でもつとも油ののつていた時期に奉りあげられて教授席のまま学長職を3期6年間(昭和49年～55年)専任させられて、研究面でいささか空白期間を余儀なくさせられた私としては、その歩んだ研究遍歴の中から何か書いて、その責を果たそうと考えた。

微生物学免疫学専攻の経緯

在学中にすでに大東亜戦争が勃発、修業年限の短縮、繰り上げ卒業などで昭和20年4月に軍医見習士官として臨時第三陸軍病院で教育を受け、その後配属となつた東京第二陸軍病院で終戦を迎え、その1ヵ月後の9月に復員した。顧みれば卒業時点では戦況はすでに厳しさを増し、卒業即入隊という緊迫した時代でその後の予測もつきかねる状態であつたが、もし幸にして復員して戻る日があるならば、細菌学の研究者としての道を進みたいと秘かに心には決めていた。思いの外早い終戦のときを迎えたものの、戦火で家を失い母校の研究室も焼失、復員はしたものの日々を生き抜くことすら困難な時代で、抵抗なく研究生生活に入り込める状況下ではなかつたはずである。しかし無謀にも卒業時の初志変えがたく在学時代からの恩師中村敬三先生の勧めもあつて当時の東大伝染病研究所の中村先生が部長であつた第九研究部に入所、研究生生活に入ることとなつた。それが終戦の年の10月、すなわち昭和20年10月から同23年4月頃までの2年有半、伝研の第九研究部で中村敬三先生の直接指導の下に研究生生活を送ることとなつた。その当時の九研には、当時東

大学生石坂公成君や、なおその頃は東京女子医大生であつた今日の石坂照子夫人なども出入されていた。当初から私に命じられた研究は、中村敬三先生の life work の一つ、アレルギー、アナフィラキシーに関する基礎的研究がその一つで、当時まだ研究人口の少ない研究室での厳しい2カ年有余の研究の日々は、後々の私の歩みに影響を与えられたところが大きかつたと憶いおこされるのである。

一方、戦火で研究室を焼失し戦時中から2年半程山形県鶴岡市に疎開していた母校日本医科大学の細菌学教室も、その頃漸く文京区千駄木に仮設された研究室に戻り、大学よりの強い要請もあつて私も伝研より母校の細菌学教室に移り、爾来30数年を研究と教育一筋の生活に入り込むこととなつて今日に至つた。

アレルギーの chemical mediators に関する研究

恩師中村敬三先生がアレルギー反応惹起因子に関する研究を手がけられたのは、昭和12年頃であり、その当時は Dale 以来のヒスタミン説がもつとも有力であつた。当時私の教室の先輩達は中村先生指導の下にアナフィラキシー・ショック原因体の究明に精力を傾倒し、アナフィラキシー・ショック死を来す化学的原因物質をヒスタミンにのみ求めることの非を実験的に明らかにし、むしろアセチルコリンこそ、その原因体として相応しいとする理論的ならびに実験的根拠を示し、ヒスタミン説を強く主張するドイツの Ackermann 教授などとも学術雑誌上で激しい論争を繰り上げていた頃であり、先生より実験に基く論拠をしばしばお聞きし、その厳しい学問的情熱に、アレルギーの化学的原因体究明へのファイトをかきたてられたものである。

ちょうど、私が正式に先生の門下に入ってから間もな

くの頃、アレルギー疾患の対症療法剤としての抗ヒスタミン剤が華々しく登場し、抗アレルギー剤の抗ヒスタミン性、抗アセチルコリン性と抗アレルギー性との関連についての検討を命じられ、in vitro ならびに in vivo の種々な角度から検討し、抗アレルギー作用が抗ヒスタミン作用と必ずしも平行しないこと、抗ヒスタミン剤と称しても抗ヒスタミン性と同時に抗アセチルコリン性、抗セロトニン性や抗ブラディキニン作用を示すものが多いことを実験的に明らかにした。一方、その当時次々に合成開発された抗ヒスタミン剤を比較すると、抗ヒスタミン性の増大に平行するような治療効果が必ずしも認められないことなどが臨床試験の上からも報告されるに至った。

一方、それ以前までは Dale に始まるヒスタミンの定量法など化学的原因物質の測定法としては生物学的測定法によるものが大部分であったが、ヒスタミンの定量にしても Shore の蛍光法によるものなど新しい化学的定量法が開発され始めた頃で、私どもも新しい化学的定量法に基いてのヒスタミンの定量を始めるとともに、瞬時にしてその活性を失う血中アセチルコリンの定量法として抗コリンエステラーゼ作用を持つ parathion を用いてのアセチルコリン定量法などを案出したりして chemical mediators の測定法について種々な検討を行った。

こんな研究経緯を経て、私もいつしかアナフィラキシーの shocking agent の問題に深入りし、昭和31年(1955)にはフルブライトのリサーチフェローとして米国シカゴの Rheumatic fever Research Institute の Department of Biochemistry の head をしていたその当時におけるヒスタミン測定の権威者、Dr. Schayer の下に学び、ヒスタミンの新しい定量法などを手掛ける機会を持った。

2年間の留学を終えて私が帰国した当時はアナフィラキシーにおけるヒスタミン一元説はやや後退し、ショック原因体を多面的にみる考え方が台頭してきた。ヒスタミン一元説に代って、セロトニン、SRS-A、ブラディキニンなどがショック惹起の原因物質の一つとしてあげられるようになってきた。私が第10回日本アレルギー学会総会(昭和35年)における宿題報告として「アナフィラキシーにおける shocking agents」の演者を仰せつかった¹⁾のもその当時である。こんな研究経過を辿ってきたことが機縁で、セロトニンやキニンに関連する研究会を通じて専門領域を異にする基礎・臨床にわたる多くの研究者の方々と知己を得て共同研究を行う機会を持ちえ

たこともその後の私どもの研究²⁻⁴⁾にプラスされるところ大であつた。

教室を主宰して

伝研と日本医大、予研と日本医大という形で、20数年にわたり日本医大を兼務されてきた中村敬三先生が予研に専任されることになって大学を退任された昭和34年(1959)、恩師中村敬三先生の後を継いで日本医科大学の細菌学教室を私が主宰することになったが、細菌学教室(Department of Bacteriology)の看板から拡大して細菌学・ウイルス学・アレルギー学・免疫学を含めての微生物学・免疫学教室への名称替えに執着し、文部省認可の下に微生物学・免疫学教室と看板替えを他大学に先がけて実現させた。すでに欧米では Department of Microbiology & Immunology という呼称の方がむしろ多かつたが、日本ではこのような名称の先鞭をつけたのは私どもの教室であつたはずである。

さて私が中村先生の後を継いで教室を主宰するに当たっての責任は、それまでの基盤をもとにアレルギーの基礎的研究を中心として研究をより進展させることはもとよりながら、一方昭和27年の学会創立以来、その事務局を私どもの教室においてきた日本アレルギー学会の運営にあつた。本学会は昭和27年に、中村敬三先生を第1回会長として創立大会を開いたもので、初年度500名に充たない会員数から出発したものではあるが、基礎・臨床の幅広い領域にわたる研究者が相集い、構成会員層からすると医学会総会の縮図を呈し会員数も年々その数を増していった。創立当初から特別な基金も持たずに機関誌を発刊、創立後間もなくの年度に、化学療法学会やリウマチ学会と相前後して日本医学会の第42分科会として認可され、多くの方々の温かい協力の下にその後も順調な歩みを続けて10周年、20周年さらに30周年を経て、その基盤も強固となり本年で第33回の総会を迎えた訳であるが、会員数も現在3,300人を超えている。この間、免疫学会、臨床免疫学会など会員層がアレルギー学会と交錯する関連学会も生誕したが、アレルギー学会はそれなりに設立当初の趣旨に添って着実な歩みを続けている現状に、私もその責任の一端を果たしえたと安堵している。

Chemical mediators の免疫反応に及ぼす影響と生体調節機構における役割

アレルギー学会の第1回創立大会が恩師の中村先生主催の下に開かれ、奇しくも私が第30回の日本アレルギー学会の記念大会(昭和55年)の会長をお引受けすること

となつた。この記念大会には西独の Eichmann 教授による招待講演 “Idiotype expression on T cells” や、米国の Ovary 教授による “Some of the salient points in allergy research in the last 30 years” なる記念講演をもつたが、私が会長講演として選んだ課題は「即時型アレルギー反応における chemical mediators と、これが immune response に及ぼす影響」であつた。

その結論とするところは、従前即時型アレルギー、特に I 型アレルギーの chemical mediators, 換言すればショック毒とされてきたヒスタミンを始めとするショック惹起因子としての chemical mediators は、また一面からみると生体の調節機構の恒常性を維持する上で欠くことのできぬ物質であるばかりでなく、免疫学的生体反応の生起に対して抑制的に働くことのあることを *in vitro* ならびに *in vivo* の実験系から明らかにした根拠をまとめたものである^{5,7-9)}。すなわちラットの腹腔細胞から分離した肥満細胞にヒスタミンを作用させると、細胞膜の adenyl cyclase の活性化を介して肥満細胞の cAMP level が高まることは明らかにされていたが、私どもはさらにマウスリンパ球の cAMP level がヒスタミンのみならずブラディキニンの添加によつても顕著に上昇することを実証した。なおこの際、ヒスタミンやブラディキニンによるリンパ球 cAMP level の上昇は、T リンパ球においてより顕著であり、胸腺細胞に対しては cAMP level に変動を示さないが、cortisone resistant thymocytes に対してはこれらの mediators の添加により有意に cAMP level の上昇が認められることも実証した⁷⁾。これらの事実から、リンパ球は maturation の進むにつれて、ヒスタミンやブラディキニンに対する receptor を発現してくるであろうことが示唆された。

私どもはさらに T cell mitogens (PHA-P, Con A) の添加によるリンパ球の増殖 (DNA 合成を示標とする) が、ヒスタミンやブラディキニンさらには高濃度のセロトニン添加によつて抑制されるのみならず、感作リンパ球の抗原添加によるリンパ球の増殖が、ヒスタミンやセロトニンの添加により、有意に抑制されること、また B-cell mitogen (LPS) によるリンパ球の増殖に対しては、これら mediators の添加による抑制が認められないことを明らかにした。

さらに遅延型に感作されたモルモットから採取した腹腔細胞を用いての抗原添加による MIF の産生が、ヒスタミンやブラディキニンの存在下において顕著に抑制されること。またこの際これらの mediators (ヒスタミ

ン, ブラディキニン) による免疫反応の抑制が、H₂-antagonist によつて阻止されるが、H₁-antagonist によつては阻止されないことから、これら mediators による当該標的細胞に対する作用部位が当該細胞の H₂-receptor を介して行われていることが示唆された¹³⁾。さらにこれらの事実は、マウスの感作リンパ球を用いての抗原添加による cytolytic に及ぼす mediators (ヒスタミン, セロトニン, ブラディキニン) による抑制効果からも実証することができた。

このように I 型アレルギー反応における chemical mediator であるヒスタミンやブラディキニンが遅延型アレルギー反応を有意に抑制することが明らかにされたが、さらに興味あることはヒスタミンやブラディキニンが I 型アレルギー反応惹起の標的細胞とされる肥満細胞の compound 48/80 による脱顆粒あるいは感作肥満細胞の抗原添加に基く脱顆粒がこれらの mediator によつて有意に抑制されるのみでなく、IgE-anti IgE によつて mediate される PCA 反応がヒスタミンやブラディキニンの前処置により有意に抑制される¹⁷⁾ことも明らかにされた。

これらの実験的事実から、従来アナフィラキシー・ショックを惹起するショック毒のみの観点から見つめられてきた I 型アレルギーの chemical mediators そのものの一定閾値内での生起は、即時型、遅延型アレルギー反応の生起にむしろ抑制的な役割を果たすのみならず、生体の恒常性の維持、換言すれば生体の homeostasis を保つ上からも重要な役割を荷っていることが示唆された。

抑々、従前ショック毒としてあげられてきたものは、元来生体内で生合成されるものであると同時に体液中にこれが一定閾値以上遊離すると急激な異常反応を惹起させる性格のものであるが、一方体内にはこれに対する破壊酵素が合目的に存在し、生体の恒常性維持に与つているもので、ショック毒必ずしも生体にとつての不利な現象を齎すのみでなく、一面生体の homeostasis の維持あるいは免疫反応の抑制に働くという生体にとつての有益な面が実証されたものと考えている。

レンサ球菌に関連する研究

前述のアレルギー・アナフィラキシーに関連する基礎的研究と平行して私が教室の主要な研究テーマの別の柱としてきたものは、レンサ球菌に関する一連の研究である。私がレンサ球菌の研究に特に深い係わりを持つこととなつたのは、私が米国留学中の第 2 年目 (1956~1957)

図 1. I 型アレルギーの chemical mediators と、これが allergic reaction または immune response に及ぼす影響

をシカゴの Northwestern 大学微生物学教室の Prof. Slade の下で過ごしたときに始まる。もとより今日 Slade 教授はすでに退官されているが、みずからレンサ球菌についての研究をやっておられ、私はその研究室で A 群レンサ球菌の M-protein の精製や、当該菌体成分の toxicity などの研究にたずさわっていた¹⁸⁾が、この当時よりレンサ球菌の多岐にわたる菌体構成物質と代謝物質の抗原性について特に興味を抱くようになって、帰国後もその方面の仕事を研究テーマの一つに取りあげて一連の研究を続けてきた^{6,10,15)}。Streptolysin-O, streptokinase, streptococcal polysaccharide や streptococcal peptidoglycan などの精製と anti streptolysin-O, anti-streptokinase, anti streptococcal polysaccharide, anti peptidoglycan の測定法の改善や、これらの免疫担当細胞系に及ぼす影響などに特に興味を持ち続けてきた^{11,12,14,15)}。今日、レンサ球菌に基く一次性感染症としての丹毒、猩紅熱、産褥熱などは、ほかの細菌性感染症と同じく化学療法剤の近年の進歩によつて激減はしたとは言え、レンサ球菌感染を基盤として発来する続発症、たとえばリウマチ熱やリウマチ性心疾患、腎炎などはそれによる疾病の数とはともかくとして興味ある免疫学的課題を含んでいる。これに関する研究は、その後教室の大国寿士助教授が継承して研究を進展させロックフェラー大学の Prof. Zabriskie の下に彼自身も留学して

nephrotogenic toxin の仕事などを進展させている。一方、レンサ球菌研究の趨勢をみると、レンサ球菌をめぐる研究グループはなお根強く存在し国際的には semi-closed に近い形式ではあるが、International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases というシンポジウム形式で3年毎に各国場所をかねて開かれてきた。すなわち、1978 年には Oxford で Dr. Parker 主催の下に、1981 年にはスウェーデンの Lund で Dr. Holm 主催の下に開かれた。この Lund で聞かれた第8回のシンポジウムの開催を前にして、米国ロックフェラー大学のレンサ球菌の血清学的分類を確立した有名な Lancefield 女史が逝去されたのであるが、第8回のシンポジウムにおいて、女史の多大な功績を讃えて今後のこの会を Lancefield International Symposium と呼称することが決定された。

日本にも、レンサ球菌懇話会や、レンサ球菌をめぐる研究グループもあることから、日本で一回開催してはとの議も出ていたところ、先年の会議で第9回のシンポジウム (1984年) の日本における正式開催が決定した。開催の機期的な問題もあり、阪大の小谷教授からの強い要請とレンサ球菌懇話会の御支援をえて、私が明年の9月 (1984年9月) に日本で開催する 9th Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Disease のお世話をすることとなった。

おわりに

“研究遍歴から” ということで取りとめもなく書き綴ってきたが、余り scientific な review にならぬ回顧談に終ってしまった感がない訳ではない。40年に近い第一線での研究生活の中で教室を主宰してきた私にとって、今何よりのなぐさめは多くの若い研究員が集まってくれて、多くの優れた研究者が生まれたことである。私が主任教授に就任以来、主としてウイルス学を担当してくれている山地幸雄教授、免疫学を發展させてくれている横室公三助教授、レンサ球菌を中心として広く發展させてくれている大国寿士助教授、薬剤アレルギーから漢方の免疫学に取り組んでいる竹内良夫講師はもとより、本教室で育ち他大学に行かれた吉田耕作教授、高橋昌助教授(聖マリアンナ医大)、市川洋一教授、新井義夫助教授(埼玉医科大学)をはじめ、多くの門下がそれぞれの領域で活躍していることは、何よりの幸せである。

文 献

- 1) 木村義民 (1961) : アナフィラキシーの shocking agents について, アレルギー, **10**, 1-18.
- 2) Kimura, Y. et al. (1968) : The role of chemical mediators, plasmin and kallikrein-kinin system in anaphylactic phenomena. *Excerpta Medica* **144**, 10.
- 3) 木村義民 (1970) : アレルギーとキニン系, 日本医師会雑誌, **63**, 941-946.
- 4) 木村義民 (1974) : Chemical mediator, 臨床免疫 **5**, 967-976.
- 5) Kimura, Y. et al (1974) : Further studies on rat mast cell degranulation by IgE-anti IgE and the inhibitory effect of drugs related to cAMP. *Immunology* **26**, 983-988.
- 6) Kimura, Y. and Ohkuni, H. (1977) : Studies on streptococcal infection and immunity. Rheumatic fever and rheumatoid arthritis 85-101, Igakushoin.
- 7) Kimura, Y. et al. (1979) : Effect of bradykinin to cyclic AMP levels and response of murine lymphocytes. *KININ II* 392-407, Plenum Pub. Corp.
- 8) 木村義民 (1982) : カリクレイン・キニン免疫機構, 特に免疫担当細胞に対する作用, 115-125, 講談社.
- 9) 木村義民 (1982) : アレルギーとケミカルメディエーター, 治療学, **8**, 348-354.
- 10) 木村義民 (1981) : Streptococciosis. 免疫, **1**, 198-208.
- 11) Kimura, Y. et al. (1982) : Histamine releasing activity from rat mast cells and platelets by peptidoglycan extracted from streptococcal cell walls and the related synthetic compounds. *International Congress Series No. 563 Immunomodulation by Micro products and synthetic compounds. Excerpta Medica*, 225-228.
- 12) Kimura, Y. et al. (1982) : Histamine release from mast cells, platelets or isolated intestines by action of peptidoglycan fraction extracted from group A streptococcal cell walls. *Basic Concepts of Streptococci and Streptococcal Diseases. Reedbooks*, 99-100.
- 13) 古谷政一 (1981) : 免疫 モルモット 腹腔細胞の antigen induced migration inhibitory factor (MIF) の産生に及ぼす chemical mediators の影響 (特に bradykinin の抑制作用について), 日医大誌, **48**, 104-111.
- 14) Ohkuni, H. et al. (1976) : Productions of homocytotropic antibody against acid extracts isolated from group A streptococcal cell walls in intact and adrenalectomized rats. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.* **50**, 123-125.
- 15) Ohkuni, H. et al. (1975) : Increased capillary permeability in guinea pigs and rats by peptidoglycan fraction extracted from group A streptococcal cell walls. *Exp. Cell Biol.* **44**, 83-94.
- 16) 大国寿士他 (1983) : レンサ球菌ペプチドグリカンにより惹起されるラットの実験的関節炎に関する研究, 炎症, **2**, 511-512.
- 17) 雑賀寿和 (1981) : 細胞内 cyclic AMP を増大する薬剤系による即時型および遅延型アレルギー反応の抑制について, 日医大誌, **48**, 112-118.
- 18) Slade, H. D. and Kimura, Y. (1959) : Studies on Streptococcus pyogenes (IV). *J. Exp. Med.* **109**, 589-600.