順天堂の三十有余年 * Thirty four years life in Juntendo University

浪 久 利 彦*
TOSHIHIKO NAMIHISA, M. D.

昭和30年(1955)に順天堂大学医学部に赴任してから34年を経過したが、この間の研究を博士論文を主として回顧した。肝性昏睡についてはアンモニア代謝とアミノ酸代謝を研究し、肝関連酵素としては、イソクエン脱水素酵素・ソルビット脱水素酵素・ビルビン酸脱水素酵素などについて研究し、肝の色素移送としては ICG や BSP について各種肝疾患、とくに体質性色素排泄異常症について研究し、肝組織の細胞骨格蛋白では、肝細胞のアクチンやミオシン、伊東細胞のデスミンなどについて研究し、胆汁うっ滞では毛細胆管周囲のマイクロフィラメントと収縮機構との関連について研究し、薬剤性肝障害では臨床像や発症機構について研究し、原発性胆汁性肝硬変では抗ミトコンドリア抗体の対応抗原蛋白を同定して合成した。これらの研究結果により54名の博士が誕生した。

索引用語：肝性昏睡，肝酵素，肝色素移送代謝，肝組織細胞骨格，薬剤性肝障害

Key words : hepatic coma, liver enzymes, hepatic dye transport,
cytoskeleton of liver cells, drug-induced liver injury

私が順天堂に参りましたのは昭和30年、1955年のことです。その当時、東京大学第二内科の助教授であられた村上精次先生に「順天堂と一緒にこないか」とのお誘いを受け、塩川優一先生（現名誉教授）・池本秀雄先生（現感染症科教授）、それに小生の三名が順天堂にご厄介になりました。とは申しまして、順天堂が何処にあるかは即座には分かりませんでした。当時新宿に家がありましたので、毎日お茶の水の駅から東京高等歯科専門学校、現在の東京医科歯科大学と順天堂との間の路を歩いて東大に通っていたわけですが、その道筋に沿って新しい勤務先があるとは露知りませんでした。

順天堂に勤務して先ず教育されましたのは、患者さんへの対応でした。これについては他の所で書きましたので省略致しますが、この病院では近年うるさくなってきた doctor-patient's relationship ということ、その当時から重要視していた訳です。但し研究に関しては驚くことばかりで、与えられた研究室、これは現在はありませんで研究所といわれていたところですが、そこには試験管もありませんでした。村上先生のご希望もあって、教室のメインテーマは『昏睡』ということになり、塩川・池本、小生の三人で必死に研究を始めました。

私が直接指導しました最初の方は山口毅一君で、＜実験的尿毒症の代謝に関する知見補遺＞という論文が1957年、順天堂医学誌に掲載されました。翌1958年には、林 欣二君の＜肝性昏睡の代謝に関する研究—特にアンモニア代謝について＞、藤内 晃君の＜肝性昏睡とグルタミン代謝＞、保浦栄一君の＜溶血性疾患と赤血球物質代謝能＞が

* 順天堂大学名誉教授，前順天堂大学医学部消化器内科学講座教授

*E. P. of Juntendo University, ex-prof. of
Dept. of Gastroenterology, Juntendo Univ.
School of Medicine, Tokyo, Japan*

* * 第248回順天堂医学会学術集会 (Mar. 29, 1989 開催)
(Apr. 5, 1989 原稿受領)

表 指導博士論文一覧（各題名は短縮しました）

1957	山口 毅一	実験的尿毒症の代謝に関する知見補遺	順天堂医学
1958	林 欣二	肝性昏睡の代謝に関する研究 — 特にアンモニア代謝について	順天堂医学
1958	藤内 晃	肝性昏睡とグルタミン代謝	順天堂医学
1958	保浦 栄一	溶血性疾患と赤血球物質代謝能	順天堂医学
1958	鈴木 隆	代謝面よりみた肝性昏睡	内科学会
1961	井手 美彦	肝障害時における血中アンモニアおよびケトン酸に関する研究	内科学会
1963	桜田 俊郎	イソクエン酸脱水素酵素の臨床的研究	内科学会
1964	門田 正巳	肝障害時における血清遊離アミノ酸に関する研究	内科学会
1964	小林陽太郎	肝疾患におけるイソクエン酸脱水素酵素の研究	内科学会
1965	笠倉 栄治	諸種肝疾患における血清焦性ブドウ酸キナーゼの意義について	内科学会
1965	本郷 直	BSP 代謝に関する臨床的研究	内科学会
1966	南部 勝司	ICG に関する臨床的研究	消化器病学会
1966	森近 浩	BSP 代謝に関する研究	消化器病学会
1968	高橋 伸行	血清及び肝組織におけるコハク酸脱水素酵素測定法	内科学会
1971	林 敬民	血清ソルビット脱水素酵素に関する臨床的研究	内科学会
1972	金井 卓也	肝の ICG 移送に関する臨床的研究	消化器病学会
1973	金城謙一郎	ICG 試験と BSP 試験の異同に関する臨床的研究	消化器病学会
1973	黒田 博之	肝の ICG 移送に関する電子顕微鏡的観察	消化器病学会
1973	稲見 義明	イソクエン酸脱水素酵素アイソザイムに関する研究	肝臓
1976	今 哲二	点滴静注胆道造影における制限因子の解析	消化器病学会
1978	小林 教雄	正常ヒト血清蛋白と ICG の結合について	消化器病学会
1978	西福 幸二	血清ロイシンアミノペプチダーゼの新しい測定法	順天堂医学
1978	志賀 捷浩	ヒト組織の NADP 依存イソクエン酸脱水素酵素	臨床化学
1979	北見 啓之	薬剤過敏性肝障害の診断とその臨床的意義	消化器病学会
1980	高桜 芳郎	肝疾患におけるヒトリンパ球芽球化に關与する血清因子	消化器病学会
1980	山城 雄二	ラットおよびヒト肝細胞蛋白と色素の結合	消化器病学会
1981	橋本 英明	リンパ球刺激試験によるハローセン肝障害の診断とその臨床像	肝臓
1981	山田 隆治	薬剤過敏性肝障害と急性B型肝炎における臨床像の対比	肝臓
1981	今成 晴代	肝内胆汁うっ滞における毛細胆管周囲マイクロフィラメント	Gastroenterologia Japonica
1981	田村 公平	実験的胆汁うっ滞における肝細胞アクチンフィラメント	Acta Histochem Cytochem
1982	飯島 敏彦	薬剤アレルギー性肝障害における LST, MIT, LMIT	肝臓
1984	荻原 牧夫	ラットにおけるリポソームクリアランスと最大排除率	Gastroenterologia Japonica
1984	渡辺 純夫	カルシウムイオンによる毛細胆管の収縮	Proc Natl Acad Sci (USA)
1984	横井 幸男	肝障害における伊東細胞と肝繊維化	肝臓
1985	石井 秀夫	PBC にみられる AMA の対応抗原蛋白	Immunology Letters
1985	白井 康	ラット組織におけるアクチンの局在	Acta Histochem Cytochem
1985	保浦 真一	ブタ顆粒球からえたアルカリフォスファターゼの精製	Comp Biochem Physiol
1985	小松 郁俊	ヒト肝細胞アクチンの抽出精製	肝臓
1985	吉田 和郎	蛍光プローベ法によるエンドトキシンの定量	消化器病学会
1986	伴野 昌厚	Cytochalasin Bによる Na F の毛細胆管排拙	肝臓
1986	高畑 賢司	ヒトリンパ球のラット肝細胞に対する結合率の検討	消化器病学会
1986	宮崎 招久	脊椎動物におけるデスミンの免疫交差性	Acta Histochem Cytochem
1987	小沢 厚	蛍光プローベ法によるエンドトキシクリアランスの定量	消化器病学会
1987	宮村 拓郎	慢性肝疾患患者血清リポ蛋白のリンパ球芽球化抑制作用	消化器病学会
1988	吉野 泉	HBs 抗原キャリアーの自然経過について	肝臓
1988	田島 純子	家族性黄疸における毛細胆管周囲マイクロフィラメント	Gastroenterologia Japonica
1988	駒田 敏之	劇症肝炎誘起性リンフォカインの精製と同定	肝臓
1988	山田 泰志	肝疾患における Leu-1 B細胞の意義	Int Arch Allerg Appl Immun
1989	市川 尚一	薬剤アレルギー性肝障害の臨床像	肝臓
1989	内田 重行	薬剤アレルギー性肝障害におけるリンパ球刺激試験の基礎的研究	肝臓
1989	榊原 裕司	dot-immunobinding assay による AMA の検出法	肝臓
1989	及川 洋子	胆管系酵素と血清 CA19-9 の組合わせによる胆管細胞癌の診断	順天堂医学
1989	松崎研一郎	エタノール注入後肝組織の壊死と繊維化	肝臓
1989	米倉 甫明	PBC とルポイド肝炎における毛細胆管の変化	消化器病学会

順天堂医学誌に掲載され、また同年には鈴木 隆君の〈代謝面よりみた肝性昏睡〉、1961年には井手美彦君の〈肝障害時における血中アンモニアおよびケト酸の研究〉、1964年には門田正巳君の〈肝障害時における血清遊離アミノ酸に関する研究〉が日本内科学会雑誌に掲載され、われわれの研究が学内誌だけでなく外部の学会誌にも掲載されるようになり、研究の方向が肝性昏睡の代謝解明に向けられたのもこの頃からでありました。

GOT や GPT は1960年頃から臨床で広く用いられ、これによって慢性肝炎の存在が認識できるようになりましたが、肝疾患に対する特異性がもう一つ満足できないことから他の酵素に興味に向けられ、1963年には桜田俊郎君の〈イソクエン酸脱水素酵素の臨床的研究〉、1964年には小林陽太郎君の〈肝疾患におけるイソクエン酸脱水素酵素の研究〉、1965年には笠倉栄治君の〈諸種肝疾患における血清焦性ブドウ酸キナーゼの意義について〉、1968年には高橋伸行君の〈血清および肝組織におけるコハク酸脱水素酵素測定法並びに血清酵素の性質に関する研究〉、1971年には林 敬民君の〈血清ソルビット脱水素酵素に関する臨床的研究〉がそれぞれ日本内科学会雑誌に掲載され、1973年には稲見義明君の〈イソクエン酸脱水素酵素アイソエンザイムに関する研究—シロネズミ組織のイソクエン酸脱水素酵素アイソザイムパターンと2, 3の酵素学的検討について〉は肝臓に、1978年志賀捷浩君の〈ヒト組織の NADP 依存イソクエン酸脱水素酵素アイソエンザイムパターンおよびテトラゾリウム法に及ぼす Mn^{2+} および Mg^{2+} の影響について〉は臨床化学に掲載され、また西福幸二君は第一生化学教室のご協力をえて、1978年〈クマリン誘導体を基質とした血清ロイシンアミノペプチダーゼの新しい微量蛍光測定法〉を順天堂医学誌に寄稿し、これら酵素の臨床および基礎の面から詳細な研究が行われ、これらの成果は現在でも高く評価されています。

また一方では、肝の色素移送に関する研究が始まり、1965年には久内 直(旧姓本郷)さんの〈BSP 代謝に関する臨床的研究〉が日本内科学会

雑誌に、1966年南部勝司君の〈Indocyanine Green に関する臨床的研究〉および森近 浩君の〈BSP 代謝に関する研究〉が日本消化器病学会雑誌に、また1972年金井卓也君の〈肝の Indocyanine Green 移送に関する臨床的研究〉、1973年金城謙一郎君の〈Indocyanine Green 試験と Bromsulphalein 試験の異同に関する臨床的研究〉および黒田博之君の〈肝の Indocyanine Green 移送に関する電子顕微鏡的観察〉が日本消化器病学会雑誌に掲載されました。また肝色素に関する基礎的な仕事としましては、小林教雄君は新潟大学第2生化学教室に留学され、1978年〈正常ヒト血清蛋白と ICG の結合について〉を日本消化器病学会雑誌に発表され、山城雄二君は1980年〈ラットおよびヒト肝細胞蛋白と色素の結合〉を日本消化器病学会雑誌に発表され、さらに色素移送の応用問題として1976年には今 哲二君の〈点滴静注胆道造影における制限因子の解析〉が日本消化器病学会雑誌に発表されました。

この頃、以前から実験を行っておりました免疫学研究が実を結び、1979年には北見啓之君の〈薬剤過敏性肝障害の診断とその臨床的意義〉が、1980年には高桜芳郎君の〈肝疾患におけるリンパ球芽球化に關与する血清因子〉が、1986年は高畑賢司君の〈各種肝疾患におけるヒトリンパ球のラット肝細胞に対する結合率の検討〉が、1987年には宮村拓郎君の〈慢性肝疾患患者血清リポ蛋白のリンパ球芽球化抑制作用〉が日本消化器病学会雑誌に掲載されました。

薬剤過敏性肝障害に関するその後の成果としましては、1981年には山田隆治君の〈薬剤過敏性肝障害と急性B型肝炎における臨床像の対比〉が、また同年橋本英明君の〈リンパ球刺激試験によるハローセン肝障害の診断とその臨床像〉が、1982年には飯島敏彦君の〈薬剤アレルギー性肝障害におけるリンパ球刺激試験、マクロファージ遊走阻止試験、白血球遊走阻止試験の比較検討〉が、1989年には市川尚一君の〈薬剤アレルギー性肝障害の臨床像〉が、また内田重行君の〈薬剤アレルギー性肝障害におけるリンパ球刺激試験の基礎的

研究>がそれぞれ雑誌肝臓に掲載されました。1970年代の後半から肝細胞サイトスケレトンの仕事を始めていましたが、1981年には今成晴代さんが<Microfilaments around the biliary canaliculi in patients with intrahepatic cholestasis>を Gastroenterologia Japonica に、また同年田村公平君が<Actin filaments of hepatocytes in experimental rat cholestasis - Observations using a fluorescent staining method by DACM labeled heavy meromyosin>を Acta Histochem. Cytochem. に発表され、1985年には臼井康君が<Actin localization in various rat tissues stained with DACM labeled heavy meromyosin>を Acta Histochem. Cytochem. に、1988年田島純子さんは<Pericanalicular microfilaments of hepatocytes in patients with familial non-hemolytic hyperbilirubinemia>を Gastroenterologia Japonica に発表されました。またカナダのトロントに留学していた渡辺純夫君は Phillips 教授の下で肝細胞サイトスケレトンの生理学的な研究を行い、1984年<Ca²⁺ causes active contraction of bile canaliculi: Direct evidence from microinjection studies>を Proc. Natl. Acad. Sci. USA に発表され、小松郁俊君は第一生化学教室と協同研究を行い、1985年<ヒト肝細胞アクチン及び53Kタンパク質の抽出精製とその生化学的特性>を肝臓に発表されました。

これ以外にも研究が広く行われ、1985年吉田和朗君は<蛍光プローベ法によるエンドトキシンの定量>を、1987年小沢 厚君は<蛍光プローベ法によるエンドトキシン定量法の応用—特にエンドトキシンクリアランスについて>を日本消化器病学会雑誌に発表し、また肝の異物クリアランスに関連して荻原牧夫君は、1984年<Clearance and maximum removal rate of liposomes in normal and impaired liver of rat>を Gastroenterologia Japonica に発表されました。

サイトスケレトンの研究は肝細胞のみでなく他の肝組織細胞にも及び、伊東細胞に desmin が存在することを世界で初めて報告し、横井幸男君は

1984年<四塩化肝障害における伊東細胞の動態と肝線維化との関連>を肝臓に発表し、宮崎招久君は1986年<Immunological cross-specific reactivity of desmin in fat-storing cell of vertebrates>を Acta Histochem. Cytochem. に発表し、さらに松崎研一郎君は1989年<エタノール局所注入後の肝組織壊死と線維化に関する検討>を肝臓に発表されました。

一方、保浦真一君は第二生化学教室に留学され、1985年その成果である<Partial purification of alkaline phosphatase from bovine polymorphonuclear neutrophils and some properties>と<Characterization of alkaline phosphatase from bovine polymorphonuclear neutrophils>を Comp. Biochem. Physiol. に発表されました。

肝細胞サイトスケレトンの生理学的意義に関してはその後も研究が続けられ、1986年伴野昌厚君は<Cytochalasin B による Na fluorescein の毛細胆管内排泄に及ぼす影響>を肝臓に発表されました。

肝と免疫についての研究はその後も広く行われ、石井秀夫君は1985年<Multiplicity of mitochondrial inner membrane antigens from beef heart reacting with anti-mitochondrial antibodies in sera of patients with primary biliary cirrhosis>を Immunology Letters に発表され、1989年榊原裕司君は<原発性胆汁性肝硬変において蛍光抗体法により抗ミトコンドリア抗体が陰性を呈した症例の dot-immunobinding assay による検討>を肝臓に発表されました。また駒田敏之君は1988年<劇症肝炎誘起性リンフォカインの精製と同定>を肝臓に発表し、山田泰志君は免疫学研究室のご協力により<The Leu-1 (CD 5) B cell subpopulation in patients with various liver diseases. Special reference to HBV carrier and to changes caused by prednisolone therapy>を International Archives of Allergy and Applied immunology に発表しました。

吉野 泉君は長年にわたる国有鉄道の健康管理

の面よりの観察をまとめ、1988年〈HBs 抗原キャリアーの長期自然経過について—HBs 抗原陰性化例と HBs 抗体陽性化例の検討〉を肝臓に発表され、また及川洋子さんは浦安病院内科のご協力を得て、1989年〈胆管系酵素および血清 CA19-9 を組み合わせた胆管細胞癌の診断〉を順天堂医学誌に発表しました。

現在、私達の研究室には8名の大学院学生と2名の専攻生がおります。北村庸雄君は Tufts University の Arias 教授の元で、肝細胞を中心とした分子生物学の研究を行い、山口 泰君は近々 San Diego にある University of California で Hardison の元で胆汁うっ滞の研究を行う予定であり、大井手弘純君は研究室で行っている伊東細胞の研究を更に発展させ、清水秀剛君は肝疾患における Leu 1-B cell の研究を継続して行い、中島恒子さんは劇症肝炎誘起物質の研究を、安達博保君と寺井 毅君は抗ミトコンドリア抗体対応抗原蛋白の分子生物学的研究を、岩崎良三君と刈谷高明君は薬剤過敏性肝障害の発症機構について研究中です。また研究生の米倉甫明君は原発性胆汁性肝硬変とルポイド肝炎における毛細胆管の変化について論文を執筆中です。(本論文は日本消化器病学会誌に受理され、1989年9月博士号を授与される予定である。したがって54名の博士が誕生したこととなる。) このようにそれぞれの方が、先輩のご指導を得て活発に研究を行っており、頼もしい限りです。

これ迄の研究を顧みますと、私の東大時代の研究は生化学を中心とした代謝のテーマが多かった訳ですが、順天堂にお世話になってからは、最初は肝性昏睡の代謝を中心に生化学的研究を行って参りました。しかしこの研究を行っております中に、肝性昏睡のというよりはむしろ肝臓それ自体に興味を持つようになり、肝疾患で必ず見られる黄疸を解明するため、ビリルビンの代謝を研究し始めたのですが、日本とアメリカの研究格差が余りにも違い過ぎることから、少しわき道をして、研究が余り手掛けられていなかった肝色素の移送と代謝、すなわち BSP や ICG の研究を手掛け、肝臓の研究をしている仲間からは色物の浪久研究

室との名前を戴くようになりました。ICG : Kとか ICG : R15とかいう名称は今では広く使われていますが、私達が始めて使った言葉です。

東大第二内科に入局した一夏、緒方富雄先生が主宰されておられました東大血清学教室で実習を行い、それ以来免疫学に興味を持っておりましたが、順天堂に参りましてから肝臓と免疫との関わり合いを知りたくて、また勉強を始めました。しかし抗原が生き物で、しかも抗体を作るのも生き物であるのは余りにも複雑なシステムであることから、抗原が少なくとも生き物でない反応系として薬剤アレルギー性肝障害を手掛けたわけです。しかしこの系も、細胞免疫という流行の先端をゆく難解な機構に属し、しかもその免疫学的な解釈が次々に更新されることから、それに振り回されてうろつくことが多かったのですが、それでも日本におけるユニークな仕事として国際学会でも注目を浴びました。薬剤アレルギー性肝障害の研究で、細胞性免疫に振り回された反動かも知れませんが、自己免疫性肝疾患の自己抗体に興味を持つようになり、抗ミトコンドリア抗体対応抗原の解析や同定、さらにはそのモノクローナル抗体の作製や抗原蛋白の合成などを行い、この方面では、世界の最先端に伍することが出来たものと考えています。

肝臓は静寂な器官といわれ、動くことはないと考えられていますが、実は動くのです。その原動力が肝細胞のアクチン線維です。電顕で肝組織を観察しますと、肝細胞の周囲、特に毛細胆管周囲にはマイクロフィラメントといわれる線維が多数認められ、マイクロフィラメントは筋肉に見られるアクチンが構成する線維であることから、細胞の運動となんらかの関連があるものと考えられていましたが、Phillips らは2コの肝細胞が接着した doublet cell の間にみられる毛細胆管に収縮運動があり、これがマイクロフィラメントと関連があることを報告しました。この報告を読んだ時は驚きと感動を禁じ得ませんでした。当時、運良く慶応大学の織田正也先生が Phillips 教授の所から帰朝されたばかりで、早速先生に来て戴いて

講演をお願いし、また実験に取り掛かりました。幸運にも第一生化学教室は筋収縮を大きなテーマとしておりましたので、関根名誉教授からも種々な suggest を戴いて研究を進め、形態学的な研究のみでなく、生理学的あるいは生化学的な範囲まで研究を広めることが出来ました。渡辺純夫君が Toronto で Phillips 教授に師事出来たのは、織田正也先生のご推薦によるものですし、渡辺君に引き続いて宮崎招久君も Toronto の Sickchildren Hospital で勉強できましたのは Phillips 教授のご厚意によるもの、この誌面をお借り致しまして両先生に厚くお礼申し上げる次第です。アクチンに関する研究を基本にして、肝類洞壁細胞における線維性蛋白の研究を進め、伊東細胞に筋中間型フィラメントの構成蛋白であるデスミンが特異的に存在することを見だし、伊東細胞と筋線維芽細胞との関連を明らかにし、また肝線維化との関連も明確にすることができました。

順天堂の研究30年を要約して述べて参りましたが、ここでは学位論文を主としてご紹介を致しま

した。これ以外にも Hepatology・Liver・Gastroenterology・Laboratory Investigation・Journal of Histochem. Cytochem.・Immunology Methods 等国際的に権威のある雑誌にも多数発表して参りました。

これらの仕事は、多数の先輩・同僚・後輩のご援助によって完成したのですが、それにもまして沢山の優秀な技術員・秘書のお手伝いをうることができたためであります。また既に申し述べましたように、これらの研究は順天堂の各教室を始めといたしまして、他学の先生方の厚いご援助によるところが多いものであります。

私の研究が些かでも医学に関与するものがあるとしますれば、専らこの方々のお力によるもので、深く感謝申し上げるとともに、厚くお礼申し上げます。また長い間ご指導・ご鞭撻戴いた全順天堂の皆様、心からの感謝を捧げたいと存じます。この講演を終わるに当たり、ご司会の労をおとり戴いた竹内医学部長に厚くお礼申し上げます。