

私の研究概略と岡山大学医学部の2人の大先輩 — 2011年度三木記念賞を受賞して —

Miki Commemorative Award in 2011 : An outline of my research and two big graduates of our medical school

新見公立大学, 岡山医学振興会

Niimi College, Okayama Medical Foundation

難波 正義

Masayoshi Namba



この度、はからずも2011年度の岡山県三木記念賞をいただきました。今回の私の受賞は、恩師を始め多くの皆様のご支援の賜であります。私

をここまで支えていただいた多くの方々に深甚の感謝を申し上げます。

授賞式に際して、受賞者を代表して三木行治元岡山県知事の思い出を入れて挨拶をするように県から依頼されました。そして、本誌から三木記念賞受賞に関する記事を頼まれたので、次の2点について述べます。第1点は、私の研究概略についてです。第2点は、受賞の席での私の挨拶を少し詳しくして述べます。それは、三木行治岡山県元知事と川崎祐宣川崎医科大学前理事長とのことで、このご2人は私が尊敬する岡山大学医学部の大先輩です。

研究概略

1. 研究初期 — 肝細胞の培養で —

私は主に培養した細胞を利用して

研究を続けてきました。私が医学部を卒業した1960年代、培養細胞を用いた研究は、バイオ研究のはしりだったと言えます。現在のバイオ研究の主流である分子生物学的研究はまだ本格化していませんでした。

その当時、日本の癌研究で世界のトップを走っていた研究の一つに、ラットの肝臓の研究がありました。肝細胞に親和性のある化学物質をラットに投与すると肝臓が発癌するという発見^{1,2)}が日本でなされ、その後、日本の肝臓発癌の研究は世界をリードしていました。

私はその肝臓の研究グループに入れられ、動物レベルでの発癌を培養肝細胞で発癌させる研究に従事することになりました。この研究の目的は、肝細胞の発癌の研究を培養条件下で行えば、発癌の過程を細胞レベルでより詳しく解析できるのではないかとということでした。

しかし、当時の私には、ラットの肝臓から培養化された細胞が果たして肝細胞なのかどうかといった疑問がありました。そこで、発癌の研究を始める前に、培養化された細胞が肝細胞であることを確認する仕事をしました。そして、ラット新生児肝臓から培養化した上皮性の細胞にアルブミン産性能があることを証明

— ◆ 略 歴 ◆ —

1961年 岡山大学医学部卒業後、
岡山大学医学部講師、助教授（癌源研究施設病理部）
スタンフォード大学医学部留学
川崎医科大学助教授（実験病理講座）
岡山大学医学部教授（細胞生物部門）
岡山大学医学部長を経て
現在 岡山大学名誉教授
財団法人岡山医学振興会理事長
新見公立大学・短期大学学長

し³⁾、培養化されている細胞が肝細胞であることを確認しました。この研究に対して医学部から1967年、第17回結城賞をいただきました。その後、世界のあちこちで肝細胞が培養されていますが、肝細胞としての同定法の第1の手段としてアルブミン産生をみるのが標準になっています。

肝細胞が培養化できていることを確認後、肝細胞を化学発癌剤、4-Nitroquinoline 1-Oxide (4NQO)、で処理して発癌に成功しました⁴⁾。この仕事は、上皮性の肝細胞でなされた世界で最初の報告になり、少し評価されました。それまでに、動物の培養線維芽細胞での発癌実験の報告はされていましたが、実際の人体に見られるがんは上皮性のものが約90%なので、上皮性の細胞を用いての培養内発癌実験系が期待されていたためです。

このネズミの肝細胞の発癌実験中、なかなか細胞が癌化しないので、肝癌細胞は培養下でどのようなものか知りたいために、とりあえずヒトの肝癌を培養してその生物学的特徴をみたいと考えました。ある肝癌の患者さんが剖検されることになり、死後4時間ぐらい経過した時点の癌を採集して培養化を試みました。半年ぐらいたって培養化に成功し、この細胞培養液中にafetoprotein (FP)が産生されていることを観察したとき、培養化できた細胞は肝癌であると判定し、HLE, HLFと名づけて報告しました⁵⁾。世界で最初のヒト肝癌細胞株です。αFPを発見したAbelevから共同研究の提案もありました。

これらの一連の肝細胞での研究から、私の専門は肝細胞の培養とその発癌だと現在でもみなされおり、最近も米国の出版社からレビューを頼まれました。今では、書く力があり

ませんが、

でも、細胞レベルで発癌実験が可能になったといっても、癌化のメカニズムを明らかにすることは容易ではありません。当時は、まだ、遺伝子レベルの研究が可能になる前で、私は癌化した細胞を前にして、悩みました。苦労して培養肝細胞を発癌させても、動物レベルの解析しか出来ないのであれば、なにも特別に苦労してネズミの肝細胞を培養して発癌の実験はやっても意味がないのではないかと。

このような壁に突き当たっていたとき、米国のスタンフォード大学に留学してはどうかというお話を恩師勝田甫教授からいただき、スタンフォードに出かけることにしました。1972年の2月でした。

2. 研究中期 — ヒト細胞の培養条件下での発癌実験系の確立 —

私が細胞の培養を始めた頃、ある論文に出会いました。その報告によれば、培養したヒト正常細胞は約50回の分裂後、分裂を停止する。それは細胞の老化であるというもので、大変長い、かなり凝った難しい英語で、しつこく書かれた論文でした⁶⁾。読むのに辟易しました。そして、著者のHayflickの細胞老化説に疑問を持ちました。その理由は、私が動物の細胞を培養していると、培養内では細胞は永遠に増え続け、老化現象は見られないからです。培養化された細胞は永遠不滅ではないかと当時私は考えていました。

勝田教授から、「Hayflickの研究室には日本人が留学したことがないので、偵察がてら行ってこい」と尻を押され、また、私も苦しい現状から脱出するのも悪くないと思い、スタンフォードに出かけました。ただ、先に述べたHayflickの細胞老化説に私は疑問をもっていたので、少しびくびくしながらですが、

Hayflick教授から、研究は何をやりたいかと訊かれ、私はヒト細胞の発癌実験をやりたいと話し、ただちにOKでした。当時、私はすでに岡大の助教授でしたので、ポストドクとは少し区別され、研究のテーマを任されたのかもしれませんが。私の習得していた培養技術と肝細胞発癌実験の経験から、培養ヒト細胞の発癌実験をやりたいと思ったわけです。また、もうひとつの大きな理由として、動物細胞の発癌実験は無理に培養条件でなくても動物で出来るが、ヒト細胞の発癌実験はまさに培養条件でなければできないと考えたからです。培養条件が100%生かされる実験系です。人体に発癌物質を投与する実験は倫理的に不可能だからです。

発癌にどれほど時間がかかるかとHayflick教授に問われ、「1年ぐらいでできる」と極めて楽観的に答えました。ネズミの肝細胞の発癌に苦労していましたので、ヒト細胞の実験的発癌はそれほど難しくないのではないかと当初考えました。

しかし、実験を始めて、1年が経過して、一向にヒトの細胞は癌化しないのであわてました。細胞の形態や染色体の変化がおこり癌化したような細胞も、最終的には分裂を停止し、細胞の老化現象を示します。もし、細胞が癌化していれば、細胞は分裂を停止することなく無限に増え続けなくてはならないからです(細胞の不老化)。昔読んだ長たらしいHayflick教授の論文は、ヒトの細胞に関する限り本当だと身に沁みて実感させられました。

ヒト細胞の発癌実験がうまく行かず、悩んでいる私を周りの研究員達は慰めてくれます。「心配するな。お前の実験がうまく行かないのをHayflickは喜んでいる。彼は癌細胞も寿命があり、老化すると信じているので、お前は彼の説を裏付けてい

るのだ」と力づけてくれました。Hayflick 教授も、データのまったく出ない私の首をきることもなく、彼の研究室で自由に働かせてくれました。

ただ、「ヒト細胞の発癌実験」というのは、当時、世界でまだ誰も成功したものはなく、たいへん夢のある研究テーマでした。動物細胞に比べてヒト細胞は格段にむずかしかったのです。私は当時、データを出せなかったのですが、ヒト細胞の発癌実験をやるというアイデアに対しては、約5万ドルのグラントがついていました。日本では、データがなくただやりたいというアイデアだけでは、研究費は取れなかったと思います。

でも、なぜ、ヒトの細胞の発癌はこれほどむずかしいのか。スタンフォードの2年目もヒト細胞の発癌に成功せずむなしく過ぎました。3年目を迎えたところで、ヒト正常細胞を化学発癌剤 4NQO で処理して、やっと癌化した細胞を得ることができ、SUSM-1 (Stanford University School of Medicine) と名づけました。ついに細胞の老化を乗り越え、不死化した癌細胞を得ることができたとわくわくしながら、早速論文を書き、Hayflick 教授に提出したところ、「細胞のコンタミではないか？もう一度、追試をやって論文をつくってはどうか」といわれ、がっくりでした。2年以上かかってやっと成功した実験です。私の苦労も少しは分って欲しいと思いました。また、コンタミの心配はないと確信していたのですが(事実、SUSM-1はその癌化前の細胞とDNAフィンガープリントが一致することがその後証明されました)、追試と言われ困りました。また、一年ほどかかるかもしれません。

ヒト細胞の発癌実験が軌道に乗り

はじめた丁度この時期に、帰国しなければならぬことになりました。

1974年6月、スタンフォード大学より帰国し、川崎医科大学実験病理学教室に着任後、ヒト細胞の発癌実験の追試を開始しました。スタンフォードでは化学発癌剤を使用したのですが、今度は、放射線を用いました。放射線は、使用線量によるのですが、染色体の変化を高頻度におこすからです。

ヒト正常細胞に放射線を繰り返し照射すると、殆どの細胞がなんらかの染色体異常を示すようになります。しかし、なかなか不死化した癌細胞は出現しません。細胞は老化するように強く運命づけられています。事実、私がスタンフォードで不死化したSUSM-1細胞と、老化細胞とを融合すると、その融合細胞は老化します⁷⁾。このことは、遺伝的に老化形質が優勢に働き、不死化の形質は劣勢であることを示しています。

放射線による発癌は、原爆や原発事故による人の発癌例があり、すでに人体レベルで知られているので、わざわざ実験的にやらなくてもよさそうですが、でも、正常細胞が癌化する過程を追うことは、私には大変興味のある問題でした。同一の個人から得た正常細胞とその癌化細胞をもつことができれば、両者は遺伝的バックグラウンドが同じなので、癌化に関係する遺伝子だけを追及できるのではないかと考えました。

追試は1年ほどかかると考えていたのですが、実に10年近くもかかりました。いまから考えれば、なんでそんな阿呆なことを長々とやっていたのかと呆れるばかりです。私のような馬鹿な人間にしかできない仕事でしょう。

1984年、培養細胞を用いて癌の研究をやっている連中が集まる国際会議が米国であり、そこで始めてヒト

細胞の発癌を報告しました⁸⁾。これが世界で最初のヒト細胞の発癌報告例になりました。

3. 研究後期 — ヒト細胞の不死化と格闘, REIC の発見 —

1991年、岡山大学医学部細胞生物部門に移りました。当時、ヒト細胞の発癌実験はなお困難で、米国、ドイツ、英国などの研究者がしのぎを削っていました。岡大に移りさらに、もう一例の発癌実験系をつくり、計3例(SUMS-1, KMST-6, OUMS-24F)の実験系をもつことができました。

これらの実験で一番苦勞したことは、ヒト細胞を不死化させる段階でした。世界の多くの研究者はこの不死化の厚い壁の前で撤退を余儀無くされたのではないのでしょうか。

ヒトの細胞は多段階に発癌するのですが、この不死化の段階が癌化への律速段階です。ヒト細胞は老化に非常に強く運命づけられていて、容易には不死化しないのです。しかし、細胞はいったん不死化すると、比較的簡単に癌化します⁹⁾。

老化細胞と不死化細胞とを融合すると、老化細胞になることは先にのべました⁷⁾。このことは、老化細胞で発現している遺伝子の存在を予想させます。そして、この遺伝子の作用は、不死化して無限に増殖を続ける癌細胞の増殖を止める可能性もあります。

2000年、大学院生の辻俊也君がその候補遺伝子の一つを見出しました¹⁰⁾。REIC (Reduced Expression of Immortalized Cells) と名付けたこの遺伝子をさまざまな癌細胞に導入すると、予想どおり癌細胞の増殖が停止します。

2001年に私は定年を迎えました。幸いなことに、細胞生物部門の私の後任になられた許教授と阪口准教授

が中心になり、この REIC 遺伝子の機能解析を進めてくれました。そして、臨床的には泌尿器科教室の公文教授、那須教授が中心になり臨床研究を進められました。

現在、この REIC 遺伝子を中心に岡山大学にベンチャービジネスが立ち上げられ、前立腺癌や悪性中皮腫の治療に向けて研究が進んでいます。私は今後の発展を大いに期待しています。

この REIC 遺伝子については、本誌にあらためてレビューを書きたいと思っています。英文のレビューは、最近 Springer 出版社 (USA) から出版されました¹¹⁾。

岡山大学の2人の大先輩^{脚注)}

1957年、岡山市内にある川崎病院院長の川崎祐宣(すけのぶ)先生が、「医学生クラブ」という会を作られました。ちなみに、川崎先生は本学を1931年(昭和6年)にご卒業になられた大先輩です。先生は、その後、社会福祉法人旭川荘、川崎医科大学も創設されました。

川崎先生が医学生クラブを作られた目的は、医学部の学生が、学生時代にできるだけ広い視野をもつようになれば、いい医者になるということでした。その為に、社会で活躍されておられる方々や、医学部の教授の方々などから、学生が食事を共にしながら、いろいろのお話をお聞きすることになっていました。川崎先生は、その食事会の場所として、岡山市内の川崎病院の看護宿舎のホールを提供され、また、食事も用意されました。医学部の各学年から、15~20名の学生が参加し、100名前後の会でした。

当時、医学部の所属でもない川崎先生が、後輩の私どものために、そ

のような会を計画され、良い医者を育てられようと努力された犠牲的精神(今風にいうと、ボランティア精神でしょうか)に私は非常に感銘しました。非常に心の大きな方だという印象が私に深く残りました。その後、私は米国より帰国し川崎医科大学に務めさせていただき、川崎先生の警咳に接する好運に恵まれました。また、木本哲夫教授の下で、大変伸び伸びと私は研究を進めることが出来ました。

先に述べた「医学生クラブ」の第1回の会は、1957年5月で、当時の岡山県三木行治知事が来られました。三木知事は、1929年(昭和4年)に岡山医科大学をご卒業になり、内科医として働かれながら、九州帝国大学法文学部をご卒業後、厚生省に入られ、厚生省公衆衛生局長になられています。そして、局長を辞められ、48歳で岡山県知事になられ、1951~1964年までの14年間、知事を勤められました。この三木知事の時代に、岡山県での第1回の国体がありました。三木知事は自分自身のことを、私は患者さんを治す医者はやめたが、社会を治す医者だともいわれていました。この三木元知事及び三木記念賞のことは、2009年に三木記念賞を受賞された本学の清水信義名誉教授が本誌に詳しく書かれています¹²⁾。

「医学生クラブ」の会は、いくつかの丸いテーブルに、先輩後輩の区別もなく、適当に座る自由な形式でした。三木知事が医学生クラブに来られたとき、私はどのような風の吹き回しであったのか定かではありませんが、幸運にも知事の隣に座っていました。隣に座らせていただき、三木知事の息遣いを感じる事が出来たことに、私は大変感激しました。

その時のことをつい昨日のように思い出します。食事はライスカレーとコーヒーだったと思います。ビールも少しあったのではないかと思います。というのは、知事は、自分は奈良漬でも酔うと、冗談でしょうが、言われました。

三木知事は、学生に出来るだけ多くの本を読むことを話されました。いい医者になるためには、人間を知ることが大切である。医者は受け持ちの患者さんから、直接に人間について学ぶことができるけれども、患者さん一人ひとりから、学ぶことは、医者が一生かけても、数は限られる。それだけでは、不十分である。できるだけ、多くの本を読んで多くの人生を知ることが、いい医者になるのに必要であるということ、熱を込めて語られました。

私は、学生の身分でありながらたまたま知事の隣に座り合わせることができた幸運の上に、本を読むことを強く勧められた三木知事の事を忘れることができません。

医者はいくら専門書を読んでも、人間のことを知ることはできないように思います。私はこの三木知事の読書の勧めを、医学部に勤めていた頃には、医学部の学生に話しましたし、また、現在、働かせていただいている新見公立大学・短期大学の学生さんにも、話し続け、学生に本を読むことを勧めています。尊敬する先輩の思いを若い世代につなぐのも、今を生きる私の務めと思っています。学生の読書運動をいま私が続けることが出来ていることは、私の心を強く打った三木知事からの感銘が、あるからだと思います。

まとめ

この記事の前半で、私の研究概略

脚注：この項の一部は、2006年6月oniビジョン「こころの散歩道」で話しました。

について、科学的というよりむしろ個人的なインフォーマルな形で述べました。私の研究は、何かものをとること（例えば、あたらしい細胞株をつくるとか、遺伝子を見つけることとか）、そして、自分の実験系を確立することに重点を置いてきたように思います。他人の作ったものや見つけたものを利用して、現象を解析するような研究はなるべく避けてきました。この研究姿勢は、恩師勝田教授が、自分が実験に使う細胞は自分で作れと日頃よく言われていたことが、私の心の奥底にあったためです。

後半では、今回三木記念賞を受賞した機会に、岡山大学医学部の大先輩で、私の尊敬する川崎祐宣先生と三木行治岡山県元知事のお二人から受けた感銘をあらたにしつつ、この記事を書かせていただきました。50数年前に三木知事と同席させて頂き感銘を受けた私が、今回三木記念賞を頂くことになった奇縁に感激しています。偉大な先輩から受けた感銘は、今も、私の心の中で生き続け、私の毎日の生き方の支えになっています。 (2011-9-10)

文 献

- 1) 吉田富三： α -Aminodoazotoluol の飼与に因る肝細胞癌 (Hepatom) の人工的発生。東京医学会雑誌 (1932) 46, 2398-2400.
- 2) 木下良順：発癌性化学物質に関する研究。大阪医学会雑誌 (1936) 35, 403-404.
- 3) Namba M : Function of the liver cells in the short-term and the long-term culture. I. Albumin production of the liver cells in vitro. Acta Med Okayama (1966) 20, 251-259.
- 4) Namba M, Masuji H, Sato J : Carcinogenesis in tissue culture. IX : Malignant transformation of cultured rat cells treated with 4-nitroquinoline-1-oxide. Jpn J Exp Med (1969) 39, 253-265.
- 5) Doi I, Namba M, Sato J : Establishment and some biological characteristics of human hepatoma cell lines. Gann (1975) 66, 385-392.
- 6) Hayflick L, Moorhead PS : The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res (1961) 25, 585-621.
- 7) Stein GH, Namba M, Corsaro CM : Relationship of finite proliferative lifespan, senescence, and quiescence in human cells. J Cell Physiol (1985) 122, 343-349.
- 8) Namba M, Nishitani K, Hyodoh F, Fukushima F, Kimoto T : Neoplastic transformation of human diploid fibroblasts (KMST-6) by treatment with ^{60}Co gamma rays. Int J Cancer (1985) 35, 275-280.
- 9) Namba M, Nishitani K, Fukushima F, Kimoto T, Nose K : Multistep process of neoplastic transformation of normal human fibroblasts by ^{60}Co gamma rays and Harvey sarcoma viruses. Int J Cancer (1986) 37, 419-423.
- 10) Tsuji T, Miyazaki M, Sakaguchi M, Inoue Y, Namba M : A REIC gene shows down-regulation in human immortalized cells and human tumor-derived cell lines. Biochem Biophys Res Commun (2000) 268, 20-24.
- 11) Sakaguchi M, NH Huh, M Namba : A novel tumor suppressor, PEIC/Dkk-3 gene identified by our in vitro transformation model of normal human fibroblasts works as a potent therapeutic anti-tumor agent ; in Human Cell Transformation : Role of Stem Cells and the Microenvironment, JS Rhim, R Kremer (eds), in Experimental Biology and Medicine, Springer, New York (2011) 720, pp 217-224.
- 12) 清水信義：三木記念賞を受賞して一医師のヒューマニティー。岡山医誌 (2009) 121, 225-226.

平成23年9月受理
〒718-8585 新見市西方1263-2
電話：0867-72-0634 FAX：0867-72-1492
E-mail：mnamba@niimi-c.ac.jp