

— 最終講義 —

赤血球膜とともに26年

川崎医科大学内科学（血液）教授 八 幡 義 人

このたび、定年によって、平成13年3月31日をもって、川崎医科大学教授（血液内科学）を退任することとなりましたが、皆様のお力添えによって、この日を迎えることができますことをまず最初に感謝申し上げます。

私は、1961年春、横浜市立大学医学部を卒業し、医学実地修練試験を経て、東京大学医学部第三内科（主任沖中重雄教授）への入局を許され、研鑽に励み、1969年から5ヶ年間の米国生活の後、1974年7月1日、新設私立医科大学である本学に助教授（血液内科学担当）として赴任し、3年間を経て、教授に就任した。ちょうど、この時私は41歳で全国で最年少の内科学教授であった。最近でこそ、40歳前半の内科学教授の方が居られるが、当時としては異例であったのかも知れない。

私の赴任については、その背景について少々触れておいた方が良いでしょう。大別すれば、訪米以前の第Ⅰ期^{1)～6)}、訪米中の第Ⅱ期^{7)～18)}、そして第Ⅲ期は川崎医科大学在任中^{19)～57)}となる。

第Ⅰ期で最も印象深かったのは、東京大学第三内科への入局であった。盛り上がる様な熱気溢れる教室のパワーは誠に圧巻であった。定年直前の円熟された沖中重雄先生と、教室の先生方の厳しい臨床・研究への情熱は私の心を熱くし、これが現在退任を直前にしている私に至ってもなお、脈々と生きており、泉源となった。その後も、第三内科の先生方には格別のご指導とお力添えを賜り、これなくしては、今日の私

はなかったと断言できる。

第Ⅱ期は、在米中の5年間である。この時期は、東京大学が学園紛争の真只中にあった時期に重なる。当初の2年間(1969-1971)は University of California at Los Angeles (UCLA) 医学部の Harbor Campus で、指導教授は Kouichi R. Tanaka 博士であった。先生は日本語に極めてご堪能であるのに、私の英語力の向上のためにと徹頭徹尾、忍耐強く英語で公私を貫かれた。私に多少の英語力、特に英会話力が身についたとすれば、Tanaka 教授のおかげである。後に、研究の国際化を進める上で力があったのは、私が1971年～1974年の3年間ご指導を戴いた Harry S. Jacob 教授 (University of Minnesota 医学部血液内科学教室、後に第42回米国血液学会会長) である。Jacob 教授が Harvard 大学のご出身であったことも力あって、その後、ご友人達に私を広く紹介して下さい、米国内に多数の学術上の友人ができて、今も私の貴重な人的財産となっている。また、並みいる多くの候補者の中から、外国籍（すなわち、日本人）のままの私をミネソタ州立大学（日本でいえば北海道大学に相当するか？）の正規の助教授 (Assistant Professor of Medicine) に推挙して下さい。そして、教室運営に関する帝王学を教授して下さい。さらに何よりも私にとって有り難かったのは、新設の血液内科学教室（当時、ミネソタ州立大学の内科学教室は臓器別の縦割り制度に移行中であった）の研究室の創設を私に一任下さったことであつた。これは、後に私が本学に赴任して研究

体制を整える上で非常に役に立った。

第Ⅲ期は、愈々、本学への赴任である。私は、この赴任に際して、一つの決心をした。それは臨床系の内科学教室として、3本の柱、すなわち、(1)診療、(2)教育、(3)研究のいずれも緩めず、頑強なものにしたいとした。この順序には意味がある。すなわち、私立医科大学として、特に臓器別縦割り制度の中で、血液病診療を最優先で重視したい。また、新設の医科大学として全国から注目されている教育成果を十分に挙げたい。そして、時間が許せば、研究でも出色の成績を残したいとした。

どの職責でも同じとは思いますが、教授職は駅伝のランナーであると、私は考えている。私の場合は、本学創設時の血液内科学チームの第1走者は故柴田進教授であった。先生はhemoglobin研究の国際的泰斗であられ、日本臨床血液学会の総会長を前任地の山口大学時代にすでに済まされ、日本血液学会の名誉会員でもあられた。本学では、私の就任前5年間と、私が教授職を拝命するまでの3年間、計8年間を全力疾走されていた。私は第2区の走者で、助教授として3年余、さらに教授として24年、結局、延計27年間、その職責にあったが、当時としては、順位を下げるか、区間賞が与えられるか、新任の私にとっては知る由もなかった。

顧みると、診療実績では、本学附属病院全診療科の中で、ほぼ5~10位にあり、内科系教室としては消化器I内科とともに、その剖検率はほぼ第1位である。診療レベルの維持のために不可欠と考へて、白血病診療に関しては、Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) に入らせていただき、骨髄腫関係では日本骨髄腫研究会に、悪性リンパ腫では、日本高齢者リンパ腫研究会に参画した。この点では当教室の山田治助教授ほかの諸君の努力に負う所が大きい。また、非腫瘍性血液疾患に関しては、厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班に、私の本学赴任以来約27年間に亘って、班員または研究協力者として参加を許されてきた。

教育の点では、教室員全員が一丸となって、

卒前教育、卒後教育を通じてよく努力した。学生諸君には血液内科学は最も難関の科として恐れられている様だが、学生諸君への教育的愛情の故だと理解してほしい。

最後が研究である。本学が大学である以上、やはり三本柱としての研究もまた重要である。恩師沖中重雄先生は常々「良き臨床医は優れた研究者でもある」と仰言っておられていたが、私の前任の故柴田進先生も同意見であられた。

しかし、本学は、内科学8講座から成る臓器別縦割り制を敷いているため、教授1、助教授1、講師2、助手3、大学院生(定員4名)、それに内科研修医若干名(大体各科に2名相当)の10名少々の小世帯である。この中で、診療、教育、研究を行うことになる。そこで、大学院生については在学4年間のfull time research制を採用ことにした。もっとも、本学では本学に特有な研究センター(8種)があり、各々に専任のexpertのセンター員が若干名ずつ配置されており、研究の遂行には極めて有用なシステムであった。

以上の背景を考慮して、私は赴任に当たって、この少人数で完遂でき、しかも最新のテーマで、やる以上は国際的なレベルにまで達しうること、さらに臨床系教室であるので、その成績を臨床にfeedback出来るテーマであり、日本の独自性を出せることを目標とした。しかし、教室主任者の私が過去に経験したことのないテーマには責任が持てないのは当然で、私自身の研究史の延長線上にある課題を選択することとし、最終的には、「赤血球膜異常症」の研究に的を絞った。これは、わが国の先天性溶血性貧血の中で最も頻度が高く¹⁹⁾、方法論的に赴任3年前(1971年)にやっと膜蛋白質の完全可溶化が成功(Fairbanksら、Laemmliら)したばかりで、膜研究の開始にはちょうどタイミングが合致したことにもよる。この間の国内的、国際的研究状況は総説(八幡義人:赤血球膜異常症の解明—その黎明から光輝まで(I)、(II):臨床血液40:1133-1143および同40:1223-1235, 1999)を参照されたい²⁰⁾。早速、臨床症例における赤血球膜

検索の protocol 作りに取りかかった。臨床所見、形態学的検索（走査電顕など）、膜成分分析（膜蛋白質、膜脂質など）、膜輸送能、膜物性、マーカー検索などである。一旦、protocol を決めると、少なくとも10数年間は変更できないので、熟慮の上、決定した²¹⁾。

ところで、この実施に際して、忽ち、多大の困難に直面した。まず最初は人的な問題である。本学第1回生が卒業したのが1976年3月で、2年間の内科 rotating residency を修了して最初に入局してくれたのが、第1回生の吉本正博君であった（1978年）。この吉本君が4ヶ年間の大学院を卒業した時（1982年）には、私の赴任後、既に約10年が目の前であった。第4期生の神崎暁郎君が大学院を卒業（1988年）して、研究室の中心となってくれた時には、約15年が経過しており、私の在任予定期間の半ばを既に超えていた。

研究室では、神崎君が大学院生諸君とともに、日夜兼行で研究を進めて3年間、最初に手掛けていた遺伝性楕円赤血球症（HE）に関する α -spectrin 異常の研究は遅々として成果が挙がらなかった。それでも、日曜日の深夜、研究室に灯る光を自宅から遠望して、神崎君の私心無き熱き想いに目頭を熱くした。今にして思えば、本邦には α -spectrin 異常症が欧米諸国と比較して著しい低頻度であることが後に判明した²¹⁾ので、得心が行く。この研究を契機に、欧米の成績は参考にはなるが、日本人の病態は我々日本人が直接手を下して研究しなければならないという大変貴重な教訓と決心を得た。その最たる実例は、赤血球膜蛋白質 protein 4.2 (P4.2) に関する研究であろう。このP4.2は日本人に特有な完全欠損症を呈する点で、わが国の国民の医療上、重要な膜成分である。そこで、本膜蛋白質に関する研究を精力的に実施し、国際的にも多大の貢献をすることができた（Yawata Y: *Biochim Biophys Acta* 1204: 131-148, 1994; Yawata Y: *Gene Func Dis* 2: 1-21, 2000, その他多数^{22)~31)}。1990年代に入ると、今まで満を持していた研究成果が一挙に爆発的に出るよ

うになり、海外の研究者からも共同研究の希望が次々と持ち込まれるに至った。その最初の具体例がフランス Lyon 大学生化学教室の Jean Delaunay 教授である（1989-1997）。米国 Taos 市での UCLA Symposium の折りに共同研究を始めることを決定し、日本側では、日本学術振興会による日仏科学協力事業共同研究を申請したところ、文系、理系を通じて、全国で全科学領域で僅か2件採択という極めて高いハードルを clear した。この成果を基盤として、以後、今日まで、文部省科学研究費国際学術研究共同研究、同一般研究(B)を中心に研究を発展させ、1997年からは、ドイツ Göttingen 大学医学部 Eber 教授と日本学術振興会日独科学協力事業共同研究を遂行することとなった（~1999）。また、1997年からは、ドイツ Köln 大学遺伝学研究所所長 Doerfler 教授との間でも文部省科学研究費国際学術研究共同研究を中心に共同研究（1997-2001）を行って現在に至っている。こうした手厚い公的研究助成を背景に、その間、米国 Boston の Palek 教授を中心とする米国研究者の group に参画することができるようになり、世界の top-rank の研究者による closed な研究集会である Gordon Research Conference に1991年以來、招待参加している。

1974年に臨床血液学的検索に始まった私達の研究は、1980年代半ばには膜蛋白質、膜物性などの phenotype としての研究段階に入り^{32)~41)}、1990年代前半には、これら膜異常症の病因遺伝子に関する genotype の同定作業に入った（Kanzaki A. et al: *Blood* 80: 2115-2127, 1992, ほか多数^{24)~29), 31), 42)~49)}。そしてこうした genotype が確定すると、改めて、その phenotype との相関が注目されるようになった。この点では、膜構造の立体配置という点で分子電顕学の寄与は大きい。膜骨格蛋白質網を可視化する方法論を確立した私達の業績は国際的に高い評価を得ている（Yawata A. et al: *Blood* 90: 2471-2481, 1997, ほか多数^{26)~29), 45), 47), 50)~52)}。さらに、最近はこの膜蛋白質の赤芽球成熟過程における発現（Wada H. et al: *Exp Hematol*

27: 54-62, 1999)^{53), 54)}, 進んで, 膜蛋白質関連遺伝子の promoter 領域における発現調節を methylation の立場から検討 (Yawata Y. et al: 96: 592a, 2000, ほか)^{55), 56)} している. こうした研究は, biochemistry, biophysics, 分子レベルにおける電顕, molecular genetics など, 種々の方法論を用いた「研究の integration」を先駆的に行うことが極めて重要である. この点でも, 国内外の専門施設との共同研究の輪を拓げるに際して, まず何よりも自施設における地道な研究推進の努力がなければならないであろう. 2000年末現在, 当教室における赤血球膜異常症の自験検索症例は, 602家系1011症例に達している⁴⁹⁾.

私は幸いにも平成12年11月に第42回日本臨床血液学会総会(於倉敷市)を, 会長として主宰(八幡義人:「Genome から Postgenome の時代へ: 赤血球膜異常症の研究から」臨床血液 42(5)

: 343-351, 2001)⁵⁷⁾し, 併せて, 欧米からの招待研究者6名(Jacob, Lux, Engel, Doerfler, Delaunay, Tanaka各教授)を含む“International Conference on Red Cells”を開催できた. また, このたび, 内科医として, また臨床医学・教育に携わる医師として最高の勲章ともいべき日本内科学会功労会員に推挙された. また, 永年に亘る血液学研究の貢献に対して, 伝統ある日本血液学会名誉会員にも推挙され, 一方, 血液臨床医として最も評価の高い日本臨床血液学会名誉会員にも内定された.

いずれにしても, 健康に恵まれ, 教授職を全うでき, 岡山県内のみならず, 国内的, 国際的な活躍の場が与えられたことは誠に感謝に堪えない. これまで, 偕に苦勞を分かち合ってきた教室関係の諸君に心からの感謝の意を表すとともに本学園皆様の一層のご発展を祈りたい.

文 献

1. 八幡義人, 北村 諭: Renal tubular acidosis (細尿管アシドーシス): 高 γ -globulin 血症, Sjögren 症候群を伴った本症の一例とその考察. 最新医学 18: 1810-1825, 1963
2. 服部理男, 八幡義人: 肝貯蔵鉄の鉄転入動員機構. 日本血液学会雑誌 28: 894-904, 1965
3. 服部理男, 八幡義人, 菊池方利: 赤血球代謝と溶血—溶血充進状態における赤血球解糖とグルタチオン合成. 日本血液学会雑誌 30: 531-541, 1967
4. 八幡義人: 肝細胞からの鉄遊出機構の研究. 東京医学雑誌 76: 236-238, 1967
5. 中尾喜久, 服部理男, 八幡義人: 赤血球グルタチオンについて. 「グルタチオン研究の進歩」(中尾喜久編著) 東京, 診断と治療社 1969, pp 94-117
6. 八幡義人: 赤血球の代謝. 「現代血液学: 基礎と臨床」.(中尾喜久編著) 東京, 中山書店. 1972, pp 115-158
7. Yawata Y, Tanaka KR: Red cell glutathione reductase: Mechanism of action of inhibitors. Biochim Biophys Acta 321: 72-83, 1973
8. Yawata Y, Tanaka KR: Studies on glutathione reductase and regeneration of reduced glutathione in normal human adult and cord red cells. Clin Chim Acta 46: 267-275, 1973
9. Yawata Y, Tanaka KR: Regulatory mechanism of glutathione reductase activity in human red cells. Blood 43: 99-109, 1974
10. Yawata Y, Kjellstrand C, Buselmeier T, Howe RB, Jacob HS: Hemolysis in dialyzed patients: Tap water-induced red blood cell metabolic deficiency. Trans Amer Soc Artif Int Organs 18: 301-304, 1972
11. Yawata Y, Howe R, Jacob HS: Abnormal red cell metabolism causing hemolysis in uremia: A defect potentiated by tap water hemodialysis. Ann Int Med 79: 362-367, 1973
12. Jacob H, Yawata Y, Craddock P, Hebbel R, Howe R, Silvis S: Hyperalimentation hypophosphatemia: Hematologic-neurologic dysfunction due to ATP depletion. Trans Assoc Amer Phys 86: 143-153, 1973

13. Yawata Y, Hebbel RP, Silvis S, Howe R, Jacob H : Blood cell abnormalities complicating the hypophosphatemia of hyperalbuminemia : Erythrocyte and platelet ATP deficiency associated with hemolytic anemia and bleeding in hyperalbuminemic dogs. *J Lab Clin Med* 84 : 643-653, 1974
14. Craddock PR, Yawata Y, Van Santen L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS : Acquired phagocytic dysfunction : A complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalbuminemia. *New Engl J Med* 290 : 1403-1407, 1974
15. Yawata Y, Jacob HS : Abnormal red cell metabolism in patients with chronic uremia : Nature of the defect and its persistence despite adequate hemodialysis. *Blood* 45 : 231-239, 1975
16. Yawata Y, Jacob HS, Matsumoto N, White J : A possible role for cyclic nucleotides in the regulation of erythrocyte shape and permeability. *J Lab Clin Med* 88 : 555-562, 1976
17. Matsumoto N, Yawata Y, Jacob HS : Association of decreased membrane protein phosphorylation with red blood cell spherocytosis. *Blood* 49 : 233-239, 1977
18. Yawata Y, Koresawa S, Miyashima K : Membrane protein phosphorylation and protein kinases in normal and hereditary spherocytosis red cells. *Hemoglobin* 4 : 717-734, 1980
19. Maekawa T, Omine M, Sato S, Arai Y, Fujioka S : Nationwide survey for the patients with hemolytic anemias. *In Annual Report of the Committee for Studies on Hemolytic Anemias*. Tokyo, The Japanese Ministry of Health and Welfare. 1975, pp 5-11
20. 八幡義人：赤血球膜異常症の解明—その黎明から光輝まで (I), (II). *臨床血液* 40 : 1133-1143, 2001, 40 : 1223-1235, 2001
21. Yawata Y, Kanzaki A, Inoue T, Ata K, Wada H, Okamoto N, Higo I, Yawata A, Sugihara T, Yamada O : Red cell membrane disorders in Japanese population : clinical, biochemical, electron microscopic, and genetic studies. *Int J Hematol* 60 : 23-38, 1994
22. Yawata Y : Red cell membrane protein band 4.2 : phenotypic, genetic and electron microscopic aspects. *Biochim Biophys Acta* 1204 : 131-148, 1994
23. Yawata Y : Band 4, 2 abnormalities in human red cells. *Am J Med Sci* 307 : 190-243, 1994
24. Yawata Y, Kanzaki A, Yawata A : Genotypic and phenotypic expressions of protein 4.2 in human erythroid cells. *Gene Funct Dis* 2 : 61-81, 2000
25. Bouhassira EE, Schwartz RS, Yawata Y, Ata K, Kanzaki A, Qiu JJH, Nagel RL, Rybicki AC : An alanine-to-threonine substitution in protein 4.2 cDNA is associated with a Japanese form of hereditary hemolytic anemia (protein 4.2 Nippon). *Blood* 79 : 1846-1854, 1992
26. Inoue T, Kanzaki A, Yawata A, Tsuji A, Ata K, Okamoto N, Wada H, Higo I, Sugihara T, Yamada O, Yawata Y : Electron microscopic and physicochemical studies on disorganization of the cytoskeletal network and integral protein (band 3) in red cells of band 4.2 deficiency with a mutation (codon 142 : GCT → ACT). *Int J Hematol* 59 : 157-175, 1994
27. Kanzaki A, Yasunaga M, Okamoto N, Inoue T, Yawata A, Wada H, Andoh A, Hodohara K, Fujiyama Y, Bamba T, Harano T, Harano K, Yawata Y : Band 4.2 Shiga : 317 CGC → TGC in compound heterozygotes with 142 GCT → ACT results in band 4.2 deficiency and microspherocytosis. *Br J Haematol* 91 : 333-340, 1995
28. Kanzaki A, Yawata Y, Yawata A, Inoue T, Okamoto N, Wada H, Harano T, Harano K, Wilmotte R, Hayette S, Nakamura Y, Niki T, Kawamura Y, Nakamura S, Matsuda T : Band 4.2 Komatsu : 523 GAT → TAT (175Asp → Tyr) in exon 4 of the band 4.2 gene associated with total deficiency of band 4.2, hemolytic anemia with ovalostomatocytosis and marked disruption of the cytoskeletal network. *Int J Hematol* 61 : 165-178, 1995
29. Yawata Y, Yawata A, Kanzaki A, Inoue T, Okamoto N, Uehira K, Yasunaga M, Nakamura Y : Electron microscopic evidence of impaired intramembrane particles and of instability of cytoskeletal network in band 4.2 deficiency in human red cells. *Cell Motil Cytoskeleton* 33 : 95-105, 1996
30. Inoue T, Kanzaki A, Ata K, Wada H, Ikoma K, Higo I, Yamada O, Itoh T, Yawata Y : A unique duplet band 4.2 (72 kD/74kD) disease of autosomal dominantly inherited stomatocytosis. *Blood* 76 (Suppl. 1) : 9a, 1990

31. Yawata Y, Kanzaki A, Inoue T, Kaku M, Yawata A, Takezono M, Shimohira Y, Ishida F, Kobayashi H : Posttranslational modification of protein 4.2 : a protein 4.2 doublet Nagano with its 72 and 74 kDs. *Blood* 88 (Suppl. 1) : 8b, 1996
32. Yawata Y, Takemoto Y, Yoshimoto M, Miyashima K, Koresawa S, Mori M, Miwa T, Murai Y : The Japanese family of congenital hemolytic anemia with high red cell membrane phosphatidylcholine and increased sodium transport. *Acta Haematol Jap* 46 : 627-681, 1982
33. Yawata Y, Sugihara T, Mori M, Nakashima S, Nozawa Y : Lipid analyses and fluidity studies by electron spin resonance of red cell membranes in hereditary high red cell membrane phosphatidylcholine hemolytic anemia. *Blood* 64 : 1129-1134, 1984
34. Yawata Y, Miyashima K, Sugihara T, Murayama N, Hosoda S, Nakashima S, Iida H, Nozawa Y : Self-adaptive modification of red cell membrane lipids in lecithin : cholesterol acyltransferase deficiency : Lipid analysis and spin labeling. *Biochim Biophys Acta* 769 : 440-448, 1984
35. Murayama N, Asano Y, Hosoda S, Maesawa M, Saito M, Takaku F, Sugihara T, Miyashima K, Yawata Y : Decreased sodium influx and abnormal red cell membrane lipids in a patients with familial plasma lecithin : cholesterol acyltransferase deficiency. *Am J Hematol* 16 : 129-137, 1984
36. Otsuka A, Sugihara T, Yawata Y : Kinetic studies of lipid exchanges in red cell membranes in hereditary high red cell membrane phosphatidylcholine hemolytic anemia : reference to the abnormal accumulation of phosphatidylcholine in these membranes. *Kawasaki Med J* 15 : 113-122, 1989
37. Otsuka A, Sugihara T, Yawata Y : No beneficial effect of splenectomy in hereditary high red cell membrane phosphatidylcholine hemolytic anemia : clinical and membrane studies of 20 patients. *Am J Hematol* 34 : 8-14, 1990
38. Kanzaki A, Ikeda A, Yawata Y : Membrane studies on rod-shaped red cells in hereditary elliptocytosis : least haemolysis and normal sodium influx with decreased membrane lipids. *Br J Haematol* 70 : 105-112, 1988
39. Kanzaki A, Yawata Y : Hereditary stomatocytosis : phenotypical expression of sodium transport and band 7 peptides in 44 cases. *Br J Haematol* 82 : 133-141, 1992
40. Inoue T, Kanzaki A, Yawata A, Wada H, Okamoto N, Takahashi M, Sugihara T, Yamada O, Yawata Y : Uniquely higher incidence of isolated or combined deficiency of band 3 and/or band 4.2 as the pathogenesis of autosomal dominantly inherited hereditary spherocytosis in the Japanese population. *Int J Hematol* 60 : 227-238, 1994
41. Okamoto N, Wada Y, Nakamura Y, Nakayama M, Chiyo H, Murayama K, Inoue T, Kanzaki A, Yawata Y, Hirono A, Miwa S : Hereditary spherocytic anemia with deletion of the short arm of chromosome 8. *Am J Med Genet* 58 : 225-229, 1995
42. Kanzaki A, Rabodonirina M, Yawata Y, Wilmotte R, Wada H, Ata K, Yamada O, Akatsuka J, Iyori H, Horiguchi M, Nakamura H, Mishima T, Morle L, Delaunay J : A deletional frameshift mutation of the β -spectrin gene associated with elliptocytosis in spectrin Tokyo ($\beta^{220/216}$). *Blood* 80 : 2115-2121, 1992
43. Maillat P, Inoue T, Kanzaki A, Yawata A, Kato K, Baklouti F, Delaunay J, Yawata Y : Stop codon in exon 30 (E2069 X) of β -spectrin gene associated with hereditary elliptocytosis in spectrin Nagoya. *Hum Mutat* 8 : 366-368, 1996
44. Kanzaki A, Hayette S, Morle L, Inoue F, Matsuyama R, Inoue T, Yawata A, Wada H, Vallier A, Alloisio N, Yawata Y, Delaunay J : Total absence of protein 4.2 and partial deficiency of band 3 in hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 99 : 522-530, 1997
45. Inoue T, Kanzaki A, Kaku M, Yawata A, Takezono M, Okamoto N, Wada H, Sugihara T, Yamada O, Katayama Y, Nagata N, Yawata Y : Homozygous missense mutation (band 3 Fukuoka : G130R) : a mild form of hereditary spherocytosis with near-normal band 3 content and minimal changes of membrane ultrastructure despite moderate protein 4.2 deficiency. *Br J Haematol* 102 : 932-939, 1998
46. Nakanishi H, Kanzaki A, Yawata A, Yamada O, Yawata Y : Ankyrin gene mutations in Japanese patients with hereditary spherocytosis. *Int J Hematol* 73 : 54-63, 2001

47. Yawata Y, Kanzaki A, Yawata A, Doerfler W, Özcan R, Eber SW : Characteristic features of the genotype and phenotype of hereditary spherocytosis in the Japanese population. *Int J Hematol* 71 : 118-135, 2000
48. Yawata Y : Genotyping and phenotyping characteristics in hereditary red cell membrane disorders. *Gene Func Dis*, in press (2001)
49. Yawata Y, Kanzaki A, Yawata A, Nakanishi H, Kaku M : Red cell membrane disorders in Japan : Their genotypic and phenotypic features. *Hematology*, in press (2001)
50. Yawata A, Kanzaki A, Uehira K, Yawata Y : A surface replica method : a useful tool for studies of the cytoskeletal network in red cell membranes of normal subjects and patients with a β -spectrin mutant (spectrin Le Puy : $\beta^{220/214}$). *Virchows Archiv* 425 : 297-304, 1994
51. Inaba M, Yawata A, Koshino I, Sato K, Takeuchi M, Takakuwa Y, Manno S, Yawata Y, Kanzaki A, Sakai J, Ban A, Ono K, Maede Y : Defective anion transport and marked spherocytosis with membrane instability caused by hereditary total deficiency of red cell band 3 in cattle due to a nonsense mutation. *J Clin Invest* 97 : 1804-1817, 1996
52. Yawata A, Kanzaki A, Gilsanz F, Delaunay J, Yawata Y : A markedly disrupted skeletal network with abnormally distributed intramembrane particles in complete protein 4.1-deficient red blood cells (allele 4.1 Madrid) : implications regarding a critical role of protein 4.1 in maintenance of the integrity of the red blood cell membrane. *Blood* 90 : 2471-2481, 1997
53. Wada H, Suda T, Miura Y, Kajii E, Ikemoto S, Yawata Y : Expression of major blood group antigens on human erythroid cells in a two-phase liquid culture system. *Blood* 75 : 505-511, 1990
54. Wada H, Kanzaki A, Yawata A, Inoue T, Kaku M, Takezono M, Sugihara T, Yamada O, Yawata Y : Late expression of red cell membrane protein 4.2 in normal human erythroid maturation with seven isoforms of the protein 4.2 gene. *Exp Hematol* 27 : 54-62, 1999
55. Remus R, Zeschnick M, Zuther I, Kanzaki A, Wada H, Yawata A, Muiznieks I, Schmitz B, Schell G, Yawata Y, Doerfler W : The state of DNA methylation in the promotor regions of the human red cell membrane protein (band 3, protein 4.2, and β -spectrin) genes. *Gene Func Dis*, in press (2001)
56. Yawata Y, Remus R, Zeschnick M, Zuther I, Muiznieks I, Doerfler W, Kanzaki A, Wada H, Nakanishi H, Yawata A : The expression of protein 4.2 is related to the state of methylation of the 5'-CpG-3' sites of the ELB42 promoter during human erythroid differentiation. *Blood* 96 : 592a, 2000
57. 八幡義人 : Genome から Postgenome の時代へ : 赤血球膜異常症の研究から. *臨床血液* 42 : 343-351, 2001

略 歴

- 昭和11年2月7日 鎌倉市に生まれる
- 昭和36年3月 横浜市立大学医学部医学科卒業
- 昭和37年3月 医学実地修練修了
(東京大学医学部付属病院)
- 昭和37年4月 東京大学医学部第3内科学教室
(主任冲中重雄教授)へ入局
- 昭和39年8月 東京大学医学部付属病院 助手
- 昭和42年11月 医学博士号授与さる(東京大学 第1333号)
- 昭和44年7月～
昭和46年6月 米国カリフォルニア州立大学(UCLA)医学部内科(血液)学教室
(主任 Kouichi R. Tanaka 教授)(Research Specialist)
- 昭和46年7月～
昭和49年6月 米国ミネソタ州立大学医学部内科学教室血液学部門
(主任 Harry S. Jacob 教授)教室へ移籍
その間, Assistant Professor of Medicine (Hematology)に就任(1972年7月～1974年6月)
- 昭和49年6月 東京大学医学部第3内科へ帰局
- 昭和49年7月 川崎医科大学内科学(血液学部門)助教授に就任
- 昭和52年10月 川崎医科大学内科学(血液学部門)教授に昇任
- 平成8年4月～
平成13年3月 川崎医科大学 生化学センター長
- 平成13年3月 定年により川崎医科大学教授退職
川崎医科大学名誉教授
- 平成13年4月 川崎医療短期大学(介護福祉科)教授
現在に至る



○学会活動ほか

日本内科学会 功労会員, 第84回日本内科学会中国地方会会長(2001)

日本血液学会 名誉会員

日本臨床血液学会 名誉会員, 代表幹事(中国四国地区担当), 会長(1999～2000)として
第42回総会(於倉敷)を主宰

American Society of Hematology: 正会員

American Society for Clinical Research: Senior member

International Society of Hematology: 正会員

European Haematology Association: 正会員

日本学術審議会委員, ほか

厚生省特定疾患 特発性造血障害 調査研究班班員(1975～1996)

同 血液系疾患調査研究班 特発性造血障害分科会：研究協力者（1997～現在）
中谷電子計測技術振興財団 評議員（1990～現在）
日本学術振興会日仏科学協力事業共同研究 日本側研究代表者（1992～1994）
日本学術振興会日独科学協力事業共同研究 日本側研究代表者（1997～1999）
文部省国際学術研究日仏共同研究 日本側研究代表者（1994～1996/1996～1997）
文部省国際学術研究日独共同研究 日本側研究代表者（1997～1998/1998～2000）
Journal of Laboratory and Clinical Medicine：Reviewing Editorial Board
Gene Function and Disease：Associate Editor
Hematology/Oncology Today：Associate Editor