

# 感染と人間 (10)

中田 光

臨床にいと、数え切れない程の患者との出会いがあり、日々の喜びと悲しみがある。全く記憶に留まらない患者もいれば、何年経っても忘れようにも忘れられない人もいる。患者にとっても、どんな医者に出会うかは、生死を分けることもあるわけだから、出会いはもっと切実な人生の重大事なはずだ。

研究もまた出会いから始まると思う。数学や理論物理はともかくとして、医学は経験がかなりウエイトを占める学問だから、余計に出会いが重要である。北里柴三郎はコッホに出会い、傾倒して、破傷風菌を発見し、志賀潔はその北里の下で赤痢菌を発見した。「出会いとは、決して偶然ではないのだ。でなければどうして、出会いが、ひとりの人間の転機と成り得よう。」と作家宮本輝氏は書いているけれども、人生の半ばを過ぎて自分がやっている研究を見つめ、周囲にいる人たちを見つめ、自分の境遇を考える時、恐ろしいぐらいにこの言葉が真実味を帯びてくる。

## 赤川先生と肺胞マクロファージ

初めて肺胞マクロファージを観たときのことは、今でも忘れられない。T病院で気管支鏡検査を始めた昭和61年頃、医科研感染症内科の後藤元先生が診断手技にと教えてくださった肺胞洗浄法を使って、私は肺炎や結核、サルコイドーシスの診断を次々にやっていった。病巣がありそうな肺の細い気管支に気管支鏡の先端を進めて、注射器で生理食塩水をそっと注入する。そして再びゆっくりと注射器のピストンを引くと、注入した生理食塩水とともに、肺の一番奥に位置している肺胞の中の細胞が取れる。ある時、検

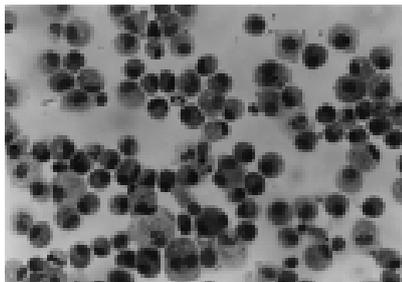


写真1: 健康者の肺胞マクロファージ

査室に行ってプレパラートの上に染められた細胞を顕微鏡下に覗いてみた。そこには大きな明るい細胞質の細胞—肺胞マクロファージが沢山観られた。血液中の白血球と違って肺胞から取れてくる細胞はほとんどが単一の美しいマクロファージの集団だ(写真1)。しかし、よく観ると大きさはまちまちで、染色液での染まり方も一様ではない。中にはゴミのような異物を取り込んでいる細胞もある。この細胞が肺胞にいて、表面を滑るように絶えずパトロールして、菌や小さな塵を見付けると、どんどん飲み込んで消化してくれる。だから、マクロファージのことを大食細胞と呼ぶ人もいる。そのおかげで我々は肺炎にならずにすむのだ。ヒトの肺には約7億個の肺胞があり(図1)、1個の肺胞には平均50個の肺胞マクロファージがいる。つまり、一人350億個の肺胞マクロファージを持っていることになる。肺の感染症を考える時、どうしても肺胞マクロファージを抜きには語れないだろう。肺胞マクロファージはまさに最前線にいる精鋭部隊なのだ。そう思って観ていると私は肺胞マ

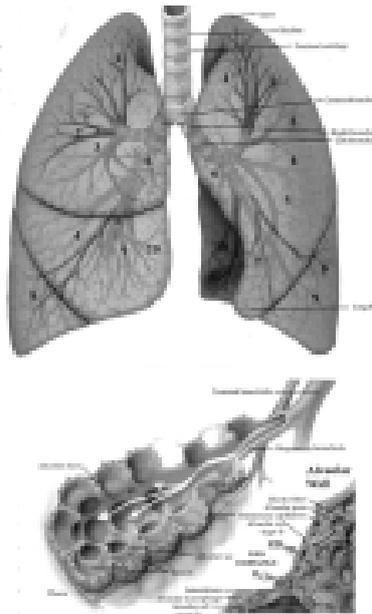


図1: 肺と肺胞の構造



中田 光 / なかた・こう

1954年、東京生まれ。東京大学農学部、京都大学医学部卒業。東芝中央病院内科勤務、米国ニューヨーク大学ベルビュー病院留学などを経て、現在、東京大学医科学研究所微生物株保存施設助手。

クロファージに何か言ひようのない親しみを感じた。そのうちに、サルコイドーシスや肺線維症では小型で濃く染まるマクロファージが多く、過敏性肺臓炎では大きくて時に多核の細胞が増えることに気付いた。なんとかこの肺胞マクロファージを肺疾患の診断に応用できないだろうか？後藤先生や渡辺君に相談し、その頃マクロファージの研究で有名だった国立予防衛生研究所(=予研、現在の感染研)の細胞免疫部の部長であった徳永徹先生へ幼稚な研究計画を書いて送った。

数か月経ち、自分でも忘れていた頃、突然徳永先生からT病院へお電話をいただいた。自分の部にいる赤川という人が君に会いたがっているから明日予研に来なさいと言ふ。渡辺君に連絡すると、それじゃほくも同席して相手の様子を伺うからと喜んでくれた。大学の教養時代からの腐れ縁の彼は、何かにつけて私の保護者たらんとしていたのだ。

次の日、訪ねると、徳永先生と室長の赤川先生はケーキと紅茶を用意してくれていて、先に着いた渡辺君と歓談していた。赤川清子先生(写真2)はそれまでマウスの腹腔マクロファージや肺胞マクロファージを精力的に研究されていて、論文を沢山出しておられた。「診断のために肺胞マクロファージを活用するという研究も重要ですけど、私のもっと面白いアイデアを持っています。マウスで発見したことをヒトの肺胞マクロファージで確かめてみたい」と仰られ、ご自分のアイデアと研究の面白さを得々と話された。免疫学の素養もマクロファージに関する知識もほとんどゼロに近かった私は、赤川先生の話していることをまるで異星人の言葉のように聞いていた。しかし、ひとつだけ、この先生はこれまで出会った研究者とは違うと思った。農学部の卒業研究や医学部の教養時代にも研究室に入りしていたが、そこで出会った研究者はみなしかめっ面をして暗かった。研究は苦しく辛いものというイメージが私の中に完全に出た上がっていたのだ。その反対に赤川先生は研究が楽

しくて仕方がないといった雰囲気漂わせていた。

肺泡マクロファージは何処から来たか？—MPS学説と局所増殖説

こうして次の週から、T病院で診断のために採った肺泡洗浄液の残りを大事に釣用のクーラーボックスに収めて予研へと通うこととなった。病院の先生方は、私が釣に凝っていて毎週夜釣りへ出掛けるものと思っていたらしい。最初は、患者の肺泡マクロファージを使って実験していたが、そのうちに、どうしても健康人から欲しくなった。T病院にはいろいろな大学から研修医がローテートしてくる。中に気管支鏡を習いたいという人がいたら、しめたものだ。「気管支鏡をやる医者は一度は自分が経験してみなければ駄目だ」と説得して被験者になってもらう。一度、母が咳が出て困るというので、この時も精密検査を受けるように勧めて採らせてもらった。それでも足りないので、同僚の医者に頼んで、私自身が被験者となった。通常は、150ccの生理食塩水で肺を洗うが、肺泡マクロファージを沢山欲しいので、250-300ccで洗った。そんなに洗うと咳が出て大変だろうと思われるかもしれないが、直径5mmの気管支鏡の先端が行き着く末梢の気管支にはほとんど痛みや咳を誘発する神経が通っていない。したがって、肺に生理食塩水を注入しても、胸に微かな冷たさを感じるだけで、快感すらあるのである。検査後、麻酔がまだ醒め切らないだるい体を引きず

って、自分の肺泡洗浄液を予研に持って行った。すばやく肺泡マクロファージを回収して液体培地に

浮遊させて、プラスチックプレートに撒いて、また大急ぎで帰宅すると、家内がアイスノン冷やして待っていた。夜半からがたがた体が震えて39度を越える熱が出るからである。しかし、この熱は翌朝には必ず退いて爽快な気分で出勤できるのだ。自分の肺泡マクロファージは誰に気兼ねがあるわけでもなく、この熱発さえ我慢すれば沢山とれるので、この研究が終わるまで計8回採ってもらった(写真3)。

さて、赤川先生は肺泡マクロファージの起源を研究していた。つまり、肺泡マクロファージが何処で増えて、どんな細胞から出てくるのかという問題である。肺泡マクロファージは絶えず痰と一緒に肺から失われているのに、肺においてその細胞数が減らないのは絶えず何処からか新しい細胞が供給されているからに違いない。このテーマは100年近く論争されていて、いまだ最終的に決着がつかないが、凡そ2つの説がある。ひとつはMPS学説といって、骨髄にマクロファージの素になる幹細胞があって、だんだんと成熟して血液中の白血球の一種である単球になり、それが全身の各臓器に移動してその臓器に特有なマクロファージに分化するという説である。もうひとつは胎児のころにやはり白血球と共通な祖先の幹細胞に由来する幼若な細胞が肺にやってきてそこに棲みつき、在住



写真2：赤川清子先生(左から2人め)



写真3：気管支鏡検査を受けている私

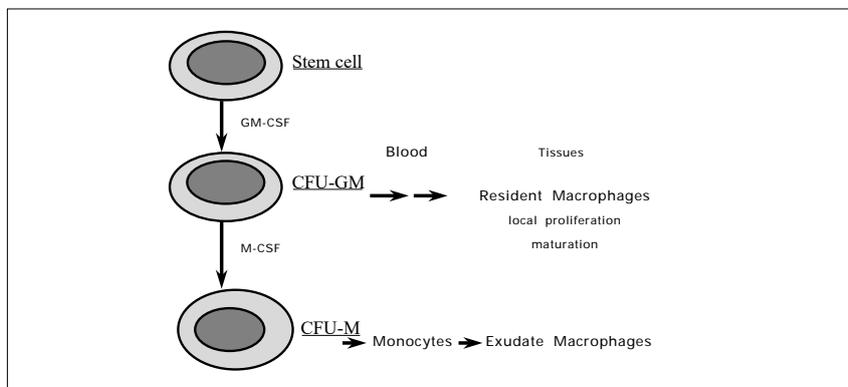


図2：マクロファージの分化に関する二つの考え方胎生期にマクロファージの前駆細胞が組織に定着し、在住マクロファージとなって組織で増殖分化するという考え方と血中単球(Monocyte)が組織へ移動しマクロファージへ分化するという考え方がある

マクロファージとなって必要に応じて分裂し、新しい細胞が供給されるという局所増殖説である(図2)。

赤川先生はその頃後者の説を支持するデータを出していた。マウスの肺胞マクロファージに顆粒球マクロファージコロニー増殖因子(GM-CSF)を加えて培養すると同じ形の細胞がどんどん増殖して細胞の集落をつくる。もう一つの増殖因子、マクロファージコロニー増殖因子(M-CSF)を加えると、やはり増殖するけれども、もとの肺胞マクロファージとは似ても似つかない長細いマクロファージになる。マウスの肺からはGM-CSFが放出されることがわかっていたので、赤川先生はこの増殖因子によってマウス

の肺胞マクロファージは肺胞内でどんどん増殖するのだらうと唱えたのである(写真4)。

赤川先生と私はヒトの肺胞マクロファージを使って同じような実験を始めた。ところが、ヒトの肺胞マクロファージはマウスのとは異なり細胞内器官が発達した大きな細胞で、表面抗原(細胞表面の蛋白質)の種類も違っていた(写真5)。培養してGM-CSFを加えると増えるけれどもマウスのように集落をつくるまでには到らない。また、M-CSFではほとんど増えないし、形も変わらないことがわかった。しかし、ヒトの肺胞マクロファージは培養すると何ヵ月間も生き続けるから、マウスの肺胞マクロファージのように盛んに分裂しなくても肺の中で数を維持でき

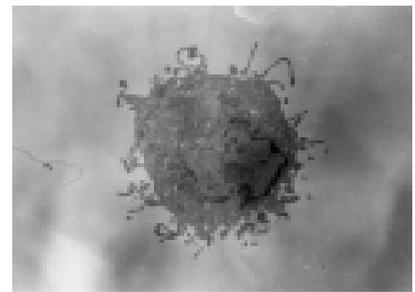


写真5:ヒトの肺胞マクロファージの電顕像  
(新潟大学医学部第二病理 内藤真先生のご提供による)

るに違いない。私達はそう考えて結果を論文にまとめた。幸い、マウスの研究もヒトの研究も『Journal of Immunology』に別々に掲載された。

二元説に考えを改める

その後、私は平成元年に赤川先生の下を離れて結核研究所で独立して研究を進めることになり、もう一度肺胞マクロファージの起源について考えてみることにした。この頃駒込病院が骨髄移植した患者のサイトメガロウイルス肺炎の早期発見の目的で移植後の患者に肺胞洗浄をすることになり、後藤先生から、毎週のように洗浄液が送られてくるようになった。肺胞マクロファージの数や増殖力や染色体を注意深く観察すると、移植後50日ぐらいを境にして急速に移植した骨髄由来の(ドナーの)肺胞マクロファージが増える。しかもドナー由来の細胞は肺胞で盛んに増殖していた(写真6)。もし、肺胞マクロファージが肺での自己増殖だけでその数を維持しているとしたら、ドナー由来の肺胞マクロファージが増えるのはおかしい。骨髄からマクロファージの素となる細胞が肺にやってきてそれが肺で増えるというふうにと考えるとこの現象は矛盾なく説明できるのではないかと考えて、私は考えを修正することにした。一方、赤川先生はヒトの血液中の単球をGM-CSFを加えて培養すると、肺胞マクロファージそっくりの成熟したマクロファージに分化することを見つけて、肺胞マクロファージの起源は単球の肺への流入

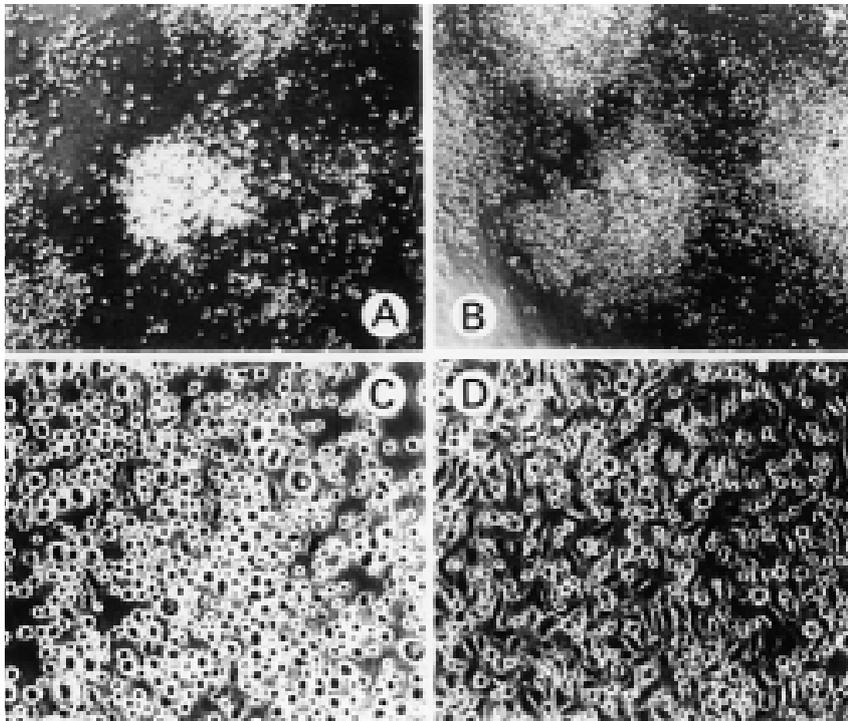


写真4:プレート上で増殖したマウス肺胞マクロファージ

- A: GM-CSFを加えて増殖したコロニー
- C: 同上 強拡大、円形の細胞が多い
- B: M-CSFを加えて増殖したコロニー
- D: 同上 強拡大、紡錘形の細胞が目立つ

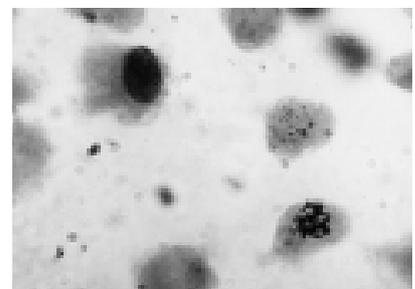


写真6:肺胞洗浄液中の増殖期にある肺胞マクロファージ、核が黒く染まっているのが増殖している細胞である右下に糸状期にある染色体が染まっている

と肺での自己増殖の2つからなるという二元説をとるようになられた。

また、赤川先生と私は肺胞マクロファージの起源について肺が産生するGM-CSFが不可欠とずっと考えてきたが、93年に発表された雑誌『サイエンス』の論文によってその確信も揺らいでしまった。GM-CSFのノックアウトマウス(GM-CSFの遺伝子に変異を加えてその作用をなくしてしまったマウス)を造ると、予想に反してこのマウスの肺胞マクロファージは全く減らなかったのである。GM-CSFとほぼ同じ働きをするIL3の遺伝子も同時にノックアウトしてダブルノックアウトマウスにしても結果は同じだった。ただ、このマウスは肺胞蛋白症という肺胞に蛋白が蓄まる奇病に罹って死ぬ。ヒトとマウスの肺で作られているGM-CSFはマクロファージの増殖に不可欠なのではなくて、肺にとって重要な何か他の役割があるらしい。その何かを明らかにするために2年前から私はヒトの肺胞蛋白症の研究を続けている。

早いもので最初に赤川先生を予研に訪ねてから10年が過ぎた。赤川先生に出会わなかったら、今頃どこかの病院で呼吸器内科医として働いていただろう。私が予研を去った後も盛んにいろいろな人が先生の下で指導を受けに集まってきている。傍から見ても決して恵まれた研究環境とは言えないけれども、それでも集まるのは、人徳だろう。研究の進め方や実験を指導出来る人は多いが、研究の面白さを伝え、夢を与えられる指導者は少ない。赤川先生はそんな人である。そして、その基になっているのは、天性の洞察力と弛まぬ勉強である。先生は週に1度は朝から晩まで図書館に籠もって論文を読みあさっているらしい。アイデアはどうもその時に出てくるのだろう。そのアイデアを聴くのが楽しくてまた人が集まってくる。

私が研究を始めたのは以上のような経緯だったが、周囲が助めてくれて平成元年にヒト肺胞マクロファージの仕事で学位を取った。学位審査の主査は、今の上司である金が崎士朗先生で、発表後にこんな感想を述べられた。「中田君が最初の仕事を赤川先生の指導の下でやったのは

成功だったと思う。でも、これからは赤川先生と離れて赤川流から脱却していかなければだめだ。」私は赤川流の信奉者だったので、何を仰っているのだろうと気に止めなかった。しかし、研究を続けるにつれて、この言葉の意味が少しずつわかっていった。マクロファージを分離し、プレートに撒き、サイトカインを入れて分化や増殖をみるという実験を繰り返す限り、赤川先生を永遠に越すことができないことを悟ったからだ。いろいろと文献を集めて読みあさり、これはいいアイデアだと思って赤川先生に話すとそれはもうすでに先生が試していたり、誰かが発表したことだったりした。そんなわけで、私は意識的に赤川先生が入ってこれられないような臨床検体を用いた研究へ傾いていった。そうしながらも、絶えず赤川先生が何を考え、何を研究しようとしているのか気になって仕方がなかった。迷走する私を後目に赤川先生はマクロファージの分化の研究を一直線に進められていった。

留学や臨床から基礎への転向をへて、私は最近漸く赤川先生の仕事が気にならなくなり、自分流の研究に落ち着くようになった。それでも自分の生き方と研究はこれでよいのだろうかとか時々不安に襲われる。研究は私に夢を与えてくれるが、同時に研究は過酷で孤独だ。光が射したと思うのはほんの一瞬で、すぐにまた深い闇がやってくる。私はその闇の深さに怯え、自分の無力さ無能さに叩きのめされる。そんな時に赤川先生に会って話をすると、先生の明るさに勇気づけられて再び研究を続けていけそうな気になるのである。



写真展

奈良原一高 Ikko Narahara

「消滅した時間 1970-1974」

Where Time Has Vanished 1970 -1974

3. 24 Tue.- 4. 24 Fri., 1998

日本の現代写真の流れの中でエポックを築いてきた奈良原一高氏は、数多くの作品を発表しています。なかでも1975年の写真集「消滅した時間」は、様々な対象との出会いの中で、作者に内在する「時間」の意識を明らかにするものでした。光を媒体として現実を捉える「写真」は作者にとって、過去・現在・未来へと多様な拡がり内包する表現にはかならないのです。本展では、20年ぶりに再編集され出版された写真集「消滅した時間」より、代表作30余点を展示いたします。

フォト・ギャラリー・インターナショナル

東京都港区虎ノ門2-5-18 〒105-0001 月・火・水・木・金 11:00-19:00  
Tel 03 350 1 9123 土・日・祝日 休館



\*表紙の写真は伊藤義彦作品「MM93014, 1993」です。(いとう よしひこ)

1951年生まれ。ハーフサイズのカメラを使った撮影で、ネガのひとコマを引き伸ばしてプリントするという通常の方法を取らずに、撮影順にネガの全部のコマを並べてコンタクトプリント(密着焼き)し、ひとつの画面で独特の作品を創り出しています。

主な個展:「観ること・観続けること」(1994年P.G.I.) 東京都写真美術館や原美術館、北海道立美術館、板橋区立美術館などでグループ展多数開催。