

研究者の精魂 ～HCV の制御を目指して走り続けた日々～

岡山大学名誉教授 加藤 宣之 (20 期 1977 年卒)

昨年秋、[芳香 ESSAY「研究者の魂源」\(72-4\)](#)の続編として「研究者の闘魂」を書き終えた。5 年先輩の松田彰先生から～HCV 全ゲノム配列決定物語～という科学的で洒落た副題をつけていただき[芳香 SCIENCE \(74-4\)](#)に掲載された。エッセイ風サイエンスだと理解して、またその続編を書いてみることにした。書き手は昔のことを思い出しながらで楽しいのだが、読み手は長々とした文章を読むのは辛いだろうと思う。あれもこれもと詰め込むので長くなってしまう。プロの書き手は最初と最後の数行をカッコ良く決め、途中を削除する技術に長けているようだ。私は削除するのは苦手なので最初と最後の部分に力を入れることにした。中飛ばしでも大方理解していただけるようであれば私の努力の証であろう。

舞台は引き続き国立がんセンター研究所ウイルス部である。前作は C 型肝炎ウイルス (HCV) のゲノム解析で成果を上げた裏では予期せぬ不幸なできごとが起こり、どん底を経験したという悲喜こもごもの内容だった。今回は、若き仲間たちとともに HCV の制御を目指した研究に邁進した 90 年代の日々を振り返る物語である。苦労が報われてようやく研究が軌道に乗ってきたさなか、嵐のようなできごとが立て続けに起こり翻弄される。そのため研究も綱渡り状態になるが、仲間とともになんとか乗り越えていく。そして、大学に研究の場を移すことになるというところまでのお話である。人事に関する話にはきわどいところもあるので、できるだけ特定の方が傷つけないように配慮したつもりである。

思いつくままに書いた草稿ができた昨年の暮れ、長年飼っていたウサギのももちゃんに異変を見つけた。左足後方の側腹部に小さな腫瘍があるではないか。早速、かかりつけ医を受診した。5 年前の乳腺腫瘍とは違う腫瘍で正月明けの切除手術となる。しかし、腫瘍はどんどん大きくなり肺への転移がみつき手術は断念。犬猫には抗がん剤があるが、ウサギにはないという。やむを得ず見守るだけになる。「1 ヶ月ももたないかなあ～」という診断だったが、ステロイド剤などの服用で小康状態を保ち 1 月 28 日、めでたく 9 歳となる。人間に換算すると 80～90 歳くらいなのだろう。そのあともモリモリ食べていたが、3

週間ほどするとあまり食べなくなった。そのため 2 月 22 日いつもの病院を受診。「体温が下がっていて状態が悪いなあ。いつ急変してもおかしくないですよ。」といわれ栄養液を注射してもらって帰宅。しかし、その 2 時間後には急変してあっという間に帰らぬウサギとなった。突然のことで驚いたが、最後まで寝込むこともなく凛とした姿での旅立ちであった。翌日には火葬も済ませ小さな骨壺に収まることとなった。腫瘍以外にはほとんど病気もせず食欲旺盛のおてんばさんだった。33 年前に乳がんで妻を失ったときには「時代」を歌って涙し、今度はサザンの「あなただけを」で涙した。心にぽっかり穴があいたようでしばらく落ち込んでいると、既に大泣きした娘から「ずっとめめそしていると、ももちゃんが成仏できないでしょ。思い出アルバムでも作ったら？」といわれた。「う～ん。まあ、そうかなあ～」と思い、山のようにある写真ファイルの整理から少しずつ始めた。アルバム作りが毎日の仕事のようになって徐々に気持ち落ち着くにつれ、年末から書き止まっていたエッセイの推敲をやってみる気になった。以下はそんな経緯で推敲した文章になる。

最初に HCV について少し述べておきたい。HCV は感染後 70%ほどの頻度で慢性肝炎を引き起こし、そのあと 10 年以上のときを経て肝硬変、そしてさらに肝がんを発症させる発がんウイルスである。HCV は約 9.6 kb のプラス鎖 RNA をゲノムとして持ちフラビウイルス科に属する。1990 年末に明らかにした HCV ゲノムは約 3000 アミノ酸からなる翻訳領域をもつ。その後、分子生物学的解析が急速に進み、HCV ゲノムから 10 種類の機能性タンパク質が生成されることがわかった。しかし、この研究成果は、HCV ゲノムを培養細胞で発現させる実験系から得られたものにすぎず、HCV が感染した細胞で実際に同じことが起こっているという証明ではなかった。これを証明するためには、HCV の感染増殖系が必要であった。このような実験系が開発されれば、HCV の複製増殖機構の解明ばかりでなく抗 HCV 剤の開発や HCV により生じる肝疾患の発症機構の解明にも役立つはずである。

HCV の発見以前のウイルス学では、まず培養細

胞や実験動物でウイルスを増殖させてから、そのウイルスが何者であるのかを調べるのが定石だった。しかし、HCV が非 A 非 B 型肝炎ウイルスと呼ばれていた当時、HCV は稀少動物であるチンパンジーにしか感染せず、培養細胞でも増えないといわれていた。そのため、前作の「研究者の闘魂」(芳香 SCIENCE (74-4))で詳しく述べたように HCV ゲノムのサイエンスだけが先行してしまい HCV 粒子の同定や HCV の感染増殖系の開発は後まわしになっていた。

それでも 1992 年から 93 年にかけて、それまでレトロウイルスの研究を行っていた国立感染症研究所のグループがマウスレトロウイルスに感染したヒト T 細胞株である MOLT-4Ma や HPB-Ma に HCV が感染することを論文で発表していた。しかし、感染細胞内の HCV は RT-PCR 法でも常時検出されるわけではなかったことから HCV の増殖レベルはかなり低いと考えられた。そのため、これらの細胞株を用いた研究の広がりはいまみられていなかった。

当時、私たち研究チームも HCV の増殖系を開発することが必要だと感じながらもすぐに取り組む体制にはなっていなかった。特に私は、妻を失ってから日も浅く、「新しいことを始めるぞ」という意欲もなくしていたことから、当時行っていた HCV の免疫回避機構の研究を続けていた。それでも 1993 年半ばには、*Journal of Virology* 誌に 2 報発表してその研究も一段落した。このころには、ようやく気持ちも落ち着き、懸案だった HCV の感染実験の準備を始めるようになる。まずは実験に使うウイルスの接種(注1)材料(Inoculum)の量的確保が必要だった。肝炎患者の血清では数 ml と少なく継続した実験ができない。そこで思いついたのが、HCV 抗体陽性の献血者血清だった。これなら 200~400 ml と量も多い。早速、東京と神奈川の赤十字センターに血清の提供を依頼した。ありがたいことに両施設ともとても協力的だった。譲渡契約書もすぐ取り交わすことができ、凍結保存されていた数十個の血清パック(200 あるいは 400 ml)を入手することができた。これらは、肝機能正常のいわゆるヘルシーキャリアと呼ばれる人たちの血清である。ただ現在では、個人情報や倫理面などの制約から、このようなかたちで血清を入手することは困難になっている。入手した血清パックには、それぞれ数 ml 程度の検査用チューブが複数ついていたので、それらを使って本体を解凍することなく HCV 量を RT-PCR 法で測定することができた。得られた HCV 量には 1 ml あたり 10^2 から 10^6 コピ

ーと大きな差があった。1 ml あたり 10^6 以上の HCV を含む 2 種類の血清パック(日本に多い 1b 遺伝子型だったので 1B-1 と 1B-2 と呼ぶことにした)を感染実験の Inoculum として使うことにした。

HCV の感染実験は、バイオセーフティーの P2 レベルで可能だったが、国立がんセンター研究所の 8 階には P3 レベルの実験室が完備されていたので、安全を期して P3 レベルで行うことにした。また、簡単にはうまくいかないだろうという予感と感染のリスクもあったので、最初は一人で始めることにした。ウイルス部は 7 階にあったので、そのあとは 1 日になんども階段を往復することとなる。HCV の標的は肝臓なので、肝由来の培養細胞株である HepG2、HuH-7、HLE など 10 種類を用意した。また、上述したようにレトロウイルスに感染した T 細胞が HCV に感染すると報告されていたので、当時研究室で使っていたヒト T 細胞白血病ウイルス I 型(HTLV-I)に感染した 3 種類の T 細胞株も使ってみることにした。実験の手筈として、まず HCV 陽性血清 1B-1 をそれぞれの培養細胞に接種する。そのあと経日的に細胞と培養上清をサンプリングしてそれぞれから RNA を調整する。そして、得られた RNA のなかにある HCV ゲノムを RT-PCR 法で検出するという計画だった。文章にすると 2 行ほどにおさまるが、実際にやってみると、思いのほかサンプル数が多くなる。さらに再現性を得る実験も必要ことから大変手間のかかるものになった。黙々と同じ作業を繰り返す日々が続く、次第に出口がみえない状態になる。午後 11 時すぎ地下鉄の終電を逃すまいと東銀座駅までなんとか走ったことだろうか。寝不足状態での実験中には、使い捨てピペットを培養シャーレに突き刺してしまっ

てハッと我に返るというようなこともあった。寝不足は結局仕事の効率を下げて行き詰まってしまうことをこのとき実感した。そこで、当時リサーチレジデントとして私の研究グループに参加していた消化器内科医の中澤貴秀氏(のちに北里大学医学部講師)に応援を頼んだ。彼は、自分の実験をこなしながら積極的に手伝ってくれた。これで精神的そして肉体的にも私はかなり楽になった。だが、この雲をつかむような実験を成功させるためには、増えるウイルスを実際に扱っているいわゆる「ウイルス屋」が必要だった。

についての研究成果を発表していた若い男性研究者に目とまる。彼はウイルスの扱いに慣れているようだった。あとでコンタクトしてみようと思い会場の外に出たところ、ちょうど彼も会場から出てきた。これはチャンスと思い、すかさず声をかけてみた。そうすると、彼は北大獣医学部の博士課程を来春終える学生さんで、まだ就職先が決まっていないという。そこで、私は「リサーチレジデントになって HCV の研究をやってみる気はありませんか」と彼をいきなりスカウトした。彼は驚いたようだったが、興味を示してくれた。帰京してすぐ、彼に募集要項を送った。そのあと、まもなく彼から応募したい旨の返事があった。話はトントン拍子で進み無事試験にも合格し、1994 年 4 月、彼こと水谷哲也氏(のちに東京農工大教授で、現在はコロナウイルスの専門家として活躍中)がウイルス部のリサーチレジデントとなり私の研究グループに参加した。1年後には常勤の研究員に採用され都合 3 年間、私とともに HCV の感染実験で熱い日々を過ごすことになる。

水谷氏をスカウトしたころ、私たちは HTLV-I に感染した T 細胞株である MT-2 細胞が HCV に感染することを見出していた。HCV 陽性血清 1B-1 を接種した肝由来の細胞では1週間以内に HCV ゲノムが検出されなくなるのだが、MT-2 細胞では感染後 2 週間以上たっても HCV ゲノムが検出され、特定の HCV 分子種が次第に増えていく様子が捉えられていた。そのため MT-2 細胞内では HCV が増えていると考えられた。しかし、レトロウイルスが感染した細胞で HCV がなぜ増えるのだろうか？ その理由は、現在でもわかっていない。

MT-2 細胞で HCV が増えるという研究成果は、1995 年 1 月米国の速報誌に掲載され HCV の感染実験での私たちの第一報となる

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7832798/>)。通常、培養細胞は継代するにつれ性状が少しずつ異なるヘテロな細胞集団になっていくので、MT-2 の細胞集団の中には HCV の複製効率がさらに良い細胞クローンがあるはずだと考えた。そこで、限界希釈法によるプレートへの細胞播種とそのあとの顕微鏡下でのウエル選択を組み合わせたシングルセルクローニング(注 2)を行った。選択されたウエル内の細胞が増殖してくるのをひたすら待つだけだったが、最終的に 25 種類の細胞クローンが得られた。

ここからが、水谷氏の出番である。最初は少し違う仕事を行っていたのだが、得られた MT-2 由来の細胞クローンの中から HCV の増殖レベルが高いク

ローンを探すことを彼に提案した。「大変そうだけどやってみます」という返答だった。こうして、さっそく実験が始まった。彼はそれぞれのクローン化細胞に HCV (1B-1) を感染させ、経日的に細胞と培養上清をサンプリングした。得られた試料からそれぞれ RNA を調整し RT-PCR を行うという手間のかかる作業であったが、疲れた様子もみせず精力的に黙々とこなしていた。再現性の実験も必要だったので、試料の数は軽く 500 を超えていた。終わりが見えない感じだったので、傍でみていた私はいささか心配になった。それでも、徐々に結果が出始め、しばらくして目的とした細胞クローンが見つかった。そのクローンでは、親株の MT-2 細胞より一桁 HCV の増殖レベルが高く、そして 2 倍以上の長い期間 HCV ゲノムが検出された。MT-2C と名付けたこの細胞クローンを以後の実験に使うことになった。

そのあと水谷氏は MT-2C 細胞を用いて、HCV の増殖をアンチセンス RNA やインターフェロンなどで制御できること、そして培養温度を 37 度から 32 度に下げることによって感染後 200 日以上 HCV の増殖を維持できることを示した。その当時においては、注目される研究成果であったが、HCV の増殖は依然として PCR でなければ検出できないレベルであり満足のいくものではなかった。それでも、彼の研究は *Journal of Virology* 誌をはじめ数編の論文としてまとまった。高い評価を受けたこともあり 1997 年 4 月、水谷氏は母校の北大獣医学部の助手に採用され「ウイルス屋」として再びコロナウイルスの世界に戻っていった。

私たちは水谷氏の奮闘により MT-2C 細胞を手に入れることができた。だが、MT-2C 細胞は T 細胞由来であり HCV の本来の標的である肝細胞とは異なる。やはり肝細胞を用いた HCV の増殖系が必要だった。MT-2C 細胞を用いた研究が進展していた傍で、私は肝細胞でも何とかできないものかとも思っていた。そんな思いが通じたのか 1995 年になってまもないある日、以前、新規に樹立したヒト肝がん細胞株をいくつか提供してくれた病理部の野口雅之室長(のちに筑波大学教授)から不死化したヒト肝細胞株 PH5CH を樹立したとの連絡を受けた。彼が樹立したヒト肝がん細胞株が HCV 研究に使われていたので、そのあとも彼は気にかけていたのであろう。彼の話を知ると、興味深いことに PH5CH 細胞の樹立当初は HCV ゲノムが検出されていたという。私は直感でこれはいけると思い、すぐこの細胞を提供してもらい HCV の感染実験を始め

た。思ったとおり、感染後の細胞では HCV が増加し 30 日間以上 HCV ゲノムが検出された。HCV の増殖レベルをさらに上げようと、PH5CH 細胞からも MT-2 細胞のときと同じ手法でシングルセルクローニングを行った。しかし、この細胞では、うまくいかなかった。それでもめげずにクローン化の方法を変えるなど試行錯誤の末、1997 年になって、目的にかなういくつかの細胞クローンが得られた。これらのクローンの中で最も良かったクローン No.8 を PH5CH8 細胞と名付けて以後の研究に使うようになった。

話は少し遡るが 1995 年 4 月、横浜市立大学医学部消化器内科から池田正徳氏(のちに岡山大学医学部准教授、鹿児島大学医学部教授)がリサーチレジデントとして私たちの研究室に合流した。彼は、慶應大学経済学部卒という異色の経歴をもつ肝臓専門の内科医で、所属していた医局の上司からは RT-PCR の手法は取得済みと聞いていたので、用意していた研究テーマ「HCV が増える肝細胞株の探索」にすぐ取りかかってもらう予定だった。ところが、彼と実際に研究の打ち合わせを行ってみると、なんと PCR はやったことがないという。さらには、細胞培養や RNA 調整なども未経験だという。これは参ったなあと思いながらも仕方がないので、彼に手取り足取り状態で一から教えることになる。それでも、彼は思いのほか手際がよく実験手技の習得もとても早かった。それならいっそのことと思い、予定していた項目以外のさまざまな実験手技についても習得してもらった。そして、3 ヶ月ほどで彼は一通りのことができるようになった。このときはまだ、彼が長年に渡って私の共同研究者になるなどとは思ってもしなかった。

池田氏の研究テーマが当初の「HCV が増える肝細胞株の探索」から「HCV の細胞指向性」に変更になった。彼が実験技術を身につけたちょうどそのころ、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) も HCV の標的である可能性が指摘されるようになっていた。私たちの HCV 感染実験でも、T 細胞由来の MT-2 細胞や肝細胞由来の PH5CH 細胞で HCV が増えたことから、HCV には PBMC 指向と肝指向の2種類あるのではという仮説を立てていた。この仮説を検証するために HCV (1B-1 や 1B-2) を MT-2 細胞や PH5CH 細胞に感染させ増えた HCV に違いがあるかどうかを調べることにした。彼は、精力的にそして黙々とこの研究テーマに取り組んでいた。実験経過の詳細を述べると膨大な量になってしまうので、ここでは割

愛するが、得られた結果は、MT-2 細胞と PH5CH 細胞で増えた HCV のエンベロープタンパク質に違いがあることを示しており、私たちの仮説にほぼ合致していた。1996 年 12 月、その成果を *Journal of Hepatology* 誌に投稿し翌年 4 月受理された。これが彼の学位論文となる。そのあと HCV の細胞指向性を規定している可能性のあるエンベロープタンパク質内の 7 アミノ酸を同定したが、残念ながらことに当時はリバーシジュネテックスが可能な HCV の増殖系がなく最終的な証明は困難であった。そのため研究は尻切れトンボのような状態になってしまった。そのあと類似の研究もなされていないことから HCV の細胞指向性についての理解は現在でもほとんど進んでいない。

順調に研究が進展していた 1996 年初夏のある夜、部内のファックスから受信の合図とともに一枚の紙が出てくるところに私は偶然出くわした。それは、下遠野部長宛で京大ウイルス研究所の A 氏から届いたものだった。このとき、部長は海外出張中で不在。留守を預かる身としては、急ぎのものであれば対応しなければいけない。3 行ほどの短い文面に目を通してみると、そこには、「私は博士課程 3 年目の A という者です。先生が京大に来られると聞きました。これからお世話になりますので、どうぞよろしくお願い致します」とあった。最初は「なんのことだろうか?」と理解できなかったが、すぐ「そういえば前から部長は大学に出たいと言っていたなあ〜」と思いピンと来た。京大教授に決まったのではないかと思った。ただ、そばにいた同僚の室長や既に帰宅していた秘書さんにも聞いてみたが、何も知らないという。翌日、所長室から部長が帰国したらすぐ来るようにと伝えてほしい旨の連絡を受けた。やっぱりそうかと思った。

数日後、部長が帰国した。私は、真っ先にファックスのことを尋ねた。部長は「誰にも言っていなかった。君にも黙っていて申し訳なかった。10 月に京大教授として赴任することになった。」との返答。「やっぱり」が現実になった。短いやりとりの後、部長は所長室に出向いて行き、しばらく戻って来なかった。私は部長の大学への転出を祝う気持ちとウイルス部はこのあとどうなるのだろうという複雑な気持ちだった。部内の人たちには部長自らが話すことだと思い、私のところで情報を止めていたので部内に混乱はなかった。夜になり私は部長に呼ばれた。そこで、上層部とのやりとりが壮絶なものであったことを聞かされた。当時名誉総長だった杉村隆先生(1926～

2020, 1978 年文化勲章)が、とある会合で同席した京大の方から聞いて寝耳に水で驚いたようだ。まずは、そのことへの謝罪要求から始まり、最後には京大行きを断念するようにとの要求があったそうだ。部長がその要求に応じなかったところ、「赴任しても一切の研究費がとれないようにしてやる」ともいわれたそうだ。それでも部長が譲らなかったところ、「ウイルス部の全職員を整理してから出て行け」といわれたそうだ。今なら明らかに恫喝のパワハラといえるだろう。しかし、当時はそれを諫める者もおらず部長レベルに対するパワハラ事件も起こっていたので、自分にふりかかってくる前に転出したかった部長の強い思いを私は理解できた。ただ、上層部にしてみれば、がんセンターの看板にまでしたウイルス部のトップが何の相談もなく突然いなくなってしまうことへの強い怒りがあるのも当然だった。そのため私自身が大学に転出するときには、これとは違うやり方にしなければいけないと思うようになった。

そのあとでも部長と上層部とのやりとりが続いたが、結局、部長は京大の辞令を受け取ったあと、客員研究員として半年間ウイルス部に留まり部内の人員整理をすることで決着した。そして、10 月からは、暫定的に私がウイルス部をまとめて運営していくことになった。そして、ウイルス部の職員の異動が次々に決まっていっていった。H 室長が助教授として京大に部長とともに赴任し、A 室長は辞職して米国に留学することが決まった。医師免許のある研究員たちは母校に戻り、医師免許のない研究員たちは京大に移籍することとなった。私は、今後売れる可能性が高いと判断されたようで、私の研究グループの 4 名(私以外は医師免許あり)はそのまま残留することになった。こうして 1997 年 3 月下旬、HCV 研究の花形で勢いも良かったウイルス部は、それまでの 1/4 程度の小さな所帯になるが、このあとも存続することになった。

1997 年 4 月、私は厚生省のがん克服戦略研究事業の主任研究者を京大に転出した下遠野先生に代わって務めることになる。そして、潤沢な研究費をいただくこととなる。5 名の分担研究者の一人に下遠野先生を入れた研究計画書を提出したところ、やはりがんセンターの上層部から待ったがかかり分担研究者は 4 名となった。研究費は 3 年間継続される予定だったことから、その間に私も大学に転出したいと思い、良好な関係だった研究所長(1999 年から総長)や下遠野先生に推薦をお願いして公募されていたいくつかの大学へ応募するようになる。しかし、

HCV の分野ではおのずと医学系への応募になるために、薬学部出身者の私は、研究業績では上回っていても医学部出身者には後塵を拝してしまい思うようにいかない日々が続いていた。

そんなある日、前出の池田氏が出勤したての私のところに興奮気味にやって来た。予想外の実験結果が出たのでみてほしいのだという。彼は、学位論文が早期に出来上がったことから、上述したヒト肝由来の PH5CH8 細胞を用いて HCV の増殖レベルをさらに上げることを試みていた。さまざまな化合物やタンパク質を細胞に添加してそれらの効果を調べていたが、残念ながら効果なしばかりの状態が続いていた。ところが、今回ウシラクトフェリンを添加すると HCV がまったく増殖しなくなってしまったのだという。彼は、ラクトフェリンが HCV を引き連れて細胞内に入っていけば、効率よく HCV の増殖が始まるという仮説を立てていた、しかし、結果は真逆であった。そのあと、もう一度文献調査を行ってみるとラクトフェリンが DNA ウイルスであるヘルペスウイルスやサイトメガロウイルスなどの細胞内侵入を阻止するという最新の論文が見つかった。他の研究者が既に気づいていたのは残念だったが、ラクトフェリンの臨床応用が可能なのではないかと考え、私たちは HCV に対するラクトフェリンの作用機序を解析することにした。

ラクトフェリンは、母乳、特に初乳に豊富に含まれる 80kDa ほどの糖タンパク質で、殺菌作用があることから細菌感染に対する防御物質として知られていた。また、ラクトフェリンは鉄のトランスポーターファミリーの代表であるトランスフェリンによく似た構造をしており、アミノ酸レベルでも約 60%の相同性がある。池田氏が中心となって行った解析の結果、ラクトフェリンが HCV のエンベロープタンパク質に結合して細胞表面の HCV 受容体(当時は未同定)への HCV の結合を阻止することが明らかになった。ヒトラクトフェリンもウシラクトフェリンと同等の活性を示した。1998 年春から夏にかけて、この研究成果を学会や論文で発表した。全国紙である Y 新聞夕刊の一面に掲載されたときには、さすがに私たちも驚いた。そのあと、いくつかの雑誌にも特集として取り上げられたりした。M 乳業がラクトフェリン入りヨーグルトを新聞のコピーをつけて宣伝していることを聞いたときには、その反響の大きさに驚くとともに、国立の研究所が発する情報には大きな責任もともなうということを実感した。

そんな状況下、ラクトフェリンの臨床応用への機

運が高まり、池田氏の母校の横浜市立大学医学部(田中克明先生)での臨床試験が計画された。ラクトフェリンの投与方法としては、本来であれば静脈内投与が望ましいが、アナフィラキシーを起こさないヒトラクトフェリンを十分量確保することはできないことから、既に食品として実用化されていたウシラクトフェリンを経口投与(1.8~3.6 g/日)で使うことになった。経口投与した場合の血中移行は不明だったが、不思議なことに母親由来のラクトフェリンが乳児の尿中から無傷の形で検出されるという論文や消化されにくいという論文があったこともあり経口による投与が採用された。

1999年4月、C型慢性肝炎患者11症例での臨床試験(ラクトフェリンを8週間投与)が終了した。その結果、副作用もなく治療開始前に低ウイルス量($<10^5$ /ml)だった4症例中3症例では血中のHCV量が有意に低下し肝機能の改善が認められた。ただ、高ウイルス量($>10^5$ /ml)の7症例では無効であった。また別の臨床試験ではインターフェロンとラクトフェリンとの併用により治療効果が高まることも示された。これらの結果を受けて、国立がんセンター中央病院(岡田周市先生)も加わり2施設で第2相に相当する臨床試験(56症例)をラクトフェリンの投与量を最大7.2g/日に増やして開始した。並行して全国7施設での第3相の臨床試験を2001年から始めることを計画した。しかし、あるできごとにより途中で頓挫してしまうことになるのは当時だれも思っていなかった。2001年以降のことなので、この詳細については、次の機会があれば述べることにする。

少し時間を戻そう。1998年4月、横浜市立大学医学部から野崎昭人氏(現、横浜市立大学准教授)と群馬大学医学部から長沼篤氏(現、高崎総合医療センター診療部長)がリサーチレジデントとして私の研究グループに加わった。両者とも医学博士を目指す若き消化器内科医であった。野崎氏は、ラクトフェリンのどの部分がHCVのエンベロープタンパク質のどこに結合するかを明らかにするプロジェクト、長沼氏は、HCVのコアタンパク質が細胞機能にどのような影響を与えるかを明らかにするプロジェクトに取り組むことになる。ただ、ふたりとも基礎研究の経験がなかったことから、まずは基礎的な実験技術を習得してもらうことにした。大学の先輩にあたる池田氏が野崎氏を、そして私が長沼氏を担当した。ほどなくして、ふたりとも基本的な実験操作ができるようになったので、本実験がスタートした。しかし、実験では予想していなかった結果になったり思わぬ失

敗もあつたりして、ふたりは次第にがつくりしたような暗い表情みせるようになった。彼らは初めて厚い壁にぶち当たったような感じで明日にでも母校に帰ると言い出すのではないかと私は心配になった。そのため折にふれ「答えのわからない実験では試行錯誤を繰り返しながらやっていくものなので一喜一憂するものではない」ということを自分の体験談も交えて彼らに話すようにした。そんなあぶない時期もあったのだが、そのあと彼らは粘り強く実験に取り組み次第に研究成果を手にするようになり壁を乗り越えていった。他の3名の研究員は、順調にそれぞれの研究を進展させていた。小さな所帯だが順風満帆といえた私たちに、ほどなくして再び心揺さぶられる事態が待ち受けていた。

1998年10月、新しいウイルス部長としてS氏が数名の部下を引き連れて赴任した。旧帝大教授のS氏は、糖鎖研究で活躍していたが、ウイルスには無縁な方であった。のちに知ったことだが、杉村隆名誉総長が若かりし頃の片腕的存在だったS氏を研究所長が直々出向いて口説き落としたそうである。ウイルス部は部長室を挟んで2つの大きな実験室に分かれていたので、1つは部長グループでの糖鎖研究に、もう1つはHCV研究に充てることになった。研究費や人員配置についてもS部長と折り合いが付き、ほぼ独立的にHCV研究を進めることができそうだと安堵した。ところが、S部長の出勤時間が徐々に遅くなり1ヶ月もしないうちに姿が見えるのは夕方になっていた。そのころから自身の部下たちに対する罵詈雑言が部長室から壁越しに聞こえてくるようになり声も次第に大きくなっていった。今でいうパワハラにあたり、それが次第に激しくなっていた。私たちのグループにも被害が及ぶようであれば、これは闘わなければいけないと私は戦々恐々としていた。そんなある日の夜、部長室にいつて用事を済ませた私に「君がただの室長ではないことは聞いているよ。もしやりあつたら、話がすぐに広まって君も大学へはいけなくなるのだからな。」と部長に釘を刺された。部長もたぶん研究所長から釘を刺されているのだらうと察知した。このとき、3つの大学の医学部教授選に応募していたので、ここはじっと我慢の子にならざるを得なかった。

1999年3月末、ラクトフェリンの研究で大きな成果を出した池田氏が医学博士を取得し予定どおり4

年の研究期間を終え、基礎研究に未練を残しながらも横浜市立大学医学部の第三内科助手として臨床現場に戻っていった。短期間にたぐいまれな研究力を身につけた彼とは HCV 研究を一緒に続けていきなかったが、こればかりは致し方ないことであった。相変わらず S 部長のパワハラはすさまじく、そばで見聞きしていてもいたたまれない感じだった。そして、研究室内では冷凍庫などの電源が抜かれるような事件も起こるようになり不穏な気配もあった。あるとき、一番の被害者だった B 室長に「ここまでやられて、本当に大丈夫なのですか？」と尋ねてみた。そうすると「S 先生は以前からこんな感じなのですよ。躁鬱病がひどくて薬も使っているのですけどねえ〜。」という返答だった。そういえば、ファックスで送られてきたそれらしき処方箋をみた記憶があったし、「とても機嫌が良いときもあるなあ〜」と合点がいった。

1999 年 4 月上旬、応募していた岡山大学医学部からセミナーの依頼があった。その前にセミナーをした応募先には決まらなかったのも、今度こそはという意気込みのもと 4 月下旬、セミナーのため岡山大学に出向き、研究が進展していることや将来的な展望についてアピールした。しばらくして最終候補の 3 名に残ったことを知った。3 名とも医学部出身者ではなかったことから、今回は少し脈があるのではと期待しながら過ごしていた。

6 月中旬に開催される国際集会での発表のため 3 日後に渡米を控えていた日の午後、P3 実験室にいたところ電話が鳴った。普段は出ないことにしていたが、このときは何か急ぎのことなのだろうと思い受話器をとった。それは教室の秘書さんからだった。「岡山大学の先生から電話があり取り次いでほしいということなので、電話しましたけど良かったでしょうか？」と秘書さんは少しためらいがちにいう。おそらく教授選のことだろうと思い「取り次いでください」と答えた。まもなく回線が切り替わり「もしもし、加藤先生ですか」「そうですけど」「私、岡山大学の生理の M ですが、先生、明日か明後日岡山に来ることでできませんでしょうか」という。「どういうことですか？」と聞き返すと「実は、内科の T 教授が先生にお会いしたいということなので、私が先生のご意向を伺うということでお電話させてもらいました。先生もご存知のように対抗馬の阪大の N 先生が上司の教授と一緒にあちこちの教授に挨拶まわりをされていて、このままだと来週月曜日の教授選では先生には 1 票も入らないような感じです。T 教授に会ってもらえ

ば、14 票はいけると思うのですが…」と M 教授はいう。候補者本人が挨拶まわりをするなんて、これが、うわさに聞く医学部の教授選？ はたまた派閥争いなのかと頭をよぎった。少し間があいたのち、「ありがとうございます。でもそれは、ちょっと無理だと思います。実は、3 日後に渡米する予定なのです」と答えた。「そうですか〜……」としばし沈黙ののち、「それでは、顔写真がついた何かアピールできる物ありませんでしょうか？」と M 教授がいう。「そうですねえ〜。最近だとラクトフェリンの研究についての雑誌のインタビュー記事がありますけど、どうでしょうか」と返答。「それ、ファックスですぐ送ってもらえませんか」「わかりました」「ではお願いします」とのやりとりで M 教授からの電話は切れた。私は実験もそこそこにして 7 階の研究室に戻り、数枚の記事をファックスで M 教授に送った。そのあと京大の下遠野先生に電話を入れ事情を話すと「わかった。なんとかするよ」ということだった。あとで知ったことだが、同じく渡米を控えていたにもかかわらず下遠野先生は、急遽岡山大学の知り合いの教授を訪ねてくれたそう。そのとき、先方の教授からは「来るのがほんと遅すぎるのだよ」といわれてしまったそう。

3 日後、私は予定どおりワシントンで開催される HCV の国際会議に同僚の研究員 2 名とともに参加した。国際会議も順調に進み時差ボケも薄らいできた日の真夜中に不意の電話で起こされた。S 部長の大声が飛び込んできた。「加藤さん、岡山決まったよ」「えーっ、本当ですか」「そうだよ加藤さん、私が代わりに受諾しておいたよ」「ありがとうございます」との短いやりとりで電話は切れた。私はすっかり目が醒めてしまった。すぐ目黒の留守宅に来ていた母に電話をして岡山大学に決まったことを伝えた。中学 2 年の娘も電話にでたので「急だけど今度、岡山大学に転勤することになったよ」といったら、「岡山は広島より向こうだよ」と娘はいう。「違うよ。大阪と広島の間だよ」というやりとりで、家族もびっくりという感じだった。あとになって知ったが、T 教授や M 教授のおかげで 1 回目の投票で過半数を少し上回ったということだった。私が定年退職までにこのあと何十回と教授選で投票したことを振り返って今思うことは、教授選がそのときどきの執行部や派閥の事情が複雑に絡みあっている結果になることが多く、応募者の実力というより時の運のほうが大きかったように思う。詳しい事情は書けないが、私のケースもそのうちのひとつだったようだ。ただ、現在は、多くの

国立大学で教授選のあり方も変わってきている。教授会での投票結果は参考として扱われるだけで最終的に決めるのは学長になっている場合が多く、「2位でも OK」というケースをよく耳にするようになってきている。話が逸れたので、元に戻そう。

私は帰国後、慌ただしく岡山行きの準備を進めることになる。リサーチレジデントの野崎氏と長沼氏は知らせを聞いた当初は大変困惑したそう。二人はウイルス部にきて1年ほどでまだ日も浅かったが、ともに同じイニシャルNAで仲も良かったことから話合ったそう。そして、彼らは、それぞれの医局に戻るのではなくリサーチレジデントとして私についていくことにしたということだった。こうしてNAコンビも岡山大に移籍することになり、私は心強くもあり嬉しくもあった。私の研究グループの研究員は1名が某国立研究所に室長として移籍し、もう1名は当面ウイルス部に残ることとなった。

8月1日、岡山大学医学部に出向いて辞令を受け取った。そのあと担当する分子細胞医学研究施設 病態分子生物学部門の教室を初めて訪れた。この研究施設は3階建てで外壁は茶系の重厚そうなタイルで覆われていた。のちに知ったが、ミュンヘン大学にあった建物のレプリカとして80数年前に建てられ、外壁には旧首相官邸と同じタイルが使われているということだった。正面の大きな重い扉をあけると、2階につながる幅広の重厚な石階段に圧倒された。階段の脇に別の扉があり、その上には病態分子生物学部門の看板がある。でも中はみえない。扉を開けてみると「えーっ。これは……。」と声にならない驚きがあった。目に入った長い廊下がなんとも薄暗く、恐ろしく高い天井付近には剥き出しの配管が何本も通っている。廊下の左右に部屋があるようだ。廊下を少し進むとドアが開いている薄暗い部屋があり、そこに白衣の女性がいたので声をかけた。「今日辞令が出た加藤ですが」と、「お待ちしておりました」との返事があり教室の秘書さんだった。そのあと秘書さんに教授室や実験室などに案内してもらった。それにしてもどの部屋も古くて薄暗い。研究室というより廃墟に近いのではないかという印象だった。実験室にちょうどヒジャブを巻いた留学生がいたので、「培養室はあるの？」と尋ねたら「奥にあります」という。彼女にその部屋まで案内してもらおうと、確かにCO₂インキュベーターはあるが、天井や壁には蜘蛛の巣が張っている。「ここでやっているの？」と聞くと「よくカビが生えます」との返答。私は哑然となる。その他の部屋も埃まみれでまるで倉庫のよう

だ。近くには大きな電子顕微鏡が「で〜ん」と中央に置かれている部屋もあった。とんでもないところに赴任してしまったのだ。私は一気に憂鬱な気分になった。しかし、もう引き返すことはできないのだと覚悟するしかない。「こうなったら、とにかく研究室のリフォームから始めるぞ」という思いも次第に湧き上がってきていた。他の職員は意図的なのか不在で会えずじまい。何か将来を暗示しているようでもあったが、時間の余裕もなく午後帰京した。

岡山大学とがんセンターの計らいで1ヶ月間ウイルス部に留まることが許された。そのため研究室や家の引越しに余裕ができ、高校2年の息子の転校受験も済ませることができた。PH5CH細胞を提供してくれた病理部の広橋説雄部長が4月から研究所長に就任していたこともあり、広橋所長が私の講演と祝賀会を主催してくれた。こうして8月末、子供たちを乗せた愛車で東京を離れ、箱根、琵琶湖と旅して岡山に到着、以後20年以上にわたり岡山大で活動することになる。

今回は、HCVを制御するという目標に向かって精魂をふり絞りながら粘り強く走り続けた90年代後半の日々を、新たな仲間達との出会いや予期せぬできごとに翻弄されたことなどをまじえての物語となった。目標の達成はまだ先というところで国立がんセンターをあとにして岡山大学へと研究環境を変えることになった。ところが、これまた難渋する船出となっていくのである。次の機会があれば岡山大学編を書いてみたいと思っている。

《追記》

S部長は、私が岡山大学に赴任した以降も糖鎖研究を続けていたが、2001年初夏、部長室の金庫に長年保管されていた毒物が散布される事件が起こり週刊誌にもとりあげられてしまう。犯人は不明だったが、しばらくしてS部長は都内の私立薬科大学に転出し、副所長になることはなかった。そのあとネーチャー誌にもウイルス部長の公募が掲載され、2002年、ヒトパピローマウイルスの研究で活躍していた清野透氏が部長として赴任した。2010年の国立がんセンターの法人化に伴う組織の大幅な改編を経て、ウイルス部は2012年度まででその役目を終え現在は存在していない。

注1: 培養細胞をシャーレに入れて増殖させてから、ウイルスがいると思われる液体を上から垂らすこと

注2: 伝統的なシングルセルクローニングでは、ま

ずマイクロプレートの各ウエルの10~30%にだけ1個の細胞が播種されるような濃度に細胞を希釈する。希釈した細胞液をそれぞれのウエルに播種して1~2週間ほど培養する(限界希釈法と呼ばれている)。そのあと顕微鏡でコロニー(単一細胞由来の細胞塊)を探しながら、コロニーが1つしかないウエルを選択してさらに培養増殖させる。MT-2細胞は浮遊した細胞塊を作るのが特徴。

同窓会 HP:2025 年 4 月 25 日公開