

第5回 学位論文から駒



今回は研究の話です。ちょっとウザイかも。

基礎配属で研究の面白さを垣間見、
ポリクリで臨床現場をのぞき見、
そして、同級生との輪読会で「症例謎解き」と、
なかなか充実した学部生活を送りました。

もともと、平日のアフターファイブと日曜日と夏休みは、
育児とチョコとハイキング・遊園地巡りにどっぷりでした。

卒業後は迷わず大学院（生化学講座）に進み、
肝臓病の研究に取り組みました。
同時に、大学病院の消化器内科の肝臓グループで
新米医師としての修業も始まりました。

基礎配属に引き続き、大学院でもM先生の指導を受けました。
加えて、大学病院のオーベン（指導医）もM先生でした。

こうして、
「病棟にいても研究が気になり、研究室にいても患者さんが気になる」
という、「研究医」生活に突入しました。

当時、大学病院に救急搬送される致死性の肝疾患の筆頭は劇症肝炎で、
大学院の指導教授が指定した研究テーマは、劇症肝炎の発症機序の解明でした。

ここで、M先生登場。

「Lancetに、グラム陽性菌の死菌とグラム陰性菌成分のリポポリサッカライド（LPS）を
使ったマウスの劇症肝炎モデルが報告されてるでえ！」、と一言。

そこで、この論文を参考にまずやったのが、
細菌学教室に出向いてのグラム陽性菌 *Corynebacterium parvum*
(その後、改名して *Propionibacterium acnes*) の培養です。

数年分の研究を賄うだけの単一ロットを大量に作りました。
この菌、名前の中の「アクネ」から連想されるように、
ニキビの周辺にいる細菌で病原性はほとんどありません。

LPSは市販品を手に入れました。
材料は揃いました。さあ再現実験開始です。
マウスの腹腔内に *P. acnes* 死菌を注射し、1週間後にごく微量のLPSを静脈注射すると、
ほとんどのマウスはショックに陥り、
ショックを免れたマウスは劇症肝炎になりました。

デ ケ タ!

1985年の学位論文ではこのモデルを使って、

- ①マウスに *P. acnes* を投与すると肝臓に多数の肉芽腫ができ、
LPSを追加すると劇症肝炎になること、
- ②LPSに反応しない系統のマウスでは、*P. acnes* の投与で正常に肝臓に肉芽腫ができるが、
LPSを追加しても劇症肝炎に陥らないこと、
- ③肝臓に定在するマクロファージであるクッパー細胞はLPSと共に培養すると
tumor necrosis factor (TNF) という炎症を引き起こすサイトカインを作ること、
- ④ *P. acnes* を投与したマウスに、LPSの代わりにTNFを注射すると、
LPSで引き起こされるのとよく似た病態が進展すること、

などを明らかにしました。



これらのことから、TNFがこの肝障害の本体らしいことが推定できました。

しかし、LPSがどの経路を活性化してTNF産生に至るのか、
あるいは、どのような仕組みで *P. acnes* 死菌が肝臓の肉芽腫形成や
LPSに対する感受性亢進をもたらすのかなど、
大きな謎が残されたままでした。
残念ながら、これらの課題の謎解きは米国留学のため一旦保留となりました。

2年後に帰国し、母校の生化学教室の助手になってから
この研究を再開しました。

同じモデルマウスを使ってショックの研究をしている
兵庫医大の岡村春樹先生が、
このモデルマウスの肝臓から、
インターフェロンガンマ (IFN- γ) の産生を促す新しいサイトカイン、
IGIF (IFN- γ -inducing factor) を同定したと聞きました。

そこで岡村先生にお会いし、
IGIFがこの劇症肝炎に関与するのか知りたい
と申し出たところ、
共同研究の快諾をいただきました。

その中で、LPS刺激を受けるとクッパー細胞がIGIFを分泌し、
さらに、*P. acnes*を投与したマウスに
IGIFの中和抗体を前もって投与しておく、
LPSによる劇症肝炎が回避されることが分かりました。

これらの実験結果を加えた1995年の論文で
IGIFは産声を上げました。

その後、IGIFが間接的にTNFを誘導することが分かり、
学位論文が残した課題の一つが解けました。

しばらくすると、兵庫医大の研究グループだけでなく、
他のいろいろな研究機関からも、
IGIFにはIFN- γ 誘導活性にとどまらず、他にも多彩な生理活性がある
との報告が相次ぎ、
これを受けてIGIFは18番目のインターロイキン
(免疫細胞間の情報交換を担うサイトカイン)、
IL-18に昇格したのです。

これを契機に、私は大阪市大を飛び出して
兵庫医大の「マルチな顔を持つIL-18の素性を知り隊」の一員になり、
ドキドキワクワクの研究生活を満喫したのでした。

岡村先生ありがとうございました。
そして、M先生ありがとうございました。

このIL-18をめぐる狂騒曲は、またの機会に。

