

REMINISCENCES

ガストリン研究と私

— そのおもてばなし —

兵庫医科大学 第2外科

山村 武平

“夢みて行い考えて祈る” —これはうちのオヤジ（阪大内科教授、山村雄一）の自作の座右銘である。実は本当のオヤジは同じ阪大内科出身だが、名を三平といい雄一さんのような偉いお人ではない。しかしよく「先生のお父さんはかの有名な…」と聞かれるので、時と場合によっては「そうや、そうや」と答えている。さて、このオヤジさん、流石にいいことを言っていると思うので以下に記する。

『医師になろうと思って医学部に入り、一生を医学の研究者として過ごすことになった者にとって、“夢みて行い考えて祈る”は自作の座右銘である。人は夢みる思いで一生の重大事を決定することが多い。妻子の困ることが目に見えているのに、この道を歩もうと定めるのもこのたぐいが多い。この場合、大発見をして世界を驚かせようとか、その領域の権威者になろうという動機よりも、化学薬品や動物の尿の匂いのするうす汚い研究室に心をひかれて、ついふらふらと飛び込んでしまう。夢みる思いが研究への道の最大の動機となっている。だがここで慎重に考え込んでいると、機を逸して駄目になる。夢みた後は行動することである。研究室に入っても、机に向かって先人の輝かしい仕事を読み、感嘆ばかりしては研究にならない。まず行い、働くことである。夢を現実にする試みを行うことである。考えることの大切なことは、その次にあらわれる。自分が興味を持つことには、他人もまた関心を持っている。すぐれた先

輩はなおさらのことである。自分の仕事に真に独創性や信頼性があるのか、オリジナルな真実であるのか、ここでじっくりと考えてみることである。だが、タッチの差で他の研究者によって抜かれていることがある。クールに考えてみると、全くつまらない仕事であることがわかることもある。苦心して行った研究が評価されるかどうかは祈るより仕方がない。研究には「運」があるといわれるのは、この故である。この座右銘で大切なことは、この順序を変えてはならないことである。祈ることから始めると科学にならないおそれがあるし、行うことから始めると現実に流され、考えることから始めると、遂に行動しないおそれがある。これは自戒の座銘である』

ガストリンの研究を始めた頃のことを考えると、正に夢みるような思いであった。胃のホルモンであるガストリンさえ測定できるようになったら、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの診断はもちろん、治療面でもかなりの部分がたちまち解決できるのではなかろうか？と思い込んでいたのである。特にその頃は、かの医学部紛争の火の手が最も激しく燃え上がっていた時であり、医局講座制を初めとして、大学教育、研究のあり方が根源から問いなおされていた時期であった。この頃の、悲しくもおもしろいうら話をこの場で書くと差しさわりのないとも限らず、それはまだ10年は早いと思うので、今回は表面的なことのみに記述することを許して戴きたい。それはともかく、大学院生であつ

た私はその自覚のもとに“自分で選んだテーマを自分で成し遂げるのだ”という夢だけは強かった。幸いなことに、同じ考えを持った2人の大学院生がいた。内科の大倉と生化学の北村であった。大倉は理論的に秀でるばかりでなく非常に実行力に富んだ行動派でもあり、我々のリーダー格であった。北村は常に核心をついた発想をする鋭い頭脳と薬学部出身の身についた実験技術を持ち、その意味では我々の教師であった。その点、私はというと……気力と体力を奮い起こして、なんとか2人についていったのである。

その頃のホルモンの測定は、アイソトープを用いる微量定量法であるラジオイムノアッセイ (RIA) は未だ2~3のホルモンに利用されているだけで、その方面の文献も少なかった。そのようなこともあって、我々はまず生物学的検定法 (バイオアッセイ) から始めた。ラットの胃灌流法により胃酸を微小電極で測定し、その分泌胃酸量からガストリン量を逆に検定する方法である。しかしこの方法ではZES症候群のような高ガストリン血液の血液しか測定は不可能であり、さらに感度を上げるためにマウスの胃灌流も行った。それでも測定感度はng (ナノグラム: 10^{-9} g) 以下にはならず、正常人のオーダーのpg (ピコグラム: 10^{-12} g) には残念ながら使用できなかった。そこで我々は微量定量の可能なRIAをなんとか成功させようと話し合った。RIAとは何か? から始まってアイソトープの扱い方、ラベリングの方法、抗体の作り方、インキュベーションの時間、温度などの条件、分離の方法など、どれも初めてのことばかり。その一つ一つの段階でいろいろと苦勞をした。

まずラベリング。この時には非常に強いアイソトープを扱う。ガストリンに放射性ヨードをくっつける操作であるが、今のようにピペッターがなかったため、ガラス管のマイクロピペットで吸い口の方に細長いゴム管をつけ、これを介して吸い、このミリキュリー単位の強いアイソトープを口の

中まで吸い込まないように充分に注意したが、これを初めてシンチレーションカウンターに入れて測定した時“カチ・カチ・カチ”という普通の放射能のカウント音でなく“キーン”というものすごい音を聞いて、その放射能の強さが改めてわかり、思わずゾッと身震いをしたこともあった。

抗体作りがまた非常に面倒である。ガストリンそのものを注射しても、その抗体は出来難い。これを牛血清アルブミンに結合させ、アジュバントと共にエマルジョン化して、モルモットの足蹠、背中、腹部などできるだけ多数の部位に皮内注射を数週間の間隔で行う。アジュバントは結核菌の成分であるためか、モルモットの皮膚はかわいそうに至るところで潰瘍・癬痕化して見るも哀れな姿となる。5~6回の免疫注射の後、試験的に心穿刺をして血液をとり、抗体ができたかどうか検定をする。抗体ができていれば、どのくらいの稀釈で抗原抗体反応が最大かを知るために何系列かのテストを繰り返す。これにまた手間がかかる。

インキュベーションにしても、用いるバッファーのイオン強度、pH、インキュベーション時間、温度などいろいろ工夫して、最もよい条件を選ぶ。また抗体と結合した、いわゆるBoundと結合していないFreeを分離する方法にも、二抗体法、チャコール法、レジン法、カラム法などなど多数の方法があり、いろいろと試みた。さらに、放射活性の測定は今のようなオートシステムでなかったため、1本1本測定をし、その数値を手で写し書き、それぞれの(B)/(F)を計算するといった具合であった。例えば300本のアッセイでも1本測定するのに1分、記録して次のチューブを入れ換えるのに30秒としても1.5分 \times 300=450分、即ち7時間30分かかるわけで、我々が多い時には1,000本程一気にアッセイしたこともよくあったので、全く徹夜で仕事をしたこともしばしばあった。

今ではいわゆるキット類が多数売られており、

ラベルした抗体は用意しており、抗体も適当な濃度であり、また標準曲線用のホルモンも基準品があり、バッファーもできていて、おまけにピペッターがあり簡単にアッセイできる。さらに測定は自動的に機械がしてくれ、計算はコンピューターでできる。こんな楽な測定はない。ということで、多数の研究者がいとも簡単そうにRIAを利用している。しかし、当時の苦労が身にしみていない彼らのうちには、ピペッターに血清を吸い込んでいても知らぬ顔、シンチレーションカウンター内を汚染して、他の研究者の仕事を3カ月以上もストップさせても謝罪一つしない奴もいるようだ。本当に情けないことである。

実験面での苦労の他にも苦労はあった。大学院は医局と切り離れた存在であると主張していたものの、全く完全に切れるわけでもなかった。いわゆる無医村への出張はついに拒みきれず、引原ダムの診療所へ1カ月行くことになった。しかし、他の仲間達に1カ月の長きにわたり仕事上の負担をかけるのは、どうしてもいやであった。ちょうど天の助けか、その診療所では患者の来る時間が、1日2便のバスの時、即ち朝の10時と12時頃だけであった。そこで、その1カ月の毎日のスケジュールは次のようにした。朝6時半に神戸の自宅出発、車をとばして姫路を越え夢前川沿いに山崎町を経て約3時間で引原ダムへ駆けつけ、そこで12時過ぎまで診療、すぐその足で引き返し、4時頃から何食わぬ顔で夜12時、1時頃まで実験。翌朝早くまた引原に向かう。このような毎日を繰り返したところ、ついに最後の数日には原因不明の発熱をきたし、ダウン寸前となった。

3人が三様に力一杯頑張った成果が約1年半で実り、日本ではじめてガストリンのRIAに成功したのは昭和45年秋のことであった。RIA研究会、内分泌学会、消化器病学会に次々と発表する間にかなりの反響を呼び、翌年5月15日の朝日新聞にセンセーショナルに幾分誇張して書きたてられ、

苦笑いをした覚えがある。以下はその記事である。

〔神戸〕ホルモン研究に成果、 神戸大医学部大学院生3人、講座制の壁越え

神戸大学医学部で3人の大学院生が胃液の分泌に関係のあるホルモンの一種「ガストリン」の免疫学的な測定にわが国で初めて成功した。専攻の違うこの3人が講座制の壁を乗り越えて、共同研究を続け、めざましい業績をあげた。教授をピラミッドの頂点とする医局、講座制は大学紛争の原因となったが紛争後も根強く残り医学部のガンとさえいわれているだけに、この若いグループの新しい研究方式は注目を集めている。チームを組んだのは大倉久直さん（内科）山村武平さん（外科）北村豊宏さん（生化学）の3人。いずれも29歳の大学院4年生。ガストリンは4年前、イギリスの生理学者グレゴリー博士が豚の胃と十二指腸から初めて抽出。胃がんや胃かいような原因がはっきりしない消化器系の病気の関係物質ではないか、と生理学者や生化学者がいっせいに注目、研究を始めた。しかし人間の血液の中からガストリンを検出する免疫学的な測定法は世界で成功例がなかった。2年前の5月、まず大倉さんと山村さんが「血液中のガストリンの測定に成功すれば、胃がんや胃かいような消化器系の病気の診断と治療に大いに役立つ」と考えて研究を思いついた。しかし大倉さんは内科、山村さんは外科。ホルモンの研究にはどうしても生化学に詳しい人が欲しかった。そこで生化学専攻の北村さんに頼んで研究に加わってもらった。医局、講座制のワクを破った大学院生の共同研究は同大では初めての試みだったが、須田勇医学部長は3人を積極的にバックアップ、教授会も3人に共同研究館の一室と年間5,000,000円の研究費を使うことを認めた。こうして1年5カ月後の去年10月、3人はわが国で初めて血液中のガストリンを免疫学的に測定することに成功した。ガストリンで免疫したモルモットの血清を一定量採り、それとアイソトープ（放射性同位元素）を照射した人間の血清を混ぜて測定する、という方法だった。しかし去年1月、3人が成功する10カ月前にアメリカの内分泌学者バーソンが一足先に成功していたので、わずかな差で世界で2番目となってしまった。それにしても若い大学院生が研究を始めてわずか1年5カ月後に、世界でもトップレベルの業績をあげたことに他大学も注目、札幌医大や東京医科歯科大などから研究員が測定技術と研究法を教

わりにやってくるほど。研究チームを指導してきた同大医学部第二内科の佐古田雅弘講師は「ガストリンの測定にまだ改良の余地はあるだろうが、消化器の研究はこれまで形態学的方法論がとられ、ホルモンなど機能面はなおざりにされていた。その意味で3人の研究は学問的に貴重だ」と評価している。3人はこの成功をもとに、いま、血液中のガストリンの量の違いによって胃潰瘍や胃癌などの消化器病を判別する方法の研究を続けている。

……以下略……

ところが現実はなかなかそう甘くない。人間の体の内部はずっと複雑かつ精巧、神秘的で、ガストリンというホルモン一つが測定できたからといって、そのベールをほんの少しでも脱いでくれない。逆に、セクレチン、VIP、グルカゴン、ソマ

トスタチンなどなどの他の消化管ホルモンの存在をちらつかせて一層我々の目を惑わせる。でも、それだからこそなお一段とそのベールの奥に惹かれ、覗き見ることを夢みるのである。

“夢みて行い考えて祈る”さあ、また明日から新たな夢を求めて行動しよう!! ナーンチャッテ。

以上の文は兵庫医科大学第2外科教室（初代教授：故伊藤信義先生）開講5周年記念誌（昭和54年1月発行）に載せたものである。その後、第二代教授としてJ-pouchで世界的にも有名な宇都宮譲二先生の時代となり、小生も昭和60年頃から大腸肛門外科を手伝うよう仰せつかり、現在に至っている。このJ-pouch手術の進化への努力の時代は、またの機会に改めて総めてみたい。

ラボ空間の最適環境づくりを お手伝いします。

研究用試薬
臨床検査薬
OA機器

研究用総合機器
臨床検査用機器
事務用機器

 尾崎理化株式会社

本社 神奈川県津久井郡津久井町根小屋1888
〒220-0203 電話 042(784)2525 FAX 042(784)2555
E-mail: ozaki@green.ocn.ne.jp
横浜営業所 横浜市緑区いぶき野31-10
〒226-0028 電話 045(988)0531 FAX 045(988)0532
E-mail: ozaki.y@jeans.ocn.ne.jp
多摩営業所 東京都八王子市長沼町200-1-101
〒192-0907 電話 0426(37)2200 FAX 0426(32)7212
E-mail: ozatama@coral.ocn.ne.jp