

離島診療所所長から研究所所長

自治医科大学大学院 教授

自治医科大学附属さいたま医療センター循環器病臨床医学研究所 所長

早田 邦康



1. 離島診療所一人所長

私は自治医科大学医学部を卒業した。ご存知のように自治医大を卒業すると、出身県での僻地勤務などの地域医療への従事が義務づけられている。医師としての初期研修が終わった後の独り立ちした医師としての最初の勤務は離島であった。医師になって3年目の20代の若さで、人口800人ほどの診療所に一人所長として赴任した。勤務の2年間の間、日々十数人のお年寄りの診療を行っていた。今のようインターネットで文献検索ができるわけでもなく、学問的な欲求を満たす唯一の手段は研修病院から取り寄せた文献を読み漁ることであった。本土から離れている島には本土との連絡橋もなく、一日3便の小さな連絡船が唯一の交通手段である。赴任後の島での楽しみは、生ま

れたばかりの子供たちを24時間片時も離れずに世話ができることと、たまに行く素人釣りであった。

こう書いてしまうと、若いのにかわい

そうにと思われるかもしれないが、今になって思うと決してそうではないような気がする。若いうちの体験は非常にインパクトが強い。そして、そこから得たものを自分で完全に消化して、次に生かすことができる。離島勤務は、人生の中で非常に貴重な体験であったと思っている。この期間がその後の私の研究生活にどのような影響を及ぼしたかはわからないが、決して弱くない影響を及ぼしていることは確かである。離島診療所時代の若さゆえの“あせり”や“いらだち”は、研修や研究ができる環境になってからの強い“必死さ”を生み出した。また、人生の役に立ったかどうかは別として、船と並走して泳いで飛び跳ねるイルカの美しい姿に感動し、トビウオの飛行距離の長さに感激し、水平線に沈む夕日のすばらしさに涙したことは未だに鮮明に記憶している。また、毎日住民の方々から頂く透明なイカや大きなアワビは、当時は毎日調理方法に苦労させられたが、今となってはなんと贅沢な食生活だったのだろうと思ひ起こさせる。それよりも、診療とは関係のない生活の中での島の方々との触れ合いは貴重な体験であった。



離島診療所時代、妻と双子の子供たち。島の子供たちと。

2. 研究生生活の始まり

自治医大の義務年限が終了する卒後9年目になると、今後はどのような道を進もうかと考えるようになった。若いうちに何かを経験しておきたいという気持ちが、これまでまったく無縁だった研究という世界を見てみたいと思わせるようになった。たまたま、自治医大附属さいたま医療センター（当時は大宮医療センター）が開院する年に義務年限が明けたために、入職することになった。しかし、開院当初の病院の混乱の中で、未知の領域である研究に足を踏み入れるのは困難を極めた。開院から3年ほど経過し、少し診療業務が落ち着いたころに、研究をしたいという私の希望を耳にされた川上正舒先生（前自治医大附属さいたま医療センター・センター長、現在練馬光が丘病院の院長）とお会いすることができた。川上先生はTumor Necrosis Factor (TNF) の発見者の一人である。というより、現在TNFの臨床応用、すなわちTNFの負の生理活性を阻止すること、に関する最も重要な発見をされた先生である。よって、川上先生は当初TNFをCachectinと名付けられた。いわば、アナキン・スカイウォーカーの暗黒面をいち早く察知し、ジュダイ評議会のメンバーの多くが将来の活躍を期待していたのにもかかわらず、暗黒面（すなわちダース・ベイダー）への対応に関する懸念を持ち続けたマスター・ヨーダのような方である（スターウォーズに興味のない方、申し訳ありません）。

ということで、私の研究生生活は医学部卒業後十数年を経過してから始まった。といっても、目的はただ単純に医学博士という看板が欲しいだけで、科学を追求するなどという高い志はどこにもなかったように覚えている。川上先生から与えられた学位の研究テーマは癌悪液質であった。癌患者は体脂肪の消失による体重減少や免疫・内分泌・電解質異常が発生するが、その病態に関する研究であった。このころから、癌病態治療研究会に参加させていただいたことを覚えている。

研究テーマである悪液質という病態はギリシャ時代から認識されていたことがわかっている（言葉の由来がギリシャ語のKakos = bad と Hexis = condition を組み合わせたもの）。よって、古くから多くの研究者によって研究が行われてきたが、多くの優秀な頭脳によっても、その病態は完全には解き明かされていない。もちろん、学位が欲しいだけの凡人以下の私に解明できるわけではなく、癌の病態の探索に入った森の中で迷子になっていたことを覚えている。何とか学位を取得して、そのご褒美にニューヨーク (NY) の研究所に留学する機会を頂いた。1996年からは、イーストリバーのヘリポート近くのロックフェラー研究所の教員宿舎に住み、マンハッタンライフを楽しんだ。このまま書き進めるとマンハッタンライフの楽しい思い出の記事だけになりそうなので、研究の話に舵を切ることにする。

3. ポリアミンとの出会い

私が最初にポリアミンという名前を知ったのは、そのNYの留学先の研究所である。当初私に与えられたのはポリアミンとはまったく関係のない研究であった。しかし、隣のグループで“ポリアミン”という聞いたことのない名前を連呼しているのを聞きつけて、無理やりそちらの研究に参加させてもらうことにした。

ポリアミンとは、すべての生物の細胞内で、主にアルギニンから合成される物質である。アミノ基が3つ以上結合した直鎖脂肪族炭化水素の総称であり、細胞の増殖・分化・機能に不可欠で、この物質が合成できないと細胞は増殖できず死滅する。代表的なポリアミンはアミノ基が4個のスペルミンと、3個のスペルミジンである。アミノ基が2個のプトレスシンをポリアミンに分類することもあるが、生理活性がスペルミンやスペルミジンとは大きく異なるために、ジアミンと呼んでいる。生理学の教科書を開くと、欄外にポリアミンが記載されている。細胞にとっては、生物にとっ

ての水や空気のような重要な存在であるにも関わらず、その生理活性があまりにも多岐にわたるためか、医学部での授業でポリアミンを取り上げることはほとんどない。

短い研究留学を終えて帰国すると、私には自治医科大学卒業医師の本業である僻地医療が茨城で待っていた。もともと僻地医療は専門(?)であるので、茨城県の田舎(?)での勤務はそれほど苦痛ではなかった。しかし、習慣というのは恐ろしいもので、留学中についてしまった“論文を読む癖”で、患者の診療とは直接関係のないポリアミンの文献を読み続けていた。ポリアミンは先人たちによる膨大な量の研究成果があり、その成果が記載されている論文を読むのに飽きることはなかった。学位を取ったら研究の世界からはすぐに足を洗おうと思っていたが、いつのまにか川上マスター・ヨーダの強いフォースによって研究の道へと導かれたようだ。

日本での研究を再開し始めることができたのは、2002年になってからだと記憶している。もともと外科系短期集中型の性格であるために、大学での臨床の間に昼となく夜となく、土日や祝日・正月も関係なく、今まで疑問に思っていたことを解決するために、研究に打ち込んでいたことを覚えている。最近の医師の働き方改革という点において、これは自己研鑽にあたるので、問題はないと理解していただけたと思う。

4. 癌病態におけるポリアミン

ポリアミンと癌との関係は癌病態治療研究会の会員の多くの方がご存知であると思う。癌患者の血中ではポリアミン濃度が上昇して尿中排泄量が増加しており、血中ポリアミン濃度が高く尿中ポリアミン排泄量が多い癌患者の予後は悪いことが明らかにされている。癌患者の血中ポリアミン濃度の上昇と尿中排泄の増加は、癌細胞内で合成されたポリアミンが血液に移行し、尿中に排泄されるためである。その根拠としては、腫瘍を完全切

除することによって血中ポリアミン濃度が低下して尿中排泄量が減少するものの、癌再発によってポリアミン濃度が再上昇することがあげられる。ポリアミンは細胞増殖因子であり、ポリアミン合成能の高い癌の増殖速度が速いことは容易に理解できる。しかし、癌患者の予後は癌細胞の悪性度、すなわち転移・浸潤の能力の高さによって規定される。

そこで、ポリアミンが悪性度を増強(すなわち癌の進行を促進)している可能性を検討した。細胞内ではポリアミンは細胞膜や遺伝子に結合して存在する。癌患者では血液細胞である白血球のポリアミン濃度が高いが、同時に免疫細胞の抗腫瘍性免疫機能が低下していることが知られている。一方、癌の完全摘出や治療を行うと、ポリアミン濃度が低下するとともに、抗腫瘍性免疫機能も改善することがわかっている。そこで、ポリアミン濃度が免疫細胞内で変化すると、免疫機能にどのような影響が生じるのかを検討した。その結果、ポリアミン濃度が上昇した免疫細胞では、抗腫瘍性免疫機能である lymphokine-activated killer (LAK) 細胞活性が低下することを見いだした。また、虚血は癌細胞の転移を促進するが、虚血に陥った癌細胞が周囲のポリアミンを取り込むことによって、遊走能を獲得することを見いだした。

なお、一連のポリアミンの研究において、培養液にはヒト血清を混じている。これは(仔)ウシ血清に含まれる serum amine oxidase などのポリアミン分解酵素による分解産物(強力な細胞障害活性を有するアルデヒド)の影響を排除するためである。そのため、細胞に及ぼす生理活性は、ポリアミンの直接的な作用であるといえる。

さらに、当初の私の学位のテーマであった癌悪液質に関しても、未練があったので検討した。癌の存在で増加したポリアミンと癌の存在によって誘発されるホルモンや炎症性サイトカインの作用によってβ酸化が生じやすい環境が生じることを見いだした。すなわち、悪液質の主要な病態の一つである脂肪重量の減少にポリアミンの代謝が関

係していることがわかり、癌の病態解明に少しだけ役に立てたような気がした。

5. 食成分としてのポリアミン

ポリアミンはすべての生物が合成する。ということは、生物の細胞や生物に関連する物質から構成される食物にもポリアミンが含まれることになる。スペルミンとスペルミジンは消化管から吸収され、多くの分子がそのまま全身の臓器や組織に分布することがわかっている。また、スペルミン合成酵素欠損症である Snyder-Robinson 症候群では、大半が胎内で死亡するが、いったん生まれると生存することが可能になる。このことなどから、腸管、すなわち食物中のポリアミンや腸内細菌が産生するポリアミンが体内ポリアミンの重要な供給源であることがわかる。

ポリアミンはすべての食物に含まれるが、その濃度は食物により大きく異なる。大豆、キノコ、野菜類、魚介類などの食品にポリアミンが多く含まれていることが日本とフランスの研究者から報告されている。そのうえで、エコロジカルスタディ（疫学調査）を行ったところ、地中海食や日本食などの食習慣ではポリアミン濃度が高い食品を好んで使用することがわかった。興味深いことに、ワインやオリーブオイル、さらにはチーズを好む西欧の国や地域では、ポリアミンの多い食品が好まれていることもわかった。

このころ（2000年ごろ）には、ポリフェノールによる寿命延長効果が花盛りであった。しかし、他人が興味のあることにむしろ背を向けてしまう性格は、ポリフェノールによる寿命延長効果のさまざまな矛盾が気になってしまって、まったく信用する気が起きなかった。常にダークサイドが気になって仕方がなかったのである。このころから、科学雑誌を読むときには、結果を読むより、“なぜ、このような研究をしているのに、通常考えるべきこのような実験系を用いていないのだろうか？ 考察でこのように記載されているが、なぜ

本来は引用すべき論文を引用していないのだろうか！”というダークサイド探しに夢中になるようになった。

しばらくして、抗酸化物質は老化の抑止や生活習慣病の抑制ができないことが多くの科学者により報告された。寿命に及ぼす食成分の研究を開始し始めた当初から、ポリフェノール（イソフラボンやレスベラトロール）などの抗酸化物質と呼ばれる食成分の健康長寿に大きな疑問を感じていた私は、ポリアミン以外には健康長寿食成分はないという妄信的で熱烈なポリアミン愛に目覚めることになった。

6. やって見ないと気が済まない

昔、プラモデルを作るのが好きだった。動力のついたプラモデルは、多くの子供は完成してから動かして遊ぶのが一般的だと思うが、私は動かすために必要な部分が完成したら、すぐに動かして遊ばなければ気が済まず、友達から変なことをする奴だといわれていた。また、高校の数学の超難問のテストで、数学教師によるテスト結果の報告で、「教師生活25年、かつてこのような方法でこの難問を解いた学生を見たことがない。教科書の手引きでは正解ではないが、どのように検討しても間違いを指摘できない。よって、正解にせざるを得ん。」と言われた。すなわち、何かをやりたくなると誰の目も気にならなくなり、自分の考えとやり方で、やって見ないと気が済まない性格なのである。

これまでの多くの先人たちの研究により、ポリアミンは抗炎症・抗酸化作用や放射線などの有害な刺激から遺伝子や細胞を保護する作用、オートファジー誘導作用などの重要な生理活性を有することが数多く報告されている。そして、なにより、地中海沿岸諸国や日本では生活習慣病の発症が少ない。健康長寿食成分はポリアミンに間違いないと考えて研究に着手した。

当時、研究費の獲得も少なかったので、足りな

くになると妻に内緒でためてきた“へそくり”を使って実験を継続した。マウスの寿命の検討する際に、私は以前の実験で動物の毛に対するアレルギーが生じてしまい、動物実験室に入れない体になっていた。そのため、A、B、Cと番号がついたポリアミン濃度の違う餌をマウスに投与する際に、他の職員の手を借りなければ実験ができなかった。動物の飼育を依頼された職員の方は、3種類の餌の違いを知ることもなく、A群のマウスにはAの餌を、B群のマウスにはBの餌を、C群のマウスにはCの餌を投与し続けてくれた。

ほぼ2年間かかった1回目の実験で、高ポリアミン餌で飼育したマウスの寿命が通常濃度や低濃度のポリアミンを含有する餌で飼育したマウスより長いという結果を得た。ポリアミン濃度の調整は合成ポリアミンを使用したので、3種類の餌のポリアミン以外の成分はすべて同じである。さらに、2回目、3回目と検討を行ったが、いずれも高ポリアミン餌のマウスの寿命が延長した。長期間かかった実験結果を2008年暮れに投稿したが、返事があったのが2009年初夏であった。返事は「科学的でないので採用できない」と記載され、何のコメントもなかった。ところが、返事を待っている間に得た組織所見を追加して再投稿したところ、すぐに受理された。雑誌を見ると同じ号にオーストリアのグループによる寿命の短い下位の生物での寿命延長効果が掲載されていたのである。このあたりから科学雑誌のダークサイドを感じるようになった。

同時期に、ポリフェノールであるレスベラトロールによる健康長寿の基礎的背景となった、レスベラトロールがサーチュイン遺伝子を刺激し、サーチュイン遺伝子が寿命を延長するという、すべて『Nature』に掲載されたわかりやすく美しい絵画のようなストーリーがすべて間違い（ねつ造だと言い切っている科学者もいるが……）であったことが議論された。また、フランスのワイン業界が後押しして『Lancet』が掲載した“フレンチパラドックス”も、いい加減な症例の選択による

間違った解析であることが判明した。インパクトファクターというものが有名だが、このような誤りを見抜けず、科学に混乱を生じさせ、多額の資金と労力を無駄遣いさせる原因となった雑誌に関しては、ネガティブ・インパクトファクターという評価も必要なのではないだろうか、と勝手なことを考えている。正直者や真面目な者が必ずいい目にあう“花咲か爺”などの“日本昔話”で育った若い研究者にお願いしたい。西欧で必ず幼児に読み聞かせる“おだんごパン”をぜひ読んでもらいたい。そして、論文を読む際にも、“嘘ではないものの、正直に提示すべきである隠匿された重要な事実”を読み込めるようになっていただきたい。私たち科学者は芸術家ではなく、美しい創造物を作り出すことが仕事ではない。そして、科学的事実とは時として想像とはかけ離れた奇妙な造形となって表れる。

7. もう一つやってみないと気が済まない

マウスの寿命延長効果を確認したので、ついでに発癌抑制の可能性も検討したいと考えるようになった。このような意見を述べた当初、ヨーロッパのポリアミン研究者からは「Are you crazy?」と本気顔で詰め寄られた。しかも、ヨーロッパの栄養関連の有名な雑誌のEditorらからである。なぜならば、これまでに行われてきた極めて多数の研究結果は、ポリアミンが発癌を促進するということを示したものばかりであるからである。しかし、数多く存在する論文のどこをどう読んでも、ヒトのおかれた環境を再現した実験がない。発癌に係る遺伝子異常を持っていない大半のヒトは、ポリアミン濃度の異なる食生活で育ち、少しずつ発癌刺激を受ける。つまり、遺伝子異常や発癌リスクを有さない正常な動物にポリアミン濃度の高い餌を与えて、繰り返し微弱な発癌刺激をした際の発癌結果が報告されていないのである。これまでの経験上、私が考えていることは必ず地球上の誰かが考えている。すなわち、このような実験系を組

んで実験を行ったものの、想像していた期待通りの美しい造形を表してくれなかった。つまり、高ポリアミン餌が発癌を促進しない、もしくは抑制するような結果が得られたからに違いない。そして、そのためにどこの科学雑誌も掲載してくれないからだ、勝手に都合のよい解釈をした。

ポリアミンの摂取量が多い地区、すなわち地中海や日本では乳癌や大腸癌の発生が少ないという事実がある。地中海食に含まれるポリフェノールや抗酸化ビタミンによる生活習慣病予防効果はないことが明らかにされた。また、乳癌や大腸癌に対する予防効果もはっきりしない。ならば、地中海食や日本食に多いポリアミンが加齢や生活習慣と密接にかかわっている大腸癌および乳癌などの発症を抑制するように作用しているのではないかという沸々とした疑問が頭の中にわいてきた。そして、この実験を後押ししてくれたのは、私たちの基礎的な研究成果である“ポリアミン代謝が遺伝子メチル化と密接に関係しており、ポリアミンであるスベルミンが細胞外から供給されることによって遺伝子メチル化に係る酵素 (DNMT) を活性化し、ポリアミン不足や加齢に伴って生じるDNA異常メチル化を制御する”という背景があったからであった。同様に、マウスの実験でもポリアミン摂取によって加齢とともに進行する異常メチル化が抑制されていたからである。ご存知のように、DNA異常メチル化は癌を含む多くの生活習慣病や老化と密接な関係がある。さらに、最近の研究では、生活習慣の改善や環境の変化によりDNA異常メチル化も変化することが報告されている。

マウスをポリアミン濃度の異なる餌で飼育して、毎週発癌刺激を繰り返したところ、大豆の3~4倍ほどのポリアミン濃度を含有する餌で飼育したマウスの大腸癌の発生率が抑制されることを見いだした。興味深いことに、高ポリアミン餌は大腸癌の発生率は低下させたものの、いったん発生した腫瘍の発育を促進させていた。つまり、地中海沿岸地域や日本のような高ポリアミン食を摂

取している地域では大腸癌の発症率が低いという事実と、これまでの多くの検討で明らかにされたポリアミンの癌増殖促進作用が、この動物実験で再現できたのである。さらには、これまで発癌リスクを有する患者の大腸腫瘍の発生をポリアミンの摂取が促進することを報告していたアメリカのグループが、発癌リスクのない症例のポリアミン摂取の増加が大腸腫瘍の発症を抑制している調査結果を報告している。

ある日、私の推測（誰かが同じようなことを考えて実験しているはずだという考え）が当たっていることがわかった。大学院の学生が、こんな論文を見つけてきましたと自慢げに部屋を訪れてきた。当時ほとんどのポリアミン研究者が考えていた“ポリアミン摂取の増加が発癌を促進する”ということを確認するための実験結果を報告したものであった。それまで、どんなに探しても、私が見つかることのできなかった論文である。研究者らは、私たちが行った実験と類似の実験を行っていた。つまり、ポリアミン濃度の異なる餌で飼育したラットに弱い発癌刺激を繰り返して、乳癌の発症に与える影響を検討していた。しかし、高ポリアミン餌が発癌を促進するという彼らの当初の見込みとは異なり、高ポリアミン餌が発癌を抑制するように作用するという実験結果が得られていた。よって、掲載された論文もなかなか探し出せないところにしか掲載されておらず、私は見つけることができなかったのである。しかも、この論文は“日本昔話”を聞いて育った日本人の研究者らによって行われていた。私は、このような論文こそ、科学的な進歩をもたらす種だと思っている。私は事あるごとにこの論文を引用してきたが、今ではネット上で容易に見つけ出して全文ダウンロードができるようになっている。

8. 研究所所長

独り立ちした医師としての始まりは一人診療所所長であった、医師としての活発な活動の終わり

が近づいてきた今は同じ所長という肩書に座っている。こちらも一人だから、“一人”と“所長”も一緒である。不思議な縁だが、ムムム、これも川上マスター・ヨーダのフォースによるものか？

もう少し、研究を続けるために、学生と新たなプロジェクトに向かって作業をしているところであるが、これまでの研究によって、これまでダークサイド（癌進展促進因子）しか注目されていなかったダース・ベイダー（かつてのポリアミンのイメージ）の中に、アナキン・スカイウォーカー（ヒトの健康長寿に寄与する可能性）を感じとって引き出そうとしたルーク・スカイウォーカーを少しだけ演じた気になっている。でも、まだまだ解決すべき疑問がたくさん残されている。

癌が生じなければ日本癌病態治療研究会の主要な学術的活動であるところの“癌が存在すること

によって生じる病態の解明と治療”が必要なくなる？ 私は、ひょっとして研究会にとってダース・ベイダーか？ いやいや、とんでもない、科学や医学はそんな簡単なものじゃない。

つらつらと勝手なことを書いたが、最近ヨーロッパの科学雑誌社からの依頼を受けて総説を書いたので、学術的な点に関しては、そちらを参考にさせていただきたい。

- ・Soda, K., Polyamine metabolism and gene methylation in conjunction with one-carbon metabolism. *Int.J.Mol.Sci.* 2018, 19(10), 3106; <https://doi.org/10.3390/ijms19103106>
- ・Soda, K., Spermine and gene methylation – a mechanism of lifespan extension induced by polyamine-rich diet. *Amino acids*. In press. 2019.