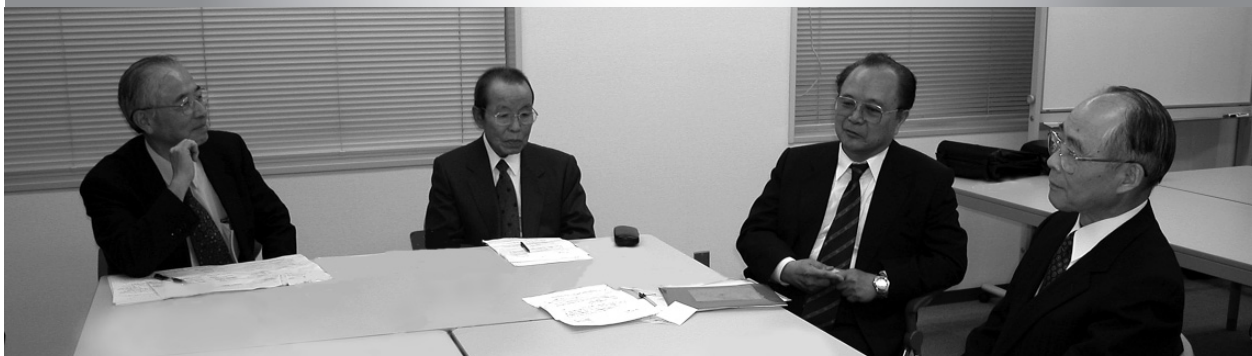


## シリーズ/座談会：日本の腎臓研究を振り返る



### 3. 基礎編—腎臓病理学の研究

重松 秀一 信州大学医学部第一病理学教授(司会)

飯 和成 獨協医科大学名誉教授

竹林 茂夫 福岡大学名誉教授, 昆明医科大学名誉教授

本原 達 新潟大学名誉教授

重松(司会) 本日はお忙しい中をご参集くださいます。シリーズの座談会「日本の腎臓研究を振り返る」第3弾、「基礎編—腎臓病理学の研究」を始めさせていただきます。

腎臓病理学のスタートは1914年に出された本格的な病理組織図の付いた Volhard und Fahr の「Die Bright'sche Nierenkrankheit」であろうと思われませんが、病理解剖で得られる腎臓病の病変は、劇症の急性病変か末期の慢性病変である場合が多く、腎臓病の推移を的確に捉えることができなかったわけです。

日本の腎臓病理学は何と言っても「馬杉腎炎」という「実験腎炎」に多くの示唆を受けてきたと言ってもいいと思います(図1, 2)。ラットやウサギの馬杉腎炎の発症過程の解析から腎の免疫病理学の発展に果たした役割は大きなものがありました。「血清病腎炎」との比較検討から、いまで言う「免疫複合体腎炎」や「抗基底膜抗体腎炎」の概念も生まれてきたわけであります。

また一方で1951年に Iversen と Brun による腎生検法の導入や、1953年の Jones の鍍銀-PAM 染色の誕生、さらに1954年の蛍光抗体法の導入、あるいは1955年の電顕組織学の始まりなど、腎病理学の技術上の進歩がやつぎばやに見られました。

今日ご出席いただいた御三方は、腎臓病理学の黎明期にたずさわることになった方々で、いろいろな思い出話がうかがえると期待しております。この座談会では研究のことばかりでなく、医学教育、あるいは臨床との係わり方についても触れていただきたいと思います。

話の順番として、まず諸先生方から腎臓病理学をはじめられたきっかけとか、留学生活とその後の研究への流れそして医学教育の問題、腎臓病理学の臨床との関連についても、おうかがいしたいと思います。

まず飯高先生からお願いいたします。

#### ●腎生検による急速な腎臓病理学の発展

飯高 病理学をはじめた動機ということですが、重松先生が生検の話に触れられましたが、私が卒業する1年前、1954年に日本で初めて木下康民先生が腎生検に成功されました。それに伴って急速な腎病理学の発展があったわけです。それまでは剖検によって主に腎病変の終局像を見るのみであったのですが、生検によって病変のあらゆる時期、進展機序、治療に基づく病像の変貌、あるいは予後の判定などが可能になったこと、それと同時に新鮮な生検材料が得られることによって、電子顕微鏡や免疫組織化学を



重松秀一 先生

はじめ、いろいろな新しい手技による、病因の究明がなされるようになったことなどが、腎臓病理に目を向けた動機の一つになったわけでありませう。

## ●日本の最先端にあった日本大学内科学・病理学

もう一つは、研究室の環境と申しましょうか、私が国立東京第2病院でインターン終了と同時に日本大学の第2病理に竹内教授が赴任なさいました。当時の竹内先生はサージカルパソロジーを日本の病理学界に広められた、生検病理のパイオニア的存在でありました。また日本大学の内科には大島研三先生がすでに赴任されており、臨床面での腎臓病学は日本の最先端にあったということで、病理に入るならば、腎臓の貴重な症例が豊富に集まるであろうという期待があつて、それらが腎臓病理を始める動機づけになったわけですね。

**重松** 飯高先生は日本大学で竹内先生とともに第2病理学教室の立ち上げをされて、助教授になってからオクラホマ大学のほうへ留学されたわけですね。

**飯高** はい。

**重松** そこでまた先生の仕事の転機が生まれてきたと思うのですが、Kimmelstiel先生との出会いとか、お話をうかがいたいのですが。

## ●Kimmelstiel先生との出会い

**飯高** 竹内先生は腎臓病理を対象にするにしても、当時、病理学者から敬遠されがちだった間質・尿細管の病理に取り込んでみてはと言われたわけです。そのような観点から最初はリンパ管に注目して、ウサギのリンパ管系の検討を始めたのです。

そして、竹内先生を介してKimmelstiel先生に伝わった結果、Kimmelstiel先生も腎内リンパ管に興味を抱かれてミルウォーキーに来ないかという話になったわけですね。

当時、外科でよく用いられていたpontamin sky blueというリンパ液に親和性のある色素があつて、これは癌を摘出するときに癌の中心部に注射して、その所属するリンパ節廓清を目的として使われたのですが、この色素をウサギの胸管に注入して、腎内リンパ管系の検索を試みたのです(Rawson, 1949)。実際にはなかなか難しい問題があつて、肉眼的には腎臓は明らかに色素で染まって真っ青に見られるのですが、それを顕微鏡学的に検索することは非常に困難なのです。これは標本をつくる過程において溶解してしまうのではないかと水溶性であるためなのかもしれないということで、凍結切片にしたり、薄切切片作製の過程でアルコールを避けるような操作を試みたのですが、なかなか切片上での詳細な追求はできないということで、ある程度のところで期待はずれに終わってしまったのです。そういうことでKimmelstielのところへリサーチフェローとして留学することになったのです。

一つには竹内先生がかつてレジデントとしてKimmelstielの下に外遊していた経験もあつたことから竹内先生の推薦をいただいたことが直接の動機になったのです。

**重松** Kimmelstiel先生のところでの研究で、1枚1枚写真を丹念に見てその核の数を数えるという、増殖性変化の解析を光顕でなさったことが有名なのですが、あのころの苦労話をうかがいたいのですが。

**飯高** ミルウォーキー州立病院とオクラホマ大学での滞在中は腎生検材料の光顕、および電顕の病理学的診断のすべてに、私が携わったわけですね(1964年～1967年)が、Kimmelstielのオフィスでは生検材料はすべて連続切片で薄切するのです。そして、それ

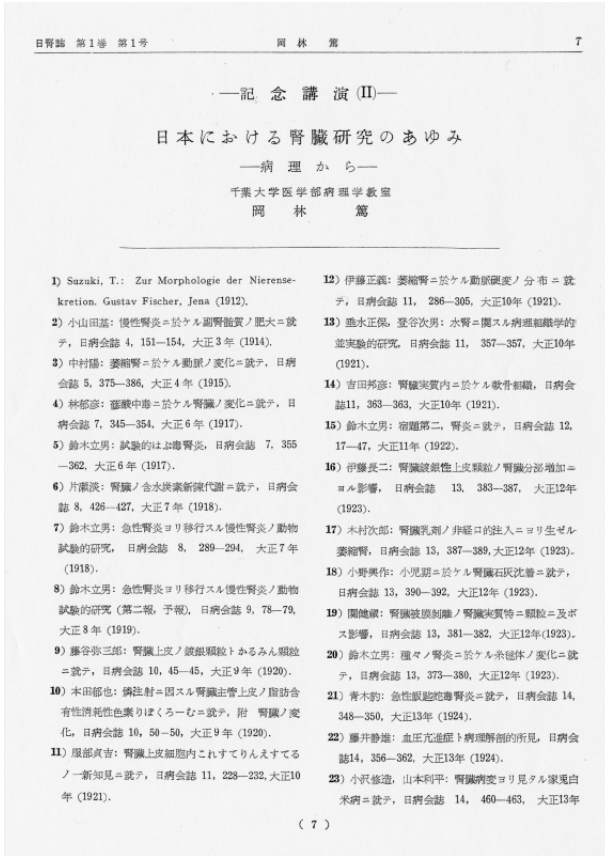


図1 日腎誌第1巻1号に載った岡林 篤教授の記念講演抄録「腎臓病理学」のあゆみをまとめたもので、最初に文献が出てくるユニークな論文構成となっている。馬杉復三の名はこの文献集の中ごろに出てくる。

の数枚を1つのスライドに拾って、1枚おきにH-EとPAS染色をします。残りは未染として、特殊染色に備えました。したがって全切片，step section 準連続切片ということになりますが、それで全体像を見るという方法で検索をしました。

たまたま継時的な生検例で、初回には、たとえば focal segmental mesangial proliferation という診断をし、それが次の二度目の生検では minor glomerular abnormalities という診断をされたようなケースを、レトロスペクティブに初回の生検例を見直すと、前もやはり minor change だったのではなかろうかということで、その見る日によって多少主観の差があるということなのですね。それで mild mesangial proliferation, 特に mild segmental proliferation という、そのマイルドというのはどこに基準を置いたらいいのかということに疑問を持って、主観を避けな

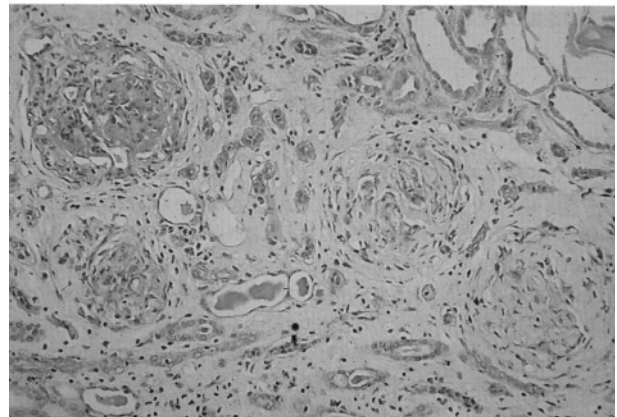
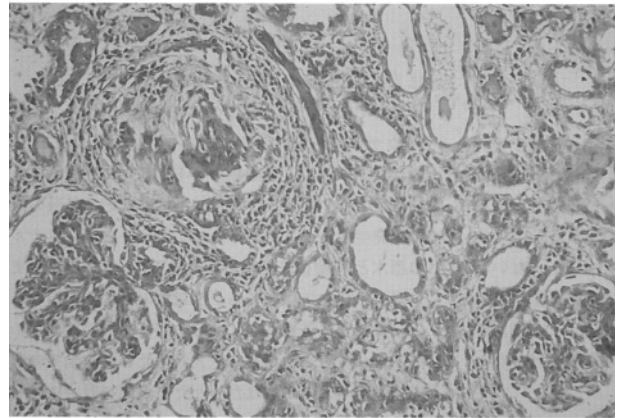
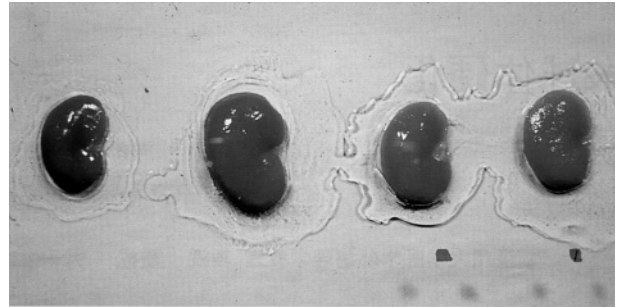


図2

上：ウサギ馬杉腎炎の腎臓の肉眼標本で、千葉大学医学部病理学教室に保存されている。左端の腎は急性腎炎、右端の腎は顆粒状萎縮腎となっている。  
 中：上写真の左から2番目 (K10) の亜急性腎炎の組織像で、半月体形成の著明な糸球体とメサンギウム硬化が進んでいる糸球体が見られる。  
 下：上写真の右端の尿毒症をともなった続発性萎縮腎 (K11) の組織像で、糸球体の硬化、尿管の萎縮や間質の線維化が著明である。

ければいけないということで、それで morphometry の手法でもって実証していこうと考えたのです (1968)。

もう一つは Kimmelstiel 先生の有名な、1937年に記





飯高和成 先生

載されたK-W病ですね。このときの結節性病変のメサンギウム細胞の増加がみかけ上の増加なのか、それとも本当に増えているのか、これには両方の説があったわけですが、それを確認する意味からもmorphometryによる実証が迫られていたこともあったわけです(図3)。

この形態計測には主観を徹底的に避ける必要からブラインドでやらなければならないということで、共同研究者に病理には全くの門外漢である、McCoyというPh.D.の統計学者を共同研究者にお願いして、そのデータはすべてMcCoyが解析しました。要するに、お互いにブラインドの下にメサンギウム細胞、内皮細胞、上皮細胞、など糸球体構成細胞の細胞数とか、糸球体係蹄の総面積、メサンギウム細胞の占める面積、糸球体係蹄内で何%ぐらいをメサンギウム細胞が占めるのかというようなことを計測したわけです。

そのときには正常としたコントロールは、Veteran's Hospitalだったと思いますが、そのボランティアを募って、腎機能正常で異常尿のない方からの生検材料と剖検症例でした。正常の糸球体数105、剖検が60、生検が45糸球体ですね。そのほか急性糸球体腎炎生検例や糖尿病性糸球体硬化症生検例の糸球体も同時に形態計測を行ったというのが、morphometryを手掛けた最初です。

重松 飯高先生が日本にお帰りになってからの仕事で、われわれが最も印象に残っているのは、巣状

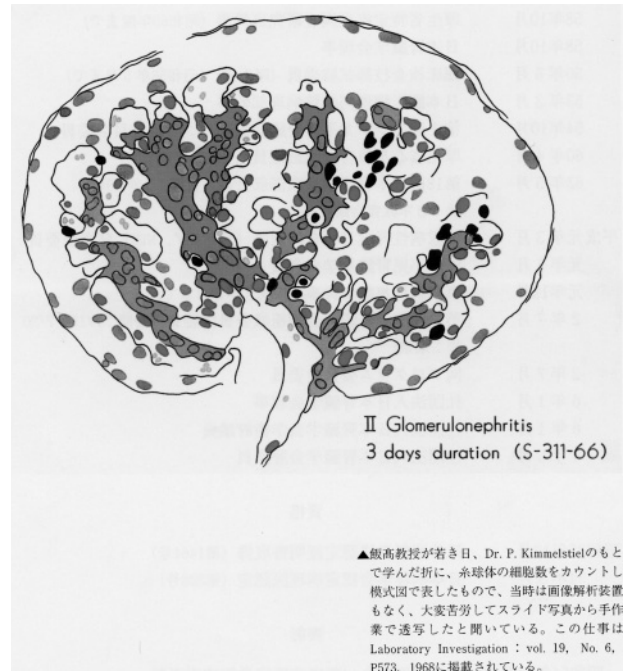


図3 飯高和成教授・退任記念業績集(獨協医科大学第2病理学教室発行、平成8年2月より)

分節性糸球体硬化症(FGS)に関心をお持ちになって、それが腎髄質の近辺から、だんだんに腎皮質面に移っていくということに関連して、循環障害的なものがFGSの発生にからんでいるとの見解をお出しになった。そして精力的に血管構築の仕事をなさったことです。

そしてわれわれに、vulnerability, 易障害性という名前を付けた、いわゆるarterial cushionの存在を、明らかにしていただいたわけです。それはヒトではあまりはつきりしない、ヒトではリング状になって見えるのだということになっているようですが、その歴史をお話したいのですが。

飯高 まずfocalな糸球体障害について興味を持ったことは、たとえば糸球体腎炎やSLEのような免疫学的機序による腎炎であっても、最初からdiffuseに発症するSLEと、focalに発生するものがあり、diffuseからfocalへの移行、あるいはfocalからdiffuseへ移行するものもあります。FGSはその代表であって、focalに幾つかの糸球体のみが障害される。このfocal glomeruliに起こるpathogenesisと言いますか、morphogenesisが解明されるならば、糸球体硬化への進行が妨げられる、あるいはその障害の病



竹林茂夫 先生



木原 達 先生

因を究明する糸口になるのではなかろうかということ、FGSを取り上げたわけです。

そのFGS発症時の特徴の一つとしては、deep nephronと言いますか、juxtamedullary glomeruli、傍髄部糸球体から障害されるということがRichによって指摘されておりますが(1957)、これには異論の生ずるところでもあります。果たして傍髄部糸球体から障害が起こり、進行に伴って皮質表層にまで波及するというvulnerabilityがあるのかなのかということから取り組んだわけです。

研究者によっては見られないというのもありますし、ある研究者はvulnerabilityは見られる、Richの指摘するような特徴が見られるという報告もあります。

そこで、実験的FGSを、たとえば片腎摘出のようなオーバーロードによってFGSモデルを、あるいはpuromycin aminonucleosideの投与によってFGSモデルを作って、これらの実験モデルから見ますと、やはり傍髄部優位性、vulnerabilityが見られるということがわかったわけです。

次に、動物ではみられるが、ヒトでは果たしてどうだろうかということが疑問になったのですが、これは生検材料から見るとは非常に困難と言いますか、不可能な話なのです。どうしても剖検によらなければならないということになります。典型的なFGSの剖検例というのは非常に少ない。また多くの場合にはもう末期像で、腎不全に陥ってしまって、

focal sclerosisというよりは、diffuse global sclerosisあるいはend stageの状況で剖検される例が多いわけです。

それがたまたま獨協医科大学の症例で、FGSと考えられた剖検例が1例経験したのと、もう1例は新潟大学小児科、当時の堺教授の症例で、典型的なFGS剖検例があった。そして堺先生のご好意によってこの標本をご提供戴いたのです。これら獨協医大の症例と新潟大学の小児科の症例について、傍髄部、中間部、表層部ネフロンの3層に分けて全皮質の検鏡を行った結果、2症例ともにBertin柱部を除く皮質では、特に新潟大のケースは明確なvulnerabilityが認められたということで、どうもヒトFGSでもvulnerabilityがあると認めてもよからうということになりました。

次にvulnerabilityのpathogenesisについて、これもいろいろな、例えばPEIをマーカーとしての電顕的な形態計測などを行ったのです。そのとき光顕的にコロイド鉄染色を実験モデルで行ったのです。コロイド鉄はPEIと同じ陽性物質で、生理的に陰性に荷電、negative chargeの状態にある部ではコロイド鉄陽性に染まる。したがって糸球体基底膜は陽性に染まるわけですが、ラットの腎臓を弱拡大で見ますと、弓状動脈より小葉間動脈の分岐部にコロイド鉄陽性に染まる部分が、弁状構造として見られる。これは文献上、Moffatの記載(1971)によるarterial cushionという弁状構造に相当する。このarterial

cushionは、血液のskinningの防止、それから一種のprecapillary sphincterの役をして、血流動態がそこで調節されていると考えられているのですが、少なくともラットにおいては、arterial cushionは陰性に荷電されているということがわかった。

しかしヒトの場合には、生検ではなかなかarterial cushionを見つけるというのは、標本材料の大きさから言っても困難なことなのです。剖検でも限定された切片でmulti pyramidalと言うのですが、複数の髄質を有するヒトの腎臓から見つけるのは構造上からしてもかなり困難なのです。

ラットのような小さな腎臓で、unipyramidalといって単一のメズラから成るような動物では、全体像を標本として見るができますので、弱拡大で見ても、比較的容易に観察することができるのですが、ヒトの剖検例ではなかなかarterial cushionが見られない。死後ある程度の時間が経ってしまうと、arterial cushionの構造というのは不明瞭になるということもあるのかもしれない。

**重松** 飯高先生の非常に示唆に富んだお話であったと思います。ありがとうございます。

それでは今度は竹林先生にお願いしたいと思います。先生は腎臓病理に入って来られたのは少し遅かったと記憶していますが、まず血管の病理からお入りになって、先生の言葉を借りると“接木的”な考えから糸球体に興味を持って、さらに最終講義では尿細管にまで触れられるという、非常に幅の広いお仕事をしているので、その推移を後輩達にお話し願いたいと思います。

## ●間違いの始まりだった“大学院の奨学金と病理解剖の手伝い”

**竹林** 私が大学を出る頃、1956年は外科が魅力的だったのです。ちょうど閉鎖循環式麻酔が日本でも普及し、肺の切除術もできるようになって、外科の人気の高い時代でした。しかし当時は無給医時代でしたから飯が食えない。病理に顔を出したら、大学院の奨学金と病理解剖の手伝い(長崎にはABCCと言って米軍の原爆後遺症に関する研究施設があって、毎年多数の病理解剖が行われていました)で、親から一文ももらわなくても、生活できる。これが魅力で

外科の医局長も“2年ぐらいなら病理に行ったほうが良いのでは”と許しがあつて、2年間ほど病理学教室にお世話になることにしたのです。しかし、これが間違いの始まりだったのです。

## ●高血圧と血管の病理とくに血管攣縮による血管の器質的変化の研究

**竹林** 当時、病理の先生は松岡茂先生で、脳出血の原因は血管壊死(angionecrosis)の破綻が原因で起こるという学説を立てた方です。そういうこともあつて私も高血圧と血管の病理、特に血管攣縮による血管の器質的変化が研究テーマになりました。

ウサギの胃の漿膜下を走る動脈を挟むように、電極を設置する。低電圧で20～30秒間刺激すると、強い収縮が起こります。これを2、3分間休んでは、また刺激するという装置を考案し、ウサギは飼育箱で自由に遊ばせ、遠隔操作で刺激を与える。1日に6～7時間くらい、最長6カ月間続けました。すると300～500 $\mu$ の動脈の内膜に所々、細胞性内膜肥厚巣がみつかってきました。すなわち血管攣縮が繰り返されると、動物実験的に動脈硬化が起こるということ論を論文にしました。面白いことに、実験の終わったウサギをすぐ殺さずに6カ月くらい放置してから、同様に調べてみると前述の動脈硬化が見られなかったのです。しかし当時は“何故”というところに頭がまわらなかったのです(1961年頃)。動脈硬化の“退縮”という事実が問題になってきたのは、それから20年も後のことだったのです。動物実験にみる動脈硬化も環境がもとに帰れば、明らかに治癒していたのです。これに早く気が付いていればもう少しはましだったでしょうか……。

論文を書き上げ、長崎医学会誌に発表すると、再び外科に帰りました。あまり刺激のない外科教室で、半分は外科病理、半分は外科の臨床という中ぶらりんな仕事をしているころ、長崎大学病院に中央検査部ができ、その中に病理部を作り、助手の席が新設されました。竹林がちょうどいいだろうということで口説かれたのです(1961年)。その部門は一応独立していましたが、外科病理と、好きな消化器病理をしていました。そのうちに松岡先生が昭和40年度の日本病理学会総会の会長を引き受けてこられたの



です。その準備で病理学教室は急に忙しくなってきました。私は逃げ出すチャンスを失ったのです。学会の終わった後は、総会に招請された特別講演者のProf. F. Skelton(副腎再生性高血圧の創始者)の居るニューヨーク大学バッファロー校の病理に留学して来いということになりました。

1965年に渡米して、2年間居ました。Prof. Skeltonはこの3年後に心筋梗塞で急死しました。そこでの私の研究は当時、病理学にも利用され始めた電顕を使って、各種の高血圧ラットの腎糸球体や、血管の傷害を見つけ、比較するものでした。日本の大学との約束で満2年で再び長崎に帰りました。その頃、長崎でもポツポツとヒトの腎生検が行われており、これを電顕で見たいと求められました。暇な時に見たいといわれていた症例の中に、たまたま今という膜型腎炎が入っていました。ネズミでは全く見たことのない所見に驚き、同時に強く魅了されました。これがヒトの糸球体腎炎研究のスタートになったような気がします(1978年)。

**重松** ニューヨーク大学では高血圧症の血管病理を研究されたということですね。それから先生は1969年からドイツのMünster大学に行かれましたね、そこで糸球体に触れられたということですか。

## ●Münster大学での成果を踏まえて福岡大学病理学教室を立ち上げる

**竹林** そうです。Buffaloで知り合ったドイツの教授に招かれて、1969年Münster大学の病理にいきました。同大学には腎生検標本がエポンプロックのまま多数保管されていました。一つ一つの病歴、検査所見、光顕標本、電顕像と予後をドイツ人の若いドクターラントにも手伝ってもらって出来るだけ詳しく調べることにしました。

以上の経歴からもお分かりいただけるかと思いますが、私は腎炎を病理形態像と臨床所見、特に予後との関連で出来るだけ捉えるようにつとめる方法をとりました。免疫学的思考やそれらの経験は極めて薄かったと思います。この点、皆さん方と多少異なる思考過程を持っていたように思います。

**重松** それで竹林先生はやつぎばやに、Virchows Archivでしたね、先生の論文が出て、私もずいぶん

それに触発された覚えがあるのです。それで、先生は帰ってこられてから、福岡大学の立ち上げということがあったわけですね。

**竹林** それでも私は腎炎を将来、一生かけてやろうなんて夢にも思っていませんでした。頼まれればやるという下請け企業感覚でした。

日本に帰ってきて、1974年新設の福岡大学医学部に移った頃、木原達先生から一通の手紙を頂きました。東京医科歯科大学の武内重五郎先生が厚生省の腎炎研究班を作られ、その中の病理班に入ってくれないかとのことでした。軽い気持ちでお受けしました。武内先生の病理班に対する注文は腎炎の遷延化、進行因子の解明と、臨床家が利用できる腎炎の分類を作りたいというものでした。当時の日本腎臓学会はカリフォルニアのDixonらの影響で補体活性化による炎症説が主流をなし、腎臓学会はclassical pathwayとalternate pathwayの大合唱でした。この補体は電顕でみるとdense depositの中にあり、この存在が炎症を長くくすぶらせる原因と考える人が沢山居られました。免疫や補体に詳しくない私は、このdepositが2~3年間そのままの形で存在している例も見ていましたから、その頃、大変不思議なことだと思っていた。少なくとも病理学が教える炎症総論からみると極めて理解に苦しむ事柄でした。今でもそう思っています。やがてMPGNの存在が明らかになり、その頃、新潟大学内科の木下康民先生が犬の首環をしめつけるような型になる(全周性のmesangial interpositionを指す)のがこの腎炎を悪くしているのではないのかという発言を聞き、百万の味方を得たような気分になったことを覚えています。

一方、腎炎の分類に関してはわれわれ若僧(当時病理班は皆若かった)が分類など作っても誰も信用しないだろう。それに形態的に分類しても炎症の大きさや時間的経過、あるいは高血圧合併、治療薬などで修飾され、どこまで意味があるのか、大変疑問をもちました。それより生検時の形態(電顕を含む)とその予後との関係を再生検を含めた所見で検討しながらみて行くという時間のかかる方法をとりました。理由の一つはこの研究班は長く続き、毎年報告書を出さなければならないことから、とにかく腎炎の研究をやめるわけにいかなかったのです。

**重松** そして、先生の御退任の記念論文集を拝見すると、退任間際になって第3のステップをイタイイタイ病に捧げられたということで、それも分子生物学的な仕事ですね。

## ●イタイイタイ病の班研究

**竹林** 福岡大学に移ってからしばらくして、対馬の佐須鉾山周辺の住民に公害病の可能性が指摘され、それに関する病理解剖学による調査の依頼を厚生省、環境庁のイタイイタイ病研究班から長崎県庁を通じて受けました(1977年)。

イタイイタイ病に関する病理学的調査は金沢大学の病理が主幹校でやっておられました。イタイイタイ病が富山以外にも存在するのかについて、依頼された6名の病理研究班員の間でも烈しい意見の衝突が起きました。

**木原** 対馬にも鉾山があるのですか。

**竹林** そうです。歴史的には1300年以上前(AC 674年)にわが国で最初に銀を産出し、当時から佐須銀山と呼ばれていた鉾山がありました。最も活動したのは1940～70年までです。

**木原** 時々先生が対馬に飛行機でおい出になるという話は聞いていました。

**竹林** カドミウム中毒と考えられていたイタイイタイ病に疑問をなげかけたのは当時、金沢大学内科の武内重五郎教授の風土病説だったのです。富山地区は明治の初めにクル病が流行した地域で、もともと住民の栄養状態が悪い、太陽もあまりさんさんと照らないために起こる一種のクル病ではないかという風土病説を立てられました。大きな理由はカドミウム中毒が疑われる鉾山は富山以外にも多数日本にはあるのに、そこではイタイイタイ病のような患者がみつかっていない。もう一つはカドミウムを投与してもイタイイタイ病の特徴である骨軟化症を動物実験で再現できないことでした。こうしたことから武内説を支持する学者も多くなり、イタイイタイ病に対する評価が大きく変わってきました。当時、日本にはカドミウム公害が疑われる所は、北のほうから秋田県小坂町、群馬県安中市、富山県の神通川流域、能登半島の近くのかげはし川流域、兵庫県や大分県、それと対馬でした。そこで環境庁としては黒

白をつけなければならなくなり、今までの疫学的調査に加えて、病理解剖による調査が加わったわけです(1981年)。

その中で対馬が特に注目されたのは、ほかの地域は人口の流出、町の再開発などで、現状保存が非常に悪くなってきていたのに対し、対馬は人口の移動はほとんどない。そのうえ鉾山から掘り出したカドミウムを多量に含む鉾石屑の堆積した川下に家を立てて、そこにできた米、野菜を食べ、井戸水を飲んでいう、モデル実験をしているような環境にありました。対馬は私が担当を依頼されました(1977年)。あんな山の中で病理解剖はまずないだろうと考えていました。そうしたら2年ぐらいたって、忘れた頃(1979年3月)、ある患者が亡くなりそうだからすぐお願いするとの電話が入りました。とにかく解剖をしてもいいから、よく調べてもらいたいと遺言を残しておられたのです。

着いてまもなく亡くなられました。真冬の寒い中で、解剖は小屋の中でリング箱を重ねた上に戸板を置いて行いました。ただ今でも覚えています、県庁の人、地元の人々の積極的な支援が解剖を可能にしました。ただ骨は取らないでくれと言われましたが、事情を話して了解を得るとい一幕もありました。

解剖所見の検索には手抜かりのないようにしましたが、東京からはいろいろ注文がきました。自信をもって調べた病理所見は富山医科薬科大学の北川教授の富山例の所見と極似、いや全く同じものでした。これはイタイイタイ病が富山だけの風土病ではなく、公害病としての決め手にもなることでした。カドミウム中毒肯定派と否定派の間で大きな論争を起しました。しかしただ1例の解剖では決着をつけられないということになり、その後の病理解剖の追加を待つということになりました。結局15年間では12例の解剖を行いました。うち1例は結果的に糖尿病腎症によるもので、イタイイタイ病の所見はありませんでした。同じ公害が疑われた秋田県、群馬県、兵庫県でも解剖が行われましたが、明白な所見の評価は出されないまま、その方は終息しました。

**図4**には富山側と同様の近位尿細管上皮のびまん性の萎縮、**図5**には骨軟化症の所見を示しています。

**飯高** 肉眼的にすごい萎縮ですね。



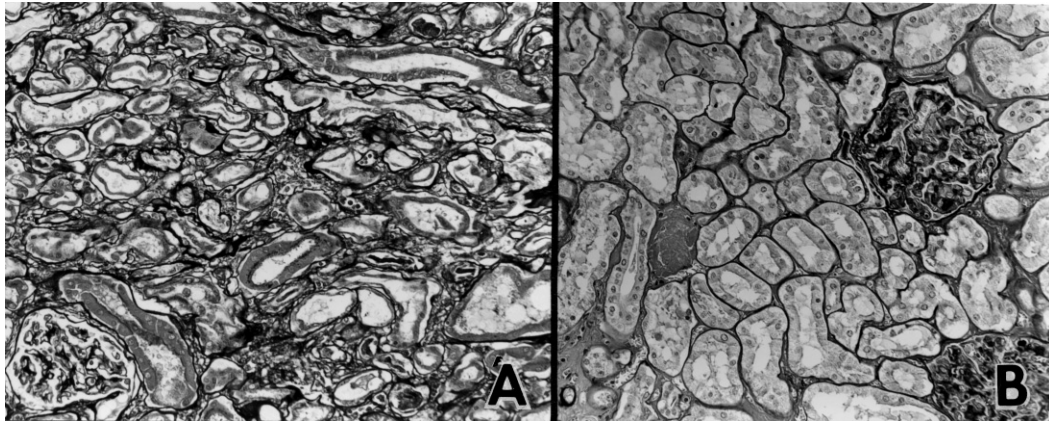


図4 A：イタイイタイ病患者の尿細管上皮の萎縮，B：同年齢の対照，同倍率

**竹林** すごい萎縮でしょう。尿細管上皮細胞は非常に萎縮し、間質には線維化がびまん性に広がっています。こういう腎臓とともに骨軟化症が認められました(図5)。

**飯高** この所見はどこ部分の骨ですか。

**竹林** 脊椎の海綿骨です。肋骨や胸骨でも、同様の所見です。大腿骨になるとハーバス管の周辺にみられます。

**飯高** hematopoiesisも、これはだいぶ落ちているのではないですか。

**竹林** そうですね。どの例も老女ですからオステオポロシスを伴っています。解剖例の平均年齢が70歳前後で性別は女性9名、男性2名です。腎臓の間質も障害されますから、エリスロポエチンが減少し、腎性貧血も出てきます。

**飯高** コントロールというのは、同じ年代ですね。

**竹林** 同年齢で隣り村のカドミウム公害のない所の人です。

対馬がもう一つ関心を持たれた理由は、対馬、佐須地区の住民には腎機能障害を伴う人が有意に多く見つかっています。すなわち慢性腎不全を伴う人がなお、野良仕事をして働いていました。当時、東京の腎専門の偉い先生が視察にこられ、そんなものは信じられないと一蹴されたという話も残っていました。

**木原** それはかつて、鉾山活動のあった所の部落住民だけに見つかったのですね。

**竹林** そうです。特に特定の井戸を使っていた家族やグループに強い腎障害や骨軟化症が出ています。

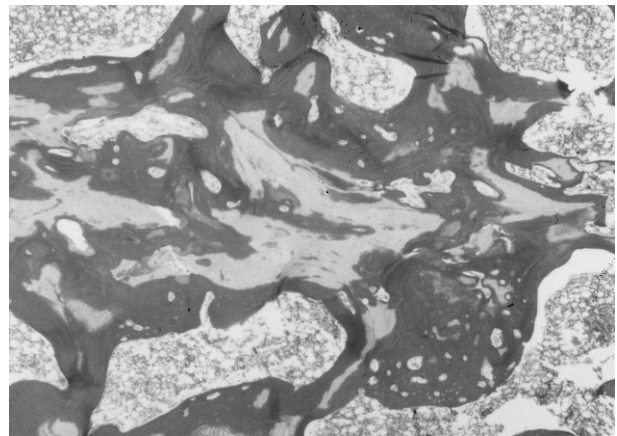


図5 イタイイタイ病にみる骨軟化症

**木原** 何ヵ所か非常に狭い地域に集中しているのですね。

**竹林** 海に注ぐ2, 3本小さな川があるのですが、鉾山はこれらの川上の山腹にあり、鉾石を採掘して、川水で分別をして、汚泥と採石屑(ズリ)を川下に堆積していったのです。やがて、そこが畑や田園になり、また、その上に家を建て井戸を掘って生活していたわけです。鉾山活動が最も激しかったのは戦中、戦後の20~30年間です。

**木原** 北川教授の経験された剖検例とぴったり合ったのですね。

**竹林** 竹林が対馬で剖検したらしいぞということが伝わって、梶川教授(金沢大学：当時のイタイイタイ病研究班の病理班長)に請われてデータを全部持って金沢大学に行きました。北川先生のイタイイタイ病の剖検所見と極めてよく似ており、金沢大学のも

のとも似ていると梶川先生も最初は同意されたのでした。しかしその後、梶川先生の意見は180度転換して、あとは何年経っても皆さんの意見の一致はありませんでした。難しいものですね。

**重松** 竹林先生はそこで最終的には長期の動物実験を始められたのでしょうか。

**竹林** 動物実験はそれまでにサルを使った第一次、第二次実験を含め、数多くの研究が、東京の先生たちによって行われていましたが、いずれも結果は否定的でした。

私は富山や対馬の臨床検査データ(軽～中等度の慢性腎不全と尿細管性蛋白尿、腎性糖尿、尿細管性アシドーシスがあるのに血情Pは正常または逆に低下しやすく、血情Caも下がり、%TRPの著しい低下を伴うという不可解な所見)から、イタイタイ病の始まりは近位尿細管での再回収障害のすなわち能動輸

送の障害から始まり、結果として低P、低Ca血症、%TRPの低下が起こる。しかし、骨Caの防御機構が健在で骨からの脱Caは起こらないが、エストロゲンの消失する更年期以降、特に多産婦などのリスクの高い老婦人になると、骨防御機構の衰えとともに骨からのCaアパタイトの溶出が起こるのではなからうか?。これがイタイタイ病の骨軟化症ではなからうかと仮説を立てました(1988年)。そこでラットを用いた長期実験で、まず能動輸送のエネルギー産生器官である近位尿細管のミトコンドリア機能障害の有無をターゲットにして研究を始めました。

今までのカドミウム中毒実験の不備を補って、微量のカドミウムを確実に体内に長期にわたって投与方法を選びました(0.228mgの塩化Cdを週3回腹腔内に1～1.5年間投与を続ける)。投与開始後、40週くらいからATP量、ATPase、cytochrome oxidaseの減少が始まり、また horseradish peroxidase を使った再吸収実験でも peroxidase の近位尿細管での再吸収が阻止されてきました。60～70週から明らかに腎の表面は顆粒状になって、萎縮が始まり(図6)、70～80週になると脊椎、肋骨、胸骨を中心に明らかな骨軟化症が出現してきました(図7)。

**木原** 腎はでこぼこして萎縮してますね。

**竹林** はい。

**重松** Wistar ラットですか。

**竹林** そうです。オス、メス同数使いました。

**木原** 萎縮は何週くらいからですか。

**竹林** 肉眼で萎縮が明らかになるのは70週くらいからです。

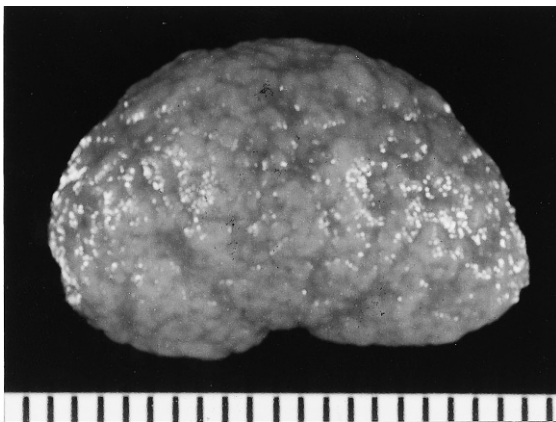


図6 カドミニウムを70週投与したラットの萎縮腎、目盛り：1mm

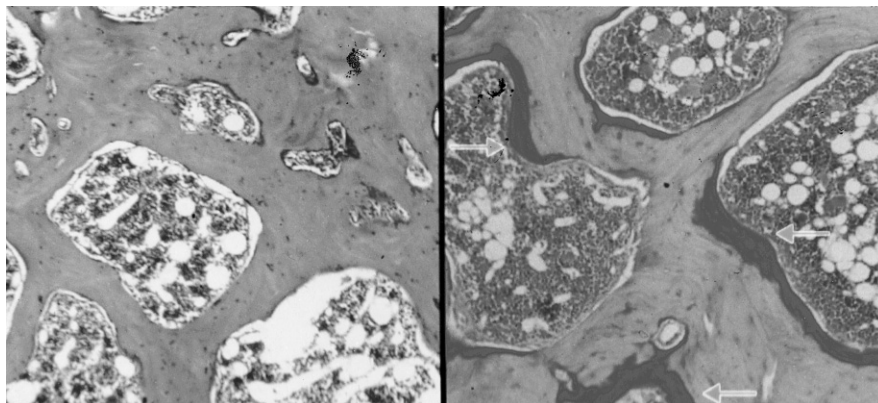


図7 図6のラットに出現した骨軟化症(↑)

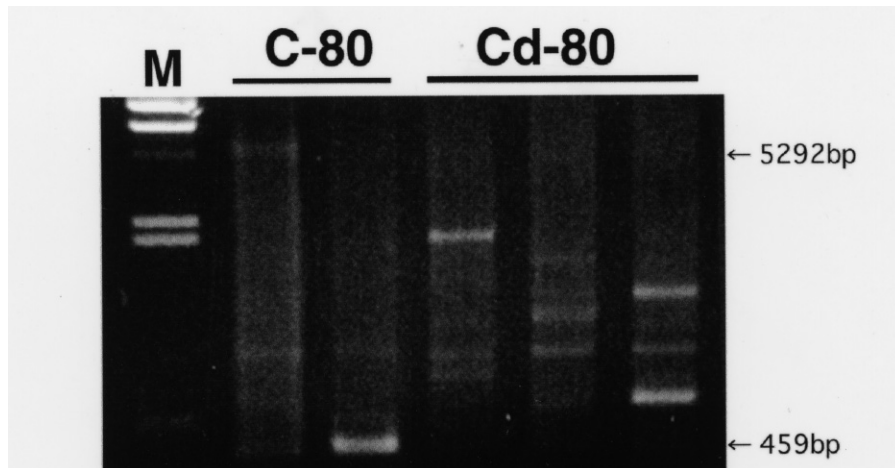


図8 ラット尿細管上皮ミトコンドリアDNAのATPaseやcytochrome oxidase遺伝子の存在する領域に出現したDNAの断裂 (Cd-80)。C-80は対照

木原 つまり1年半ぐらいですね。

飯高 表面は微細顆粒状ですね。

竹林 そうです。

飯高 これはオキサレート沈着かとは違いますかね。

竹林 そのような塩類の腎組織内への沈着は組織染色でも元素分析用電子顕微鏡でもみられません。

われわれの方法ではカドミウムの腎内飽和は生化学的データからは50週前後で完成してきました。そこで、50週以降はカドミウム投与を中止して、そのまま70～80週まで飼育する実験もしました。この屠殺ラットにも比較的軽度ではあっても同様の腎傷害所見と、骨軟化症が現れてきました。このことは対馬の佐須地区でカドミウム汚染が明らかになったので、水道の附設、土壌の改良が行われても、その後も骨軟化症を伴う腎機能障害は改善されなかったことと通じるものがありますね。

重松 結局はミトコンドリア症に結び付けられるわけですが、まさしく電頭偉力ですね。

竹林 ATPase, cytochrome oxidaseの減少し始める40～50週目ではミトコンドリアの形態異常はさほど目立ちませんが、60～70週目になるとかなりのミトコンドリアに明らかな形態異常が現れてきます。

飯高 それは近位尿細管上皮のミトコンドリアですか。

竹林 そうです。

以上の所見は1995年頃までには掴んでいたのです

が、最終的にミトコンドリア遺伝子の異常をつきとめないと結論が出ない。われわれの施設は田舎の中小企業のような所で、この命題を解明するまでにはその後、かなりの時間を空費しました。少しずつミトコンドリア遺伝子の知識を集めているうちに、広島大学理学部の大学院で、ミトコンドリア遺伝子の抽出と解析技術を修めてきた女子が見つかりました。彼女の協力でミトコンドリア遺伝子の仕事が急速に進みました。私の定年1年前のことでした。

最終的にはわれわれが求めていたミトコンドリアのATPase, cytochrome oxidaseなどの遺伝子のある箇所ですら明らかに強いDNAの断裂(Ladder形成)の起きていることが明らかになりました(図8)。

ミトコンドリアはミトコンドリアの分裂によって増え、細胞のrenewalのたびに腎全体にこの傷害されたミトコンドリアが広がり、やがて全体の能動輸送が強く障害され、疾患としてもovertになってくる。これがイタイイタイ病の始まりだったのです。しかし今後に残された問題として、

- ①DNA断裂の機序は？
- ②骨Ca防御機構と低P, 低Ca血症との関わり合い方は？
- ③本症骨軟化症と腎症ともに女性に多い理由は？
- ④カドミウム汚染地でイタイイタイ病として発症するのは2～3割で、残りは潜在性の型で見られる。その理由は？

など未解決な点が残されています。



以上、私の腎炎研究は人からの頼まれごとを続けるうちにミイラ取りがいつのまにかミイラになっていたようなものでした。

**重松** 後輩に大事な宿題を残す仕事になったと思います。どうもありがとうございました。

では次に木原先生をお願いします。木原先生は循環器のほうから病理に入って来られ、有名な腫瘍の発見をされて、それから腎臓、糸球体、そして上皮細胞に焦点をしぼるというふうに移られてきたようですが、まず病理を志したきっかけからお話しいだきたいと思います。

## ●鳥飼龍生教授との出会い

**木原** 私は一つの偶然と言うべきか、優れた人たちとの出会いという形で、最終的に病理学を専門とするようになったと考えています。学生の頃、第1内科に非常に立派な教授がおられて、その方の臨床講義に魅せられ、内科に入局しようと思っていたのです。鳥飼龍生教授で学Ⅲの春に東北大学にお移りになったので、私は鳥飼先生の最終講義を聞いた学年ということになっているのですが。

それは別として、私はインターンを立川の米国空軍病院で務めました。われわれ10人は日本人ですが、指導してくださるほうは全部アメリカ人医師でした。その中に病理医が2人いて、主任はWebstarという方でした。

## ●インターン時代の立川米軍病院から Baltimore City Hospitalへ…… Pollack教授との出会い

**飯高** 杉野信博先生も立川ではなかったですか。

**木原** そうですか。私の先輩になるわけですね。

Webstarには“波星”というあだ名が付けられていましたが、その下にSpearという方がいたのです。彼らは教育熱心で1週間に一ぺんずつ夕飯を食べたあとに、われわれを集めてはクイズをやってくれたのです。病理標本を見せて顕微鏡所見の読み方を教えてくれました。Spearの紹介で、私はインターンを終わってすぐ国家試験の結果もわからないうちにアメリカで病理のインターンをスタートすることにした

のです。インターンで内科や小児科を回っている時に、いかに自分の知識が乏しいかということに気がついて、これは少し勉強し直さなければならないと考え、Spearから紹介されたBaltimore City Hospital (BCH) の病理部門で研修を開始しました。この病院は膠原病の提唱者Klempererの高弟であったPollackが主宰しており、多忙な仕事の合間にSLEを特徴づけるwire loop病変、hematoxylin体、onion skin lesionなどの言葉が生れた思考の過程を直接聞くことができたわけです。病理解剖学は病的現象が生じる原則をつかみ取る作業であると学んだ最初の2年間で今感謝しています。

## ●Johns Hopkins大学でのRich教授との出会い

BCHはJohns Hopkins大学の教育病院の一つでしたが、次の2年間はJohns Hopkins大学の病理で免疫病理の実験をいたしました。ご承知のようにForssman抗体をモルモットに静注すると、激しいショック状態に陥り、数分で死に至りますが、希釈したこの抗体を頻回に投与しておくことで致死量の抗体をチャレンジしてもショックが起こらない現象の解明をまず行いました。結論は希釈した抗体の前処理で補体の低下が一時的に起こり、CH50の低値が持続する間ショックを避けることができること、培養したモルモット腎由来の細胞膜上のForssman抗原は蛍光抗体法で減少していないが、抗体を結合した後、補体が活性化される部分が脱感作処理で抑制され、細胞膜の融解が起こらないことを確かめました。小さい実験でしたが、結論を導くまでの仮説、企画と実行は免疫病理への導入として強く印象に残ったスタートでした。当時もし、考えを深めておれば、モルモット腎動脈にForssman抗体を動注して、*in situ* immune mechanismによる実験腎炎の一つを1960年の初め頃に報告できたはずでした。モルモットのForssmanショック回避実験はRich教授の示唆で助教になっていたSpearが計画し、私が参加した実験だったのです。Rich教授は病理学教室のチェアマンを退職されていたのですが、毎日名誉教授室に顔を出され、その警咳に接した最後の日本人が私でしょう。先述したPollack教授とRich名誉教授との出会いが、

私を腎病理への道に駆り立てたと考えています。出会いが人生を決めたというわけです。

もう一つ Spear と熱中した実験は家兎を低酸素状態で長期間飼育し、ヘマトクリットを70~75%の高値にさせ、糸球体変化を起こさせようとした実験でした。チアノーシスを伴った心奇型例の糸球体にメサンギウムの増殖と基質増加をとる病変を Spear は見出していたので、家兎を使って実験的に再現しようという仮説でした。家兎のゲージをさらに密封した箱に入れて、窒素ガスを流し、低酸素状態で100日飼育するものでしたが、数時間ごとにガス流量のチェックが必要でしたから、目が離せない実験でした。この例でもおわかりのように、剖検例の綿密な検討から見出した変化を実験で再現しようとする方針が Rich 教授の実験哲学であったと理解しました。1940年代の後半から1950年代にかけて、Johns Hopkins で行われた serum sickness type の実験腎炎の研究は、1934年を境として剖検例の中に急増した結節性動脈周囲炎がサルファ剤の臨床導入の時期と一致し、hypersensitivity angitis の概念で Rich 教授が指摘されたことに本当の理由があったと体得したのです。

重松 それで、hypersensitivity angitis という言葉が生れたわけですね。

## ● hypersensitivity angitis の概念

木原 そうということなんです。Barthrong, Pollack, Germuth, Heptinstall らの名前が serum sickness nephritis の仕事の中で見出されるはずなんです。

私は前述した2つの実験の合間に、無差別に集めた剖検腎の凍結切片を切り、蛍光抗体法で免疫グロブリンの沈着を観察していました。この頃長澤俊彦先生(現在、杏林大学学長)がドイツ留学の帰路に Baltimore に寄られ、私の研究室にも訪ねて来られました。この時 SLE の腎切片を蛍光抗体法で観察していただき、感激されたと後に伺ったことがあります。Fallot 四徴の糸球体病変にも、メサンギウム領域に免疫グロブリンが沈着しており、Heptinstall の Pathology of the kidney 3, 4版にわれわれの写真が載っています。

先ほど話題となった巣状分節性糸球体硬化症の vulnerability について最初の指摘も Rich 教授でした。

しかも、主任教授を退職された年(1957年)に過去30年以上も考え続けてこられた問題(論文中の剖検番号から年代を計算して)を、vulnerability と要約されて、これまで記載されなかったと標題をつけて Bulletin of Johns Hopkins Hospital(JHH)に報告されているのです。Hamman-Rich 症候群と呼ばれる肺疾患、one shot serum sickness の各臓器の病理変化、FSGS の初めての報告は big journal に掲載される立派な内容の論文でありながら、Johns Hopkins の紀要に載っているのです。

竹林 Rich は戦前からもうチェアマンだったのですか。

木原 そうです。呼吸器疾患に携わっている人は Hamman-Rich 症候群というのでよく知っていると思います。

竹林 honeycomb lung の症例を報告したあの Rich ですか。

## ● Johns Hopkins 大学の病理学への取り組み方

木原 そうなんです。Rich は非常に臨床的な知識が豊富で、丹念に症例をみておられる教授です。すごく立派な人だったと思います。

JHH の紀要に投稿する理由を Rich 先生に直接確かめたわけではありませんが、所属する大学への矜持の表れと私は想像しています。私の病理学スタート時代の仕事から少し離れますが、Johns Hopkins の病理学への取り組みを話してみます。日本に帰る時期を何時にしようかと悩みましたが、4年間を終了した時点で帰国しようと思った2, 3の理由の1つが JHH のような病理学運営の夢を持ったことですから。Johns Hopkins の病理学教室の日常業務である病理解剖を例に述べますと、開学以来の解剖第1例から通し番号がつけられ、私のいた時で5万台で、年に500~600体の剖検が行われていました。そして、1,000例ごとに最終診断書中の主、副病変が項目ごとにまとめられて、誰でも簡単にスライド標本を閲覧できるようになっているうえ、Reed が観察し、記載した Hodgkin 病の巨細胞を見出したのは何番と何番の症例であるとか、Whipple 病のオリジナルとなった症例の古いホルマリン漬けになった組織片を電顕で再検

索できるなど、歴代の症例の見事な整理と活用できる環境でした。アメリカの病理学教室の教育目標は診断学であり、標本を顕微鏡で観察するだけでなく、症例を丸ごと学ぶものであって、少人数の学生にその数に近い指導医との熱の入った討論、議論でした。講堂内のいわゆる講義は総論が主で、10回以下で終了し、症例中心のディスカッションです。これらは私が新潟大学で受けた病理学の講義と実習とは著しく違うものでした。1年上の学年は下の学年の人たちを教える、あるいは導く(student lecturer制度)なり、インターン、レジデントの制度は教える、教えることで自らが学ぶという精神があふれているので、知識は共通の財産で活用されてこそ、次の進歩があるという考え方でした。このシステムを日本で活かせるだろうかの期待と夢で帰ろうと決め、また、Pollack先生の紹介でお会いできたMt. Sinai病院(現Mt. Sinai University, New York)の大谷博士(千葉大学の出身でKlempererが主宰されていた当時、外科病理学の専任者)から、早く日本に帰りなさい、日本の医学教育と研究をどうしたらいいのか、アメリカの実情を参考にして考えなさいと諭されたことも帰国を決めた気持ちの中にあるのでしょうか。

最後に帰国の挨拶にRich教授を訪ねたとき、書棚からAschoff, Kiyonoの連名で書かれたRES系を論じたドイツ語の本を取り出され、ご自身が若い頃に感銘を受けた本の1つだと言われながら、このような立派な仕事をした日本人がいることを示しながら、激励を受けたことをなつかしく思い出します。

話が前後しますが、家兎を低酸素状態で飼育し、Fallot四徴の例にみられた糸球体変化を実験的に作成しようとした試みは失敗でした。糸球体の腫大とうっ血だけでした。二度目の試みには腎炎を負荷してみようと、Germuthの実験であるone shot serum sickness type nephritisを加えました。過剰な循環状態のうえに腎炎を重ねるとコントロールと違う強い病変になることを知り、この結果はBrit J Exp Medに載せてあります。コントロール実験を3回ほど繰り返しましたが、その都度腎炎の発生率が異なり(よくて50%、悪いと20%)、抗体産生の程度が家兎ごとに違い、抗体上昇時に血中に残る抗原の量の差で、腎炎の程度が違ってくると実験のもつ不思議さを体験しました。考えれば当然のことですが、当時は新鮮に

憶えました。それから激しい場合には、腎臓だけでなくいろんなところに病変が起こります。大きな血管にも起こるし、小さな血管にも。激しい場合には脳室の脈絡叢や肺血管のところまでみんな起こっているのです。それを蛍光抗体法で抗免疫グロブリンを染めて観察しました。

**竹林** 話が少し逸れるかもしれませんが、私は高血圧の動物実験していたときがあるのですが、動物実験でウサギでもネズミでも、悪性高血圧なみの状態にすると血管炎、いわゆるPNが沢山起こってきますね。特に腸間膜などで発見しやすい。あれもいまの先生の言われたようなメカニズムでしょうか。

**木原** 悪性高血圧を動物につくることは非常に難しいのでわかりませんが……。

**竹林** いや、Page氏の方法というのがあるのですよ。腎臓をゴム布で締め付けると、1週間後に200mmHgぐらい血圧が急上昇しますよ。そういうラットを1,2カ月後に観察してみますと、腸間膜の小動脈分岐部に白い結節ができてきます。それを標本にしてみたら、みんな結節性動脈炎の状態なのです。

**木原** PNです、腸間膜のね。Kussmaulらの論文は本当にそうですから。serum sicknessの場合は、小さい動脈が主で、かつ組織像は近似していますが、悪性高血圧とは別の機序で起こるわけです。

実は内科の大学院に入ったままアメリカに行ったのですが、帰ってみると、私が感銘を受けた鳥飼教授の後任の西川光夫教授が、大阪大学の教授になられてもう新潟大学にはおられなかった。内分泌学が専門の方なのです。帰っても西川先生はもうおい出にならないし、内分泌学と変わって、今度は血液学の方が教授になられたのです。信州から松岡教授が来られて。アメリカで考えていたように病理へ入ろうと決めたわけです。

しかし、正直言って当時の病理学教室は、どこもそうだったのだらうと思うのですが、実験をするようなところは皆無に近いのです。自分の学校で淋しいことでしたが、蛍光顕微鏡、冷凍室、deep freezerなどはありません。培養を手掛けることもできませんでした。動物を飼うにしてもお粗末な小屋があるだけでした。昭和30年代の終わりごろというのは。動物実験施設なんかありませんね。

話は前後しますが、Johns Hopkins大学の病理とい



うのは、地下1階から7階までの建物を全部病理で使っているのです。いちばん上が動物小屋なのです。そして実験しているグループが沢山ある。そういう中のひとりと非常に仲が良くなって、これが彼が教えてくれた染色がBowie染色です。

彼はセントルイスのWashington UniversityのHartroftの下で病理を学んできて、Baltimoreに移って来たのです。レニンの染色は試薬をつくるのがすごくミステリックなところがあって、ちょっと間違えると染まらない。オーバーになるとまた染まらない。ちょうどいいところで薬品をつくらないといけない。錯化合物なのです。2つの薬品を混ぜていって、その混ぜるところをきちっと合うようにしないとつけれない。そういうところを彼から聞いて、日本に帰って来たのです。この染色法を使って、症例研究や動物実験をやろうとしました。

**飯高** レニンの染色とjuxtaglomerular tumorとの関連があるのでしょうか。

**木原** そうです。

それで、日本に帰って来て病理に入ったのですが、うちの親父は病理なんかに入ったら一生食えないぞと言うわけですよ、親父は開業していましたから。それで反対だというわけで、その説得が大変だった、私は長男だったものですからね。それを、好きなことをやらざるを得ないといった調子で、押し切って病理に入ったのです。

病理のほうでは、アメリカから変なやつが帰って来る、生意気だったらみんなでぶったいて追い出そうなんていう、下相談があったという話を、あとから聞いたのです(笑い)。

**竹林** そのときの病理の教授はどなただったのですか。

**木原** 藤巻茂夫先生です。当時、新潟大学は二教授一教室でした。

**竹林** もう一方が北村先生ですか。

**木原** 北村四郎先生というのはすごく物事の結末をつけることに厳しい方です。

そういう状態のところだったのですが、腎臓の研究をするという雰囲気はどちらの病理学教室になく、まったくゼロなのです。

**竹林** 膠原病を研究されていたのですね。

## ●レニンを分泌する細胞からなる腫瘍の発見

**木原** そうです。1人で研究していたときは何をしたかということ、手術材料、剖検材料など試料集めから始めたわけですが、たまたま腎血管性高血圧症の剖検例があったりして、非常にきれいな左右差のBowie染色性の差を報告したことがあるのです。

たまたま中検の病理診断を私が担当しているときに、妙な腫瘍があつていろいろ聞くと、高血圧で腎内血管の狭窄があるかもしれないというので、腎摘出術を行ったら、血圧がさっと下がった。若い女性でしたが、高血圧症(収縮期200mmHg以上)、低カリウム血症、多尿があり、原発性アルドステロン症に類似の症状を示していました。この患者は一度、東北大学第2内科を受診し、高レニン値、高アルドステロン値などが確かめられていましたが、転院の理由は不明でした。当時の東北大学第2内科は鳥飼龍生教授が主宰されており、偶然とはいえ、因縁だと思いました。Bowie染色の標本を鏡下に見たとき、頭の片隅にあつたレニンを分泌する細胞からなる腫瘍の存在、それを見つけたと興奮を隠しきれませんでした。

しかし、こんなに簡単に見つかるというか、これはおそらく過去にもあつて見落としているだろうというので、サージカルの手帳をすべてひっくり返して、腎臓の腫瘍の中から可能性のあるものを探して、Bowie染色をしたのですが、見つからないのです。文献を調べても出てこない。そこで「A hitherto unreported……」という表題にしました(図9)。Rich教授のFSGSの表題冒頭部分をそのままお借りしたのです。「これまで記載されたことがない」と。そうしたらゲラ刷り校正ときに、「Am J Med」にイギリスからの報告が出たのを知ったのです。ですから先方が半年早いのです。向こうはrenin secreting tumorという名前なのです。私はjuxtaglomerular cell tumorという名前を付けました。

そうするうちに英国例の病理所見を診断したオックスフォードのRobb-Smith教授から手紙と標本が来て、お前の言っているものとわれわれのと同じだろうかと言うので、私もわれわれの標本をRobb-Smithに送って、同じだということを確認しあつたのです。

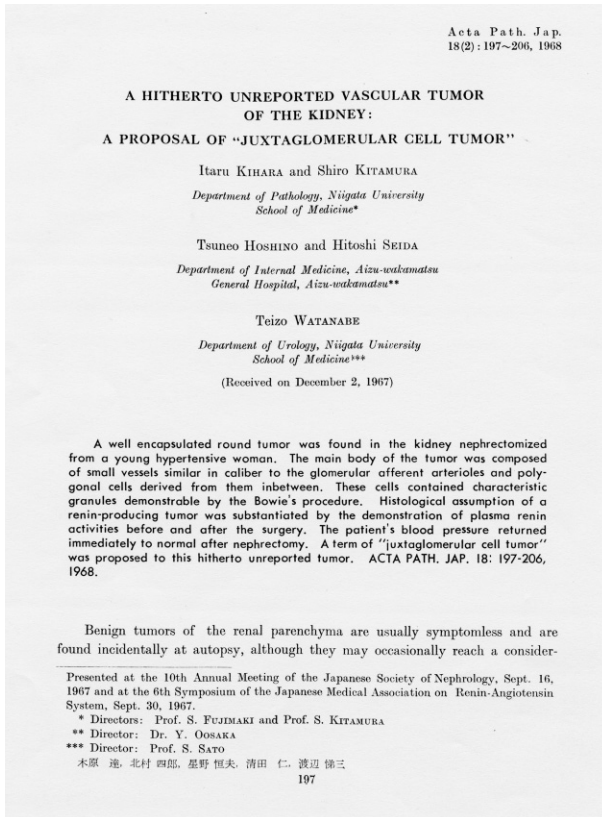


図9 後に Robertson-Kihara 症候群と名づけられることになる Acta Path Jap(1968)に発表した論文の冒頭頁

手紙の中に3例目はオーストラリアにあるということが書いてあり、1966、67年に急に発見されるようになる理由はどこにあるのでしょうかと書いてありました。しばらくして、3年ぐらい経ってからでしょうか、Michigan大学の内科で内分泌を専攻していた Conn教授、primary aldosteronismを言い出した人ですが、この教授が米国の症例を経験されて、Robertson-Kihara症候群という名前がいいだろうと言う論文を書いているのです。

そのころ近藤先生から手紙をもらっていろいろ疑問がついていた症例が剖検例の中にあつて、腎に腫瘍が見つかったのが、あるいはこれでしょうか？

**重松** 千葉大学にもあつたんですね。

**木原** そうです千葉大学です、近藤先生が剖検例の中に見つけれられたのです。結局は症状としては malignant hypertensionということになりました。このような例はきっと過去の剖検例にあるだろうと考えたし、これはひょっとするとノンファンクションというものもあるのではないかと思ったのですが、実

際にあるのです。

**竹林** そうでしょう。サージカルにわれわれのところも1例で出てきたのです。

**木原** それでレニンを染めるときれいに染まるというのを、「Pathology International」の1997年に報告してあります。2例の報告です。1例は山形の病理、もう1例は新潟の市民病院で見ついている。いまは超音波でドックの検診をするでしょう。

**竹林** サーベイランスが簡単にできるようになっているからね。

**木原** 小さな Grawitz tumorを見つけたというので腎を取ってしまったのです。調べてみると Grawitzではない。それでレニンを染めてくれと私のところに言ってきた、レニンに対する抗体があるので。レニンの抗体は Vanderbilt 大学稲上教授の教室に留学されたグループからいただいたお墨付きの抗体で染めると、ばっちり染まるのです。山形の症例も新潟の市民病院の症例もです。

ところが高血圧はありません。だから、血圧は正常なのでレニンを測ってないというのが、非常に残念なところなのです。そんなことをしたら保険で通らないから、測るわけにいかないのだと言うのです。血清がとってあればいいのですが。

私は病理で北村先生の宿題報告の準備に手伝わされて、2年ぐらいそれに掛かりきりだったりしているうちに、大学紛争があり、それから大学全体の改築、移転というどさくさがあつて、医局長をしていた関係上、いろんな仕事に忙殺されていました。腎研究施設ができたのが1973年、その開設講座に移りました。だから2003年が30年目ということになります。腎研究施設ができたと言っても、新設とはまた大変なわけで、一から立ち上げるスタートで、建物もみんなが移転して残った木造の建物に腎研の看板を掲げました。

**重松** 動物の飼育室作りだって大変だったみたいですね。

## ●新潟大学腎研究施設の立ち上げ

**木原** 大変でした。悔しまぎれに、大学の正倉院だなんて、冗談を言っていたのです。

重松先生も覚えておられると思うのですが、まず

動物を飼うということはできるのですが、餌が一晩のうちになくなってしまいう建物でした。みんな野ネズミが食べてしまうのです。それでガラスの蓋をしたりしたのですが、まったく効かないのですよ、横から出入りされて。そして白と黒のぶちのネズミが昼間からそこらじゅうを走り回っているのです。

そんなことで韓国型出血熱にかかったのかもしれませんが。そのときに教室員は4人いたのですが、全部抗体が陽性なのです、発症したのは私だけなのです。いちばん弱いのがですね。だから、いまでも私の抗体価は、希釈で言うのですが、1,000倍以上していると思うのです。

**竹林** そんなに長く残るのですか。

**木原** はい、そうだと思います。

そんなことで、京大のウイルスの教授が視察に来られたとき、動物小屋をご覧になって、これでは当然ですねと言われた覚えがあります。

現在、福岡大学内科におられる斉藤喬雄先生もそうなんです。

**竹林** 斉藤先生も韓国型出血熱にかかっていたのですか。

**木原** そうです。彼は同病相い哀れむなんて、私に手紙を寄越しましたが。

そういうことが各地に動物実験施設ができた、きっかけの一端でもあるかなと思っっているのです。

あとの腎研の活躍振りは、重松先生からお話しくださればと思います。

**重松** それで、木原先生は最終的には糸球体腎炎の研究に入られたわけですね。

**木原** やらざるを得ません。

## ●慢性腎不全に対する予防策としてのポドサイト、足細胞、形質転換の研究

**重松** そしてポドサイト、足細胞。いまその形質転換ということで、話題の細胞ですが、そこに目を付けられたのはどういうことからですか。

**木原** 最初から腎研の一つの目標としては、慢性腎不全に対する予防策というか、考え方をきちんと整理していこうというのが、基本線であったわけです。現在もそうだと思いますが。そういう状態だからこそ腎研究施設ができたということにもつながる

のです。もちろん木下先生という立派な先生がおられたとか、移植が最初に新潟で行われたとか、いろんなバックグラウンドがあったからなのですが、われわれの目的は、さつき申し上げたような、腎不全へ進行するという問題をどう考えるかということだったわけです。

それで私は標本を見るという一つの宿命を負わされたというか、その立場だと考えていましたので、腎生検の診断を行う時に、連続切片を作ることを前提にしました。私達は最低30枚ぐらい切って、そしてスキップして3つの染色を置いて、あとに残った未染の試料はヒストケミストリーに使うという姿勢でした。

結局癒着、硬化という筋道は、何が癒着させるかというあたりの問題点を考えると、やはり上皮細胞の役割を浮かび上がらせることが必要であって、また剥離というのはなぜ起こるかとか、なぜfocalに起こるかとか、そういう問題をやはり組織の上で見えていくと、やっぱり部分的にそれを落とさせるようなプロセスというのがどっかであって、そこに癒着が発生し、広がっていくという、そういう問題を考えるに至ったわけです。

一方、培養もやっていたので、メサンギウム細胞の培養から離れて、上皮細胞を培養するということに、私達のグループは力を注ぐようになったわけで、いまでも上皮細胞の培養で成功しているというのは少し慎重さが必要です。本当は単にミックスした細胞を見ているのではないかなと姿勢をまだ崩してないのです。純粋にたこ足細胞を培養することができるかという問題が、依然として残っていると思っっているのです。

もう一つは上皮細胞は正常状態では、cell cycleを回さないということがはっきりしているのですが、ある状態になると回るかもしれないという状況がある。そのへんの分子生物学的な研究を押し進めることが大切です。一方、やはり臨床的に結び付けるには、上皮細胞が尿の中に落ちるという可能性があるし、細胞の部分が壊されて、それらがまた尿中に落ちてくるわけで、定量的に測るということも大事だろうと話しています。それが臨床的に有意義なことであろうと、上皮細胞研究会というものを立ち上げました。



上皮細胞が丸ごと落ちる、断片でも落ちる、それから非常に小さな形で落ちることがわかりました。細胞がぼんと落ちるといふこと以上に、非常に小さな形で落ちているということがわかるのです。おそらく激しく細胞の膜が病気になるると切り崩されて尿の中に落ちている。それは尿を全部溶かして、そしてradioimmunoassayをするとわかる。細胞のほうは数を数えればよいという形で、検査法も2つの角度からうまくやることができるようになりました。

**飯高** 癒着のときに上皮細胞の障害から起こるといふことですが、GBMのpolyanion障害を起こす目的から、aminonucleosideを使って、10mg/100g体重程度の量を腹腔内投与すると、まだ糸球体硬化に至らない初期の段階で、上皮細胞が空胞状になってパンパンにふくれ上がって、強いvacuolationが起こってくるのです。ですから、いちばん最初GBMのpolyanion障害と同時に、上皮細胞の障害がまず起こ

ってきている。

**木原** 上皮細胞の障害モデルですね。

**重松** ありがとうございます。最初は教育の問題とか、臨床への取り組みとか、そういうふうなことも加えて話していただこうと思っていたのですが、いままでの研究を振り返るという中で、病理を専攻するようになった理由であるとか、それから剖検が熱心な病院に行けば、こういう立派な学者が育つということも、自ずと明らかになりましたので、わざわざ改めて教育のお話をうかがうことはしなくていいだろうと思いました。今日は3人の先生に、われわれが知らなかった裏話などから、後輩の人達にもこれから担って行く腎臓病学で、一つのよい刺激になるお話をしていただけたと思います。

どうも長時間ありがとうございました。

(終わり)