

表皮細胞に魅せられて ; 臨床家はなぜ研究しなければならないのか

近藤 慈夫

山形大学医学部情報構造統御学講座皮膚科学分野
(平成18年9月5日受理)

要 旨

引退するに当たって、多くの研究者が、自分はいったい何ほどの事を成し遂げたのであろうかと憂鬱になると聞いた。小生も悩むその一人であり、ここに、小生の生涯の業績を省みて、そして己の辿ってきた道がどうであったか検証すべく、主なる原著の引用回数とそのジャーナルのインパクト・ファクターを抽出して比較検討した。そして体験で実感したことを述べた。臨床家が何故研究しなければならないのか？という己の疑問にたいして、臨床家は患者を扱える特権を持っている。従って、病態を研究する義務がある。そして、基礎研究者にそのデータのヒントを与えるようにしなければならないと思う。

はじめに

定年退職に際して、過去を振り返ることとなった。大先輩達が引退に際して、時折、漏らす言葉は、「俺はいったい何をやってきたのだろう。」ということであった。その当時は、こんなに業績をあげた人が、なんでこんなに「ぼやく」のだろう(?)と意に介さないでいたが、自分が引退に際して、同じ「ぼやき」が出て来た。大先輩たちに比べると、及ばぬ業績であるが、この際、自分の恥を曝け出して、己の過去の主なる原著を検証させていただきたい。

原著の査定においてその原著の引用回数とジャーナルのインパクト・ファクターの両者を並記してみた。

結 果

私の巡歴に従って、アメリカ オレゴン州立霊長類研究所皮膚生理学部門の3.5年間、つづいてイタリア バビア大学医学部皮膚科・皮膚老化および皮膚癌研究所の約1年間、そして、西ドイツ フランクフルト マックスプランク研究所生物物理学部門の3年間少々、最後に山形大学医学部皮膚科の30年間弱のそれぞれの研究生活において、原著をピックアップした。

オレゴン州立霊長類研究所時代
Adachi K, Kondo S, Hu F: Suppression of mouse melanoma by cortisone. Nature, 220: 1132 - 1133, 1968.

(B16マウスの大腿部筋肉中にB16メラノーマ株細胞を注入して、そこにコーチゾンを注入して腫瘍の増殖抑制が起こった。)

引用回数：10

インパクト・ファクター：32.2

Kondo S, Adachi K: Phosphofructokinase (PFK) regulation of glycolysis in skin. *J Invest Dermatol* 57: 175-179, 1971

(ヒト頭部毛嚢および猿の皮膚を素早く摘出し虚血を起こさせ数秒後に凍結して、それを凍結乾燥して実体顕微鏡下にて表皮、汗腺、毛嚢鞘を摘出して、 μg 単位の量から解糖系の中間代謝物質を定量した。その経路の流れを調節している律速酵素PFKの前後の中間代謝物質の量が前が減少後が増加しており、すなわち定常状態に対して cross-over した。この現象はエネルギー代謝の流れがよくコントロールされていることを表している。)

引用回数：16

インパクト ファクター：4.2

Kondo S: Phosphorylation of pigmented mouse melanoma. *Arch Dermatol* 107: 583-586, 1973

(この当時は色素細胞内のミトコンドリアと色素顆粒が遠心分離により同じフラクションに位置し、色素顆粒が呼吸しているのではないかという説があった。当時新しく開発された遠沈法を用いて両者を分離し、オキシグラフィーにて色素顆粒がやはり呼吸をしていないことを明らかにした。)

引用回数：0

インパクト ファクター：3.2

以上はアメリカにおける研究の一部であるが、ほとんどの研究材料は動物であった。

イタリア・パビア大学時代

次いでイタリアにおいて、はじめてヒトを扱い、乾癬の皮膚病巣部を実験材料として利用できた。

Kondo S, Gerna-Torsellini M: Phosphofructokinase (PFK) regulation of glycolysis in psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol* 62: 503-

506, 1974

(乾癬患者さんの正常部および病巣部の皮膚を局麻後、部分剥離し、室温の生食に浸して数秒単位で急速凍結して反応を止めて、凍結乾燥する。それから表皮部分を切り分けてその解糖系中間産物を定量する。正常部および病巣部ともPFKの前後において cross-over の現象が観察されたので、乾癬の病巣部表皮においても解糖系のコントロールが働いていることが立証された。)

引用回数：0

インパクト ファクター：4.2

フランクフルト・マックスプランク研究所時代
ドイツにおいては、皮膚科と関係のない研究、すなわち再びヒトから離れて、ラットの膵臓と耳下腺の外分泌機構における分泌ホルモンとカルシウムイオンの関与について検索した。そして分泌ホルモン(パングレオザイミン、アドレナリンなど)の刺激を膵臓や耳下腺の細胞内でカルシウムイオンがセカンドリーメッセンジャーとして伝えていることを示した。そのうちの代表的な論文を示す。

Kondo S, Schultz I: Calcium ion uptake in isolated pancreas cells induced by secretagogues. *Biochim Biophys Acta* 419: 76-92, 1976

引用回数：136

インパクト ファクター：5.0

山形大学時代

日本に帰国して山形大学にてはじめた研究においては、ヒトと動物からサンプルを充分に得られる状況となった。ヒトにおいては主として乾癬患者の皮膚、毛嚢、種々の皮膚腫瘍、動物においてはウサギなどの皮膚、毛嚢などが得られた。ヌードマウスへのヒト腫瘍、毛嚢などの移植も行うことができた。

Kondo S, Aso K: Establishment of a cell line of human skin squamous cell carcinoma in vitro. *Br J Dermatol* 105: 125-132, 1981

表皮細胞に魅せられて

(ヒトの悪性腫瘍から体外で永久に植え継ぐことが出来る細胞株を獲得するのは非常に困難な事であると言われている。我々は幸運にもヒトの手背から生じた表皮発生性の有棘細胞癌から培養株を樹立することが出来た。HSC-1と命名した。)

引用回数：38

インパクト ファクター：2.4

Kondo S: Maintenance of epidermal structures of psoriatic skin in organ culture. *J Dermatol* 13: 242-249, 1986

(体外で器官を培養維持する方法を器官培養というが、乾癬の病巣部皮膚の病的状態をそのまま数週間にわたり器官培養に成功した。これまでは、一日程度で乾癬の病的表皮構造は変性してしまう程度であった。)

引用回数：6

インパクト ファクター：0.7

Kondo S, Hozumi Y, Aso K: Long term organ culture of rabbit skin: Effect of EGF on epidermal structure in vitro. *J Invest Dermatol* 95: 397-402, 1990

(ヒトの皮膚の器官培養では4週間までは維持できたが、げっ歯類の皮膚の表皮はヒトより遥かに薄いためか、兎の耳の皮膚では3ヶ月間は正常な構造を保てた。EGFの効果を表皮構造において観察した。効果は2相性を示した。)

引用回数：12

インパクト ファクター：4.2

Kondo S, Hozumi Y, Aso K: Organ culture of psoriatic lesions: Appearance of granular layers in vitamin A-free culture media. *J Invest Dermatol* 98: 753-757, 1992

(乾癬の病巣部の器官培養の培地からビタミンAを完全に削除すると一日にして顆粒層が現れ正常角化の形態に変ずる。この状態にビタミンAを微量に添加すると1日にして元の乾癬の形態にもどった。正常の表皮形態を呈する非病巣部の器官培養ではビタミンAの濃度変化に鈍感である。乾癬の角化異常のメカニズムにビタミ

ンAが鋭敏に関連していることを示唆する。)

引用回数：3

インパクト ファクター：4.2

Kondo S, Hozumi Y, Maejima H, Aso K: Organ culture of psoriatic skin: Effect of TGF- and TGF- on epidermal structure *in vitro*. *Arch Dermatol Res* 284: 150-153, 1992

(正常、病巣及び非病巣部の皮膚の器官培養において、TGF- は表皮層の増殖作用は全く認められず、逆に表皮上層部からの変性が生じた。細胞を単離した細胞培養では増殖作用しか認められないことであるが、組織構造をとった細胞においては逆に変性作用を示したことは、興味ある現象である。TGF- はTGF- の作用を打ち消した。)

引用回数：10

インパクト ファクター：1.2

Kondo S, Hozumi Y, Aso K: Organ culture of human scalp hair follicles: effect of testosterone and oestrogen on hair growth. *Arch Dermatol Res* 282: 442-445, 1990

(乾癬の器官培養システムを利用してヒト頭髪毛嚢を摘出し、器官培養した。試験管内で毛嚢は7日まで伸びつづけた。これはヒト毛嚢を *in vitro* で伸ばした最初のレポートである。)

引用回数：38

インパクト ファクター：1.2

Kondo S, Hozumi Y, Sato N, Aso K: Organ culture of human hair follicles derived from different areas of the body. *J Dermatol* 19: 348-352, 1992

(全身各所の硬毛部、すなわち頭部、髭部、腋毛、恥毛の毛嚢を器官培養して毛の伸びをみた。すべての毛は大体同等の速度で5 - 7日にわたり伸びつづけた。)

引用回数：3

インパクト ファクター：0.7

山形大学皮膚科教室員の原著
(比較的引用回数の多いもの)

Ansai S, Hashimoto H, Aoki T, Hozumi Y, Aso K: A histochemical and immunohistochemical study of extra-orbital sebaceous carcinoma. *Histopathology*, 22: 127-133, 1993

引用回数 : 31

インパクト ファクター : 3.0

Yoshikawa K, Katagata Y, Kondo S: Relative amounts of keratin 17 are higher than those of keratin 16 in hair-follicle derived tumors in comparison with nonfollicular epithelial-skin tumors. *J Invest Dermatol* 104: 396-400, 1995

引用回数 : 15

インパクト ファクター : 4.2

Katagata Y, Kondo S: Keratin expression and its significance in five cultured melanoma cell lines derived from primary, recurrent and metastasized melanomas. *FEBS Lett* 407: 25-31, 1997

引用回数 : 12

インパクト ファクター : 3.8

Mitsuhashi Y, Kondo S: Post-zoster eosinophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 136: 504-505, 1997

引用回数 : 6

インパクト ファクター : 2.4

Takeda H, Kondo S: Differences between squamous cell carcinoma and keratoacanthoma in angiotensin type-1 receptor expression. *Am J Pathol* 158: 1633-1637, 2001

引用回数 : 13

インパクト ファクター : 6.4

Mitsuhashi Y: Does the salmon patch reappear? *Lancet* 351: 1034, 1998

引用回数 : 1

インパクト ファクター : 21.7

渡米した頃の時代は皮膚科においては、国内では一流の英文雑誌に掲載できるような医学論文はほとんど作成できない状態であった。したがって、アメリカの留学は研究したい者にとって夢の実現の第一歩であった。アメリカに行くと、早速、マイクロテクニクを教えられて、四苦八苦しながらも皮膚科の一流雑誌に掲載される論文が出来た。しかし、ある時、肝臓などの臓器においてcAMPの機能が注目され、研究テーマであった皮膚疾患の乾癬の病因論に当てはまるに違いない、と胸をわくわくさせたが、あいにく、その研究所には猿などの動物しか居らず、結局、アメリカの某大学の皮膚科でその研究発表がなされて、悔しい思いをした。次いで、イタリアにては乾癬患者さんのサンプルを得ることが出来て、アメリカでの技術を応用して乾癬表皮におけるエネルギー代謝のコントロールについて検索できた。結局、乾癬病巣表皮でもよくコントロールされていることが証明されて、長年の問題を沈静化してしまった。山形大学に来て、ヒトと動物の両方をふんだんに実験対象に出来るようになり、培養法を主なる手段として研究を行った。

乾癬の病因論はその時代の学問の風潮に合わせて、次々と変化してきており、cAMP説もそのひとつであった。乾癬は表皮が非常な勢いで増殖が盛んになり、しかも角化が、不完全になる多因子性遺伝の皮膚疾患である。世界的に頻度の高い疾患であり、特にコーカシア人種においては全人口の1~3%にあるといわれている。我が国では人口の0.1%以下といわれている。多種多様な異常がみつかっており、非常に多数の研究論文が排出されている。皮膚科の研究者にとっては一度は興味を持つ研究対象である。乾癬病因論は腫瘍と平行しており、初期には、エネルギー代謝の異常説、次いでcAMP説、そしてEGFレセプター説、アラキドン酸・カスケード説、好中球説、リンパ球説、STAT-4説、

表皮細胞に魅せられて

TACE説と変遷してきた。しかし、これからも変遷する可能性があり、将来、私見では、再生医学的発想が必要であり、体外で乾癬病巣を再現可能にするまでにいたるべきものと思う。そうであれば、我々がやってきた器官培養をさらに発展させて行くと良いことになる。われわれが辿ってきた道は地味ではあったが正しい方向ではなかったか？

私が8年近く欧米で放浪(?)して来た時、痛切に感じたことは、ヒトの疾患で動物モデルのないものにおいては、患者を離れては研究が出来ないということであった。臨床家がなぜ忙しい中、研究しなければならないのか、という当初の疑問にたいして、ヒトの病気は、それを診る臨床家しか扱えないものであり、とくに専

門科にいたれば専門医しかできない研究という結論になる。基礎研究者はタッチできないのであり、その部門での研究はその臨床家の特権であり義務であると思う。

研究発表においては、そのジャーナルのインパクトファクターが高いからといって、かならずしも引用回数が比例するものではない。インパクトファクターがかなり低いものではやはり引用回数が低迷するようである。しかし注意しなければならないのは、両者が低くても、その論文の内容に発展的ヒントが隠されていることがあるということである。

いずれにしても、小生のやってきた研究は未完成であり、退職後も機会を作って、目標を絞って継続して行けるように願っている。

皮膚科学講座



近藤慈夫 教授

略 歴

- 1940年10月 台湾 基隆市に生まれる
1960年 4月 北海道大学医学進学過程入学
1966年 3月 北海道大学医学部医学科卒業
1966年 4月 北海道大学医学部附属病院インターン
1967年 4月 北海道大学大学院医学科皮膚科学入学
8年後退学
1968年 6月 1971年11月
大学院休学して、オレゴン州立霊長類研究所
皮膚生理学部門留学（オレゴン州）
1871年12月 1972年11月
イタリア・パビア大学医学部皮膚科留学
1972年12月 1976年 2月
フランクフルト、マックスプランク研究所
（生物物理学部門）留学（途中、助手に昇進）
1976年 6月 山形大学医学部助手
1976年10月 山形大学医学部附属病院皮膚科講師
1981年12月 山形大学医学部皮膚科助教授
1992年11月 山形大学医学部教授
1999年 8月 山形大学医学部附属病院院長補佐（翌年3月まで）
2000年 4月 山形大学附属図書館長・評議員
（2002年3月まで）
2006年 3月 山形大学医学部教授 定年退職

所属学会 日本皮膚科学会評議員
日本乾癬学会理事
日本毛髪科学研究会世話人