



## 北海道における 癌研究の源流と人脈

札幌医科大学名誉教授  
北海道対がん協会名誉会長

菊地浩吉

### はじめに

北海道は他の地方と比較して癌研究が盛んである。研究者が多いばかりでなく、質的にも、基礎、臨床ともにより研究が育っている。何故か。それは、日本の癌研究が始まった時代の源流が北海道に注ぎ込み、その後継者達が北海道に癌研究の大きな流れを作っているからである。

それでは日本の癌研究の源流を何処に求めるべきであろうか？ 衆目の一致するところ、山極勝三郎先生である。明治、大正時代、癌の研究は専ら病理学教室で行われていた。東京帝大病理学講座の山極教授は私の世代の生まれる以前に、既に逝去されていたが、「山極・市川のタール癌」の話は耳にこびりついており、胸に深く刻み込まれていた。

山極先生の一世代後の吉田富三東大教授は腹水肝癌、吉田肉腫研究で日本の腫瘍病理研究をリードされていた。吉田先生は、私が病理学教室に入った頃は、日本病理学会の万年総務幹事で、日本病理学会のモーゼのような存在であった。本小論では、この山極、吉田両巨人を核に、北海道の病理学、腫瘍学がどのように関連を持ち、どのように発展して来たかを検証したい。

### 1. 山極勝三郎先生と北海道

北海道は、実は山極先生の衣鉢を継ぐ研究者が多いのである。昭和33年（1958）に札幌で武田勝男教授のもとで開催された第51回日本病理学会は、ちょうど山極勝三郎先生の生誕100年にあたっていた。当時の札幌には、山極先生ゆかりの方々が多く活躍していたことから、この機会に山極記念式を札幌で開こうということになった。約50年前に「山極100年記念式」が行われた。私はこの時北大武田病理の大学院2年目で、この学会の下働きをしていた。図1はその式典を私が撮った写真である。舞台の真中に大きな山極先生の写真が掲げられている。向って左に北海道在住の山極先生ゆかりの方々と、左列右端は山極勝三郎先生の御息の山極三郎先生で北大獣医学部の比較病理教授、その左は山極先生のお孫さんの順二さん。そのお隣が後述する大野精七札幌医科大学学長、次いで武田勝男学会長。向って右側の雛壇には、日本病理学会理事で山極勝三郎・長与又郎門下の千葉大病理の滝沢延二郎教授、一人おいて東北大学病理の赤崎兼義教授。

この記念式の折の吉田富三先生のお話は残念ながら記録されていないが、私の記憶では、山極・市川先生を讃え、“Japanische Gedult 日本人の忍耐”や、開催地札幌にちなんで、“pioneer spirit 開拓者精神”の感動的なお話があった。この2つの言葉は山極、吉田両先生、お二人のキーワードとして、50年後の今日でも変わらないと思う。

山極・市川（図2）タール癌成功の時から数年後は、北海道大学に医学部が創設された時期であり、pioneer精神を持った山極先生ゆかりの人材が、期せずして北海道に集まった。これらの人々が北海道の病理学・腫瘍学の基礎をつくり、現在はさらにそれらの後進が活躍している。その一人である札幌医大病理の佐藤昇志会長のもとで、2013年に再び札幌の地で山極・吉田記念会が催されたことは、大変意義深いものであった。私達の世代は、大東亜戦争（1941-1945）敗戦のどん底から這い上がろうとしていた時代で、山極・市川の実績は、私達に日



図1 山極先生生誕100年記念式、札幌

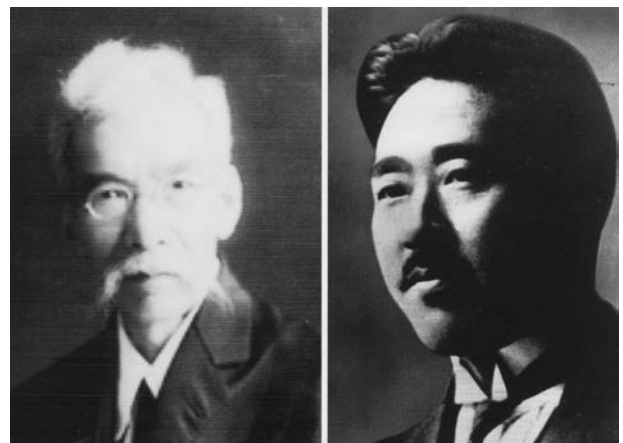


図2 山極勝三郎先生(左)、市川厚一先生(右)

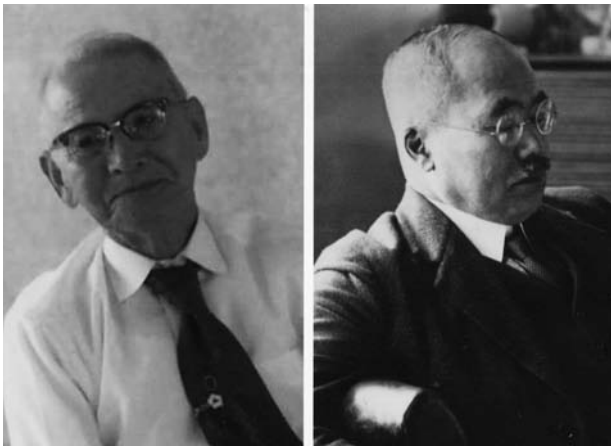


図3 大野精七先生(左)、今裕先生(右)

本人の誇りをもたせてくれた心の支えであった。先ずこのことを強調しておきたい。

## 2. 北大医学部創設期の癌研究者とその後継者

市川厚一先生は、東大でタール癌成功の後、大正7年(1918)に北海道大学に帰り、農学部畜産科に比較病理学講座を創設された。山極先生のご子息の山極三郎先生は市川先生の後任、さらに帯広畜産大学学長となった。ウイルス感染症を専門とし、後継者の藤本胖教授は鶏ウイルス腫瘍のマレック病を研究している。市川先生のご子息は北大一外、国立札幌病院で腫瘍外科を担当した。

大野精七先生(図3)は山極勝三郎先生の門下で、

鶏の卵管粘膜下にシャルラッハロートを注射して、注射部位に間違いなく卵管の上皮性腫瘍(癌)を作った(1915)。北海道の研究者には大野先生のこの業績はほとんど知られていないが、この研究は、市川先生のタール癌(1915)とほぼ同時に行われた。

大野先生の卵管癌の発癌の研究は、「純粋な化学物質で、内臓の上皮性の腫瘍を世界で最初に発生させた重大な研究である」と吉田富三先生に高く評価されている。歴史にifは許されないというが、もし山極先生が市川、大野両先生の実験を取上げてアピールしたならば、日本最初のノーベル賞は、山極・市川・大野に与えられていたかもしれない。

大野先生はその後、ドイツのFreiburg大学病理のAschoff教授に師事し、その間、産婦人科のOpitz教授、Kiel大学婦人科のSchröder教授のもとで研鑽され、帰国(1924)。北大産婦人科教授、医学部長、1945年北海道女子医専創立、1950年札幌医科大学創立、1974年東日本学園大学創立と、北海道の医学、医療関係者のほとんどは大野先生の流れを汲むと言っても過言ではない。

今裕先生(図3)は若き日に藤浪肉腫の藤浪鑑先生の助手として京都大学病理創設に与り、次いで台北大学医学部、慈恵医大の創設に参加した。今先生が北大医学部の創立に参画したころは、既に日本病理学会の重鎮で、癌学会の創立にも参画された。長与又郎先生の顧問のような存在であったことが、現存する書簡でうかがえる。北大医学部長、病理学教

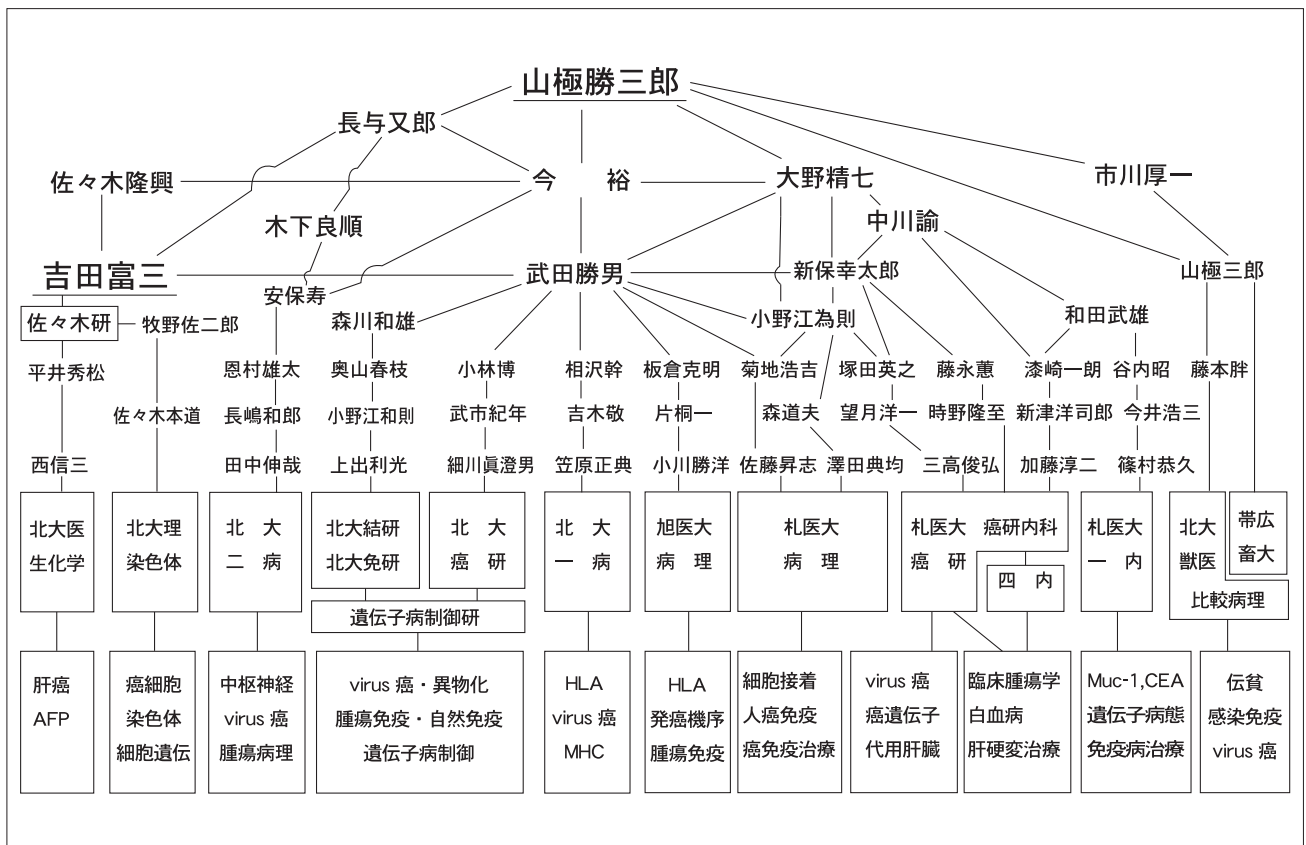


図4 山極勝三郎・吉田富三先生と北海道の病理学・腫瘍学の人脈と学問の系譜

授、第4代北海道大学総長となる。武田勝男北大病理教授の恩師である。一方吉田富三先生の恩師である佐々木隆興先生とはベルリン留学以来の親交を持っておられた。「今博士還暦記念誌-1939」に寄稿した佐々木隆興先生の肉筆原稿が残っているが、“今君と親しく交わったのは三十余年前伯林留学中同じ階の下宿に居った時からである 帰朝後自分の京都在職中三年餘を除いては君が北大に就職する迄は鮮なくとも月一回は必ず研究に於ける病理学的標本は其の際君に覽て貰て意見を需めるのである 嘗て君の出京の折  $\alpha$ -Amidoazotoluolの極く初期の時分未だ何等腫瘍学的に明確な意義を見はさなかつた時分標本を君に見て貰たら之は面白いよい仕事に發展するだろうと云って若き吉田君を激励したのは確に君であった”(原文のまま)とある。佐々木隆興先生・吉田 $\alpha$ -AT肝癌作製と今先生の関係を簡潔に示している。

今先生自身は、ミュンヘンのRössle教授のもとで、鶏白血病を発見し1907年にVirch. Archivに発表している。遙か後年になん遺伝子研究に役立つことになる。当時Rössle教授はアレルギーの形態学を研究していた。帰国後、今先生は家兎のラノリン飼養によって胃に腺腫、舌に乳頭腫を発生させた。良性腫瘍ではあるが、化学物質飼養で腫瘍を作ったのはこれが世界最初(1917)である。



図5 吉田富三先生(右)と武田勝男先生(左)

北海道におけるこの世代の著名な癌研究者には、市川厚一、大野精七、今裕先生のほか、ラットのバター・イエロー肝癌の木下良順教授、癌悪液質の中川諭教授が居られる。これらの先覚者の後継者が多数育ち、北海道の癌研究隆盛を作り上げた。これを一々検証するには紙数が足りないので、研究者の人脈と系譜を一覧する(図4)。

### 3. 吉田富三、武田勝男先生と北海道の癌研究

吉田富三先生は $\alpha$ -ATという単一の化学物質で飼養したラットに肝臓癌を発生させることに成功した(1932)。またラットで吉田肉腫という単細胞で腹水中に浮遊、増殖する癌細胞を発見し、さらに実験肝癌の腹水化にも成功した。腹水という単純な間質の腫瘍材料は、癌細胞の純化、形態学的観察、分画、定量化、生化学的観察が容易で、瞬間に世界中の癌研究者をとらえた。特にわが国では、熱狂的に研究者に迎えられ、当時の日本癌学会の演題の大部分が腹水腫瘍で占められる程だった。

吉田先生は、北海道の癌研究の広い分野にインパクトを及ぼしたが、先生の主宰された佐々木研を通じて、北海道の腫瘍研究者に広く、深く影響を及ぼした。私達病理の研究者は、特に武田勝男先生を通して大きな影響をいただいたと思う(図5)。吉田、武田お二人の恩師同士に親交があったこと、同時代、同年輩の病理学会理事であったこと、共に学術会議議員として基礎医学を代表して活躍されたこと、などがある。図6は1964年札幌で開かれた日本学術会議の七部会の折に、私が撮った写真で、前述の大野札幌医大名誉学長、杉野日北大総長、吉田富三先生、中川諭札幌医大大学長、武田勝男先生、町村金吾北海道知事が見える。

吉田富三先生は北海道の癌研究の広い分野に大きな影響を与えた。吉田先生の主宰する佐々木研究所は種々の腹水腫瘍を開発し、全国の癌研究者に供給した。北海道でも、例えば北大理学部の染色体研究、北大医学部生化学の免疫泳動を用いた癌細胞の生化学研究、札幌医大病理の癌細胞の超微形態、代謝研



図6 学術会議七部会懇親会、札幌(前列左より 大野、杉野目、吉田、中川、武田の諸先生、右端は町村北海道知事)

究などが精緻に行われた。私自身は当時北大医学部の武田病理に居たが、私達は特に武田勝男先生を通じて吉田先生から大きな影響を頂いた。当時東北大学に居られた吉田先生と北海道の武田先生は地理的に近く、東北大の吉田一門と私たち武田一門は、学術交流と称してしばしば酒盛をして意気投合した。なつかしい思い出である。

#### 4. 山極、吉田の発癌機構研究から癌本態論、癌-宿主関係論へ

吉田先生は腹水腫瘍という、間質の単純化された腫瘍系によって、癌の本態論を展開され、癌細胞の個性と多様性を強調された。現在の癌細胞遺伝子の多様性の発見に連なる卓見である。厳密な実験に基づく深い思索は、私達の世代に大きな影響を与えた。一方私達北海道の研究者は、「癌細胞はselfか、not selfか」という問題の深みにはまってしまった。間質は癌細胞に対する担癌宿主の反応の表現と考えたのである。武田勝男先生の昭和23年（1948）の日本病理学会宿題報告“結核病変の成立とAllergy”の末尾に「腫瘍とアレルギー」という示唆が記録されている。腹水腫瘍は固形腫瘍に比し間質が単純化され、間質の宿主反応が定量化出来る点で有用であった。私達は、癌細胞の性格自体はもちろん重要だが、癌細胞を「自己とは異なる異物」の一種として、これを排除しようとする担癌個体の反応によって、発癌、癌細胞増殖が大きく影響されることに注目した。

図7は現在世界的にコンセンサスを得ている発癌機構を示す。

- ① 癌化は複数の癌遺伝子、癌抑制遺伝子、その他、多数の遺伝子複雑変異によって起こる。
- ② これは発癌物質、ウイルス・細菌感染、放射能、細胞分裂のコピーミスによる遺伝子変異によって起こる。
- ③ この遺伝子変異細胞には、種々の安全装置が働き、発癌を防止している。つまり癌原物質の解毒、DNA修復、致命的DNA結合、癌抑制遺伝子の活性化ーアポトーシス、つまり癌細胞の

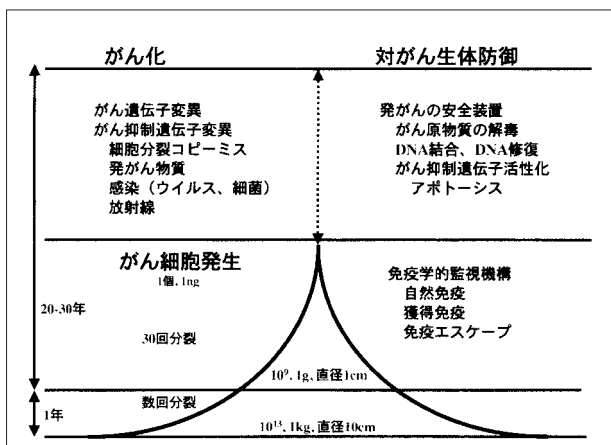


図7 癌化と癌に対する生体防御機構

自殺、等々。

- ④ それでも生き残る1日数千個の変異細胞がある。これらは免疫監視機構によって、ほとんど皆殺しにあう。それをエスケープした1個の癌細胞がスタートラインに立つ。つまり免疫監視機構を逃れて初めて真の意味の癌細胞となる。
- ⑤ 癌細胞は分裂増殖を始める。これに対しても自然免疫、特異免疫の両者が免疫機構として作用し、癌の増殖をコントロールする。癌細胞は大体20-30年かけて約30回分裂し、細胞数 $10^9$  (10億)、1g、直径1cmとなる。このあたりで発見すれば早期癌。
- ⑥ これ以後は、1年に数回分裂。 $10^{12}$  (1千億)個、1kg、直径10cmの進行癌となる。

即ち、発癌、癌の増殖という現象は、癌と宿主との相互関係に強く左右されている。これを重視しなければならない。吉田先生は、癌細胞には“個性”があり、各々は極めて多様性があり、各々独自に複雑な遺伝子構成を持っていることを示した。癌細胞は生命そのものであり、どんな遺伝子標的治療をしても、遺伝子を変えて迂回路を作ってしまったかに生き延びる。これに対抗するには、これまた強かな生体防御力、即ち免疫力に頼るきりないのではないかと、というのが私の考えである。免疫監視機構、最近ではimmuno-editing (免疫編集) という言葉を使うが、Elimination (除去)、Equilibrium (平衡)、Escape (エスケープ) といった段階を経る機序が、発癌、癌細胞増殖に重要な役割を果たしている。何れにせよ正常の分化の方向を失った癌細胞には遺伝子変異が存在し、異常蛋白が生じ、これを標的として免疫反応がおこる。これを利用して癌の免疫治療に用いるのが合理的である。

#### 5. Translational Research の先駆者、山極、吉田先生

山極先生はタール癌成功のあと、1920年代に、市川先生、木村哲二先生（今裕先生の慈恵医大病理教授の後継者）らと、抗体による癌の免疫治療実験に集中された。当時は世界的に、微生物感染を免疫学的に克服した時代で、微生物では大成功を収め、癌細胞でも同じことが出来るのではないかと希望が満ちていたのである。もちろん、当時用いられていたのは、せいぜい同種移植癌の実験系で、真の意味の“癌の免疫”ではなかった。また吉田先生は晩年、腹水腫瘍系を用いて癌の化学療法の研究に向かわれた。

病理学は本来、Translational Researchであるが、山極、吉田両先生の研究は、サイエンスとして卓越した研究であるに留まらず、ご自身の研究を土台に、医療としての実用化につなげる実験に踏み込まれた、見習うべき先見性のある方向性を持っている。

#### 6. 北海道対がん協会と山極、吉田先生

最期に私が昨年まで会長を勤めて来た北海道対がん

ん協会について付け加えたい。図8は北海道対がん協会が山極・市川先生、今先生、吉田先生を源流として発展して来たこと示している。市川厚一博士は、長与又郎先生とともに、昭和3年(1928)、ロンドンでの第3回万国癌研究会議に出席し、欧米の対癌運動を見学して、その日本での必要性を痛感し帰国した。たまたま昭和4年、北大医学部第1病理の今教授の助手、前途有為の山口寿一氏が27歳の若さで胃癌で死亡した。父君の北海タイムス取締役の山口喜一氏は癌制圧を願って、当時のお金で1,000円の寄付を申し出でられた。これが契機となり、北海道対癌協会が、今裕会長、市川厚一理事長で昭和4年(1929)創立された。日本で最初の対がん協会である。北海道対癌協会は、その初期の頃、山極先生が1908年に創立された癌研究会の支援を受けたこともあった。

後年、癌研は吉田富三所長、黒川利雄院長体制であったが、黒川先生を会長として1958年、日本対ガン協会が設立され、北海道対癌協会はその北海道支部として加わった。

1962年には、国立がんセンターが設立され、癌研の中原和郎先生が研究所長、また当時北海道対がん協会の理事長であった小林治人先生がその事務局長

として就任した。北海道対がん協会は、国立がんセンターとも関連を持つようになった。その後も国立がんセンターの杉村隆、垣添忠生総長が日本対がん協会会長に就任し、北海道対がん協会との関係がさらに密接になった。このあたりの経緯を図8に示す。

### おわりに

冒頭に述べたように、北海道には癌研究の人材が豊富である。例えば日本癌学会の評議員の数は、国立がんセンター1位、東大医学部と東大医科研を合わせて2位、北海道は札幌医大だけでも3位である。その背景には山極勝三郎、吉田富三両先生と北海道の先人を源とする人脈と学問の系譜があることを述べた。今後とも北海道がわが国の癌研究の中心であり、量ばかりでなく質的にもさらに優れたものであることを期待したい。

(本文の要旨は、2013年札幌で開催された第102回日本病理学会総会(佐藤昇志会長)、山極勝三郎生誕130年、吉田富三生誕110年記念シンポジウム「癌研究のあゆみを未来に一で述べた。)

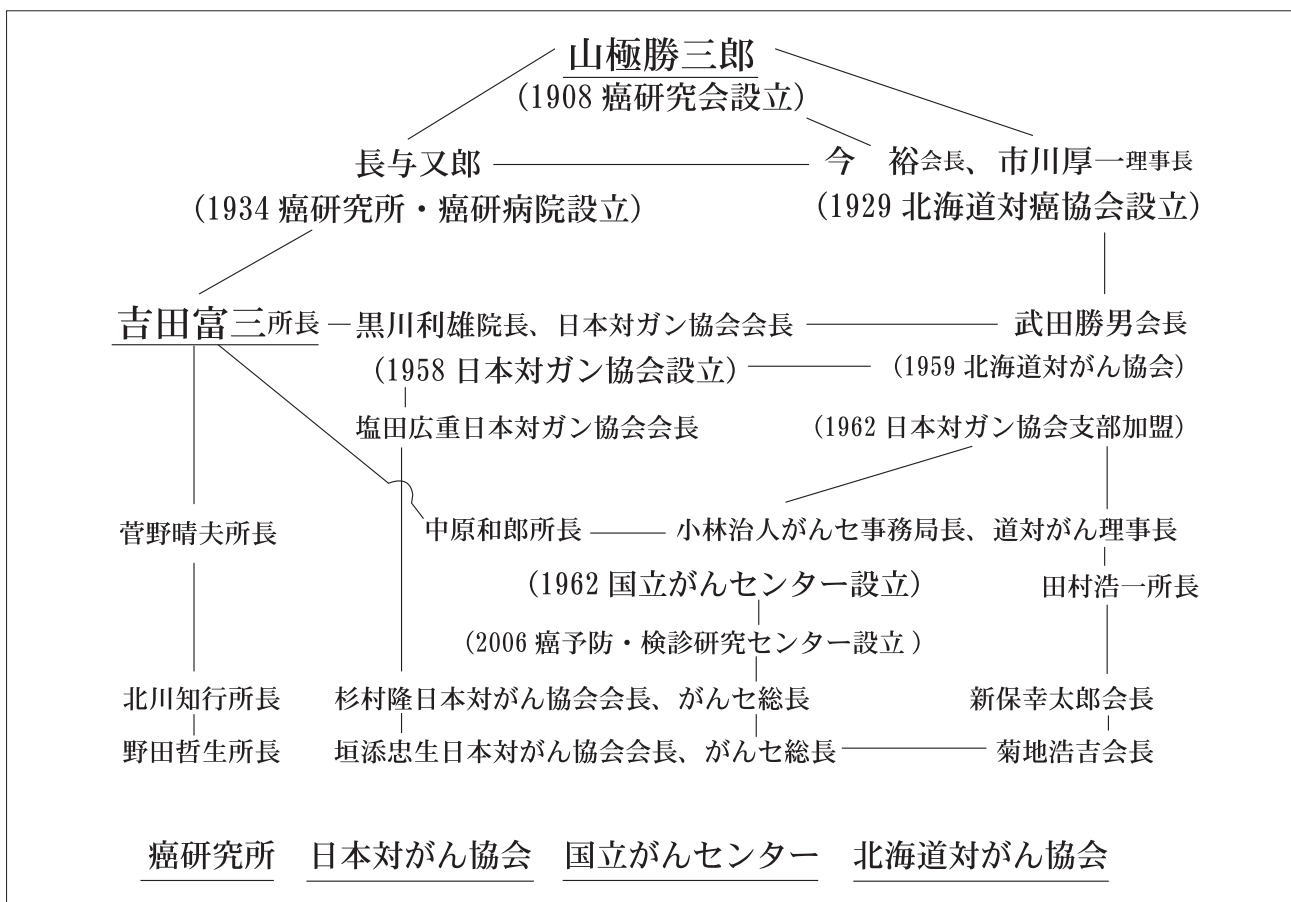


図8 山極、吉田先生と北海道対がん協会の関係