

# 分子生物学・遺伝子工学的手法 による心臓病研究

# ―― 矢﨑義雄先生に聞く

ゲスト:矢崎義雄先生(独立行政法人国立病院機構理事長)

ホスト:機部光章先生(『心臓』編集委員・東京医科歯科大学循環制御内科教授)

矢﨑義雄先生は、循環器疾患の病態解析において分子生物学的、遺 伝子工学的手法を導入し、病態の分子・遺伝子レベルでの解明に貢 献されました、特に、心筋ミオシン重鎖のアイソザイムの発見で、 心不全や心肥大の病態解明に大きな足跡を残しました. また, モノ クローナル抗体を用いた画期的な心筋梗塞の診断法を開発されまし

今回は、矢崎先生の門下で、本誌編集委員の磯部光章先生をホス トに、当時の研究の苦労話や、矢﨑先生が改革された東京大学の診 療科の統合、国立病院の独法化など、さまざまなお話をお伺いしま した.



#### 生物学の好きな臨床医

磯部 先生は東京のお生まれとうかがっています. 初めに, 医学の道に進まれた理由について, 教えて いただけますか.

矢崎 私の小さいころは、まだ終戦直後の焼け野原 の時代でした. 私は小さいときから生き物に興味が ありまして、動物を飼っても、ペットとして接する というよりは観察をよくしていました。また、いろ いろな実験にも興味がありました. その当時の子ど もはみんな野球をやったりしていたのですが、私は そういう生き物を見ているほうが好きでしたね.

ですから、医学部に入る人は、よく医療の面で興 味を持っている人が多いのですが、私はどちらかと いうと生物学、あるいは医学研究者という視点から 医学部に入りました.

磯部 東京大学の医学部に進まれて、ご卒業になら

れたのですが、卒業されるに当たって臨床医もいろ いろな分野がありますし、研究もあると思います。 そのとき内科を志望されたお気持ちを教えていただ けますか.

矢崎 そうですね. 私は生物学者, 生化学の方面に 進もうかと思っていたのですが、臨床に接していく うちに病気のメカニズムなどに興味を持つように なったのです。ですから、臨床医学に進んだほうが 研究の幅が広く持てるのではないかと考えました.

当時の基礎医学は,本当に狭いテーマを持って, そこを深掘りしていくような研究でした. 私はそれ よりもっと広い現象的なものを見ていきたかったの で、臨床を選びました、当時、特に東京大学の第三 内科は, 臨床科でありながら非常に研究熱心でした. もちろん、臨床も非常に活発で、難病の患者さんが 病棟にたくさん入っておられて、大変厳しい内科だ ということは知っていましたが.

\_/\_

**磯部** 先生が第三内科に入局されたときは、もう中 尾喜久先生が教授でいらっしゃいましたか.

矢崎 ちょうど冲中重雄先生が辞められたときに私 たちも卒業しました. 入局したときは中尾先生が教 授に就任されたときでした.

磯部 どのような内科だったのでしょうか.

矢崎 それはもう、まったく冲中内科の伝統そのもので、非常に厳しい雰囲気でした。しかし、臨床に対しても、それから患者さんを担当して2年目ぐらいからもう研究活動を始めるということでも、非常に活気あふれる教室でした。また、研究の手法も、従来の形態学的な、組織学的な研究がメインだったのですが、第三内科は非常に代謝的なものの見方がありました。

**磯部** そうですか. そういう雰囲気を, 先生は後輩 の私どもにも伝承していただけたと思っています.

臨床のトレーニングを受けられているとき,何か 印象に残っていることがありますか.

矢崎 そうですね. やはりなかなか治らない癌や白血病, それに難病の患者さんも多かったですね. 当時はミトコンドリア病とか, MELAS症候群とか, ファブリー病とか, そういう疾患の概念が確立していませんでしたが, 今振り返ると思い当たる患者さんがいました. 私の受け持った患者さんが日本で最初に報告されたファブリー病の症例となったのですが, 非常に腎臓が悪く, 非常に痛みを訴える患者さんでした. 何が原因かわからなかったのですが, 同級の狩野庄吾先生が尿を検査しまして.

磯部 膠原病の先生ですね.

矢崎 はい. 脂肪滴があって、文献を調べると、ファブリーという病気があるということがわかりました. そういうことが非常に印象に残っていますね.

ただ、現在のように格段に進んだ臨床的検査をすることができず、私たちができることというと、せいぜい尿を調べたり血液を調べたり、みんな手仕事でやっていましたね.ですから、開業医の先生の臨床現場と、大学の臨床現場ではそれほど格段の差がない時代でした.循環器ではようやく左室造影など

ができるようになったころです.

### 循環器研究室での代謝的研究

**磯部** 先生は総合内科だった中尾内科で循環器を選ばれるわけですが、そのあたりのご事情はいかがだったのでしょうか。

矢崎 先ほど申し上げましたように、代謝的、生化学的なアプローチが自分に合っていると思っていましたので、内分泌代謝系統の研究室に入ろうと思っていたのです。ところが、ちょうどその研究室を決めるころ、私は長野県佐久市にある浅間総合病院に派遣されて勤務していました。仕事の合間にスキーを楽しんだりしていたのです。

磯部 長野県の病院ですね.

矢崎 そうです. 3カ月交替で行くことになっていました. ですから, 行き先を決めるときに私は東大にいなかったのです. 戻ってきたら, もう内分泌代謝の研究室はみんな決まっていて, 私のやりたいものともっとも縁遠い循環器が空いていたのです. ですから, 循環器に決めたのは, あまり能動的ではなくて受動的ですね. しかし, 私はいい加減な性格ですから, そこへ行っても生化学的なことをできないわけではない, 周りがそういう雰囲気だから, むしろ血行動態が主体の循環器に入っておいたほうが新しい展開が開けるのではないかと考えて, あまり迷わずに研究室に入りました(写真 1).

**磯部** 当時は循環器というと、やはり血行動態とか、 弁膜症とか、そういう形態学的なところが中心だっ たのではないですか.

矢崎 はい. 血行動態と形態ですね.

**磯部** 先生が入られた研究室は、池田正男先生の研究室でしたね。

矢崎 はい.池田先生は冠循環の大家でした.冠循環には独特のオートレギュレーションがあって,少し酸欠になると血流がぐんと増加します.そういう監視するセンサーが冠動脈自身にあるのではないかという説を池田先生も唱えていて,研究室全体が冠循



写真 1 池田先生と循環器グループ(伊豆, 1975年)

環をやっていました.特に自律神経系統がそのオートレギュレーションに関係があるのではないかと思われていましたね.

私が研究室に入ったときにちょうど $\beta$ ブロッカーのプロプラノロールが開発されて、それが薬としてではなく、試薬として入手できたのです。 交感神経の $\beta$  受容体をブロックすることにより冠循環がどう変化するかというのが、私が担当したテーマでした。

磯部 動物はイヌですか.

矢崎 はい. 大きな動物でしか実験できませんから イヌを使っていましたが、恐かったですね. 冠動脈 を数秒途絶しただけでそれを開放すると、冠血流量 が 5 倍とか10倍に増加するのです.

磯部 反応性充血ですか.

矢崎 そうです。そういう現象が、 $\beta$ プロッカーでどう変わるか。それから心臓に行く自律神経を切断すると、どういう影響が起こるかということを研究していました。そのときに私は、代謝的なアプローチをしたいとお願いしました。血行動態だけではなく、冠動脈と冠静脈にカニューレを入れて、それで酸素が十分ある好気的な条件であれば、当然、昔はクエン酸サイクルといった、クレープスサイクルというもので酸素が燃やされます。そのときに生化学的にはNEFA(遊離脂肪酸)が使われます。今は当たり前

ですが、嫌気的な条件になると糖が使われます.

ですから、そこで私はピルビン酸と遊離脂肪酸と 糖などを測定しておきました。もちろん今みたいに 簡単に測定できるわけではなかったので、大変な思 いをして、抽出して、そして紫外線の吸光度で測定 しました。第三内科には紫外線の非常に精密な吸光 度を測れるものがあったのです。セルもガラスでは なく、石英の非常に高価なものでした。

磯部 吸光度計ですね.

矢崎 ええ.とても高価で、当時でさえ1個1万円 くらいしたと思います.それを研究室で8個も購入 してくれました.ですから私は感激して、研究論文 を出しました.そして博士論文のときの主査が江橋 節郎先生だったのです.

磯部 そうですか.

矢崎 それで江橋先生に、循環器でこういう代謝的な研究をしたことを評価していただきました。今まで循環器領域は博士論文もこなかったけれど、君は非常にいいところを見つけられたと褒めてくださいました。

ただ当時は, イヌが, 今みたいなビーグル犬じゃ なかったのです.

磯部 保健所からくるイヌでしたね.

矢崎 ええ.ですからフィラリアがかなり入っていることも多く、そうしますと、いくら正確に実験しても、バラバラなデータしか出てきません.なかなか難しい.ですから、苦心してやる割にはあまり明確な答えが出ないので、やはりこれはもう心臓をやる限り、代謝的なものは難しいかなと思いまして.むしろ心筋そのものをやったほうが早いのではないかと思ったのです.

磯部 それで、心筋を研究されたのですね.

## 収縮蛋白ミオシンの研究

矢崎 私が注目したのは、ミオシンという、ご存じのように構造蛋白であり、総蛋白の80%を占める蛋白であり、しかもATPを分解して、化学エネルギー

を放出する、酵素活性を有する蛋白です、さらに、 自分の分子の立体構造を変えて収縮します。 ですか ら、構造蛋白であり、収縮蛋白であり、機能蛋白で あるという、非常に多様な機能を持った分子です.

当時、江橋先生は、収縮はカルシウムでレギュレー トされているということで、トロポニン、アクチン、 トロポミオシンなどの収縮調節蛋白を研究されてい たのですが、ミオシンを研究している人は誰もいな かったのです.

磯部 そうですか.

矢崎 そして、このミオシンの研究を始めたときに 留学の話が出てきました。 留学先に収縮蛋白のミオ シンに取り組みたいというところがあったので、ちょ うどタイミングがよかったのです.

磯部 研究内容で留学場所を決められて行かれたの ですね.

矢崎 いえ、当時は自分で留学先を選べるような状 況ではありませんでした。 先輩の木全心一先生がそ こで仕事をされていて、こういう仕事だけどどうか という連絡がありました. 私が蛋白の研究をやりた いと思っていたときに、そういう話があったので、す ぐ飛びつきました.

磯部 E. Morkin 先生のところですね.

矢崎 はい. Beth Israel Hospital, ハーバード大学 です。そこに目をつけたのが非常によかったし、そ れからもう1つ、これはあくまでも運です。いつも 講演のときに話すのですが、私が研究を始めたのは 1960年代の後半で、ちょうど1965年ころからゲルの 電気泳動法と、イオン交換のクロマトグラフィ法が 開発されました.

磯部 蛋白の解析法が進んだ時代だったのですね.

矢崎 そうです。それまでは蛋白質というのは、抽 出分画がきわめて難しかったのです. ところがそう いう方法を使うと蛋白が比較的純粋に取れるように なりました.

分子量50数万の蛋白であるミオシンは、分子量20 万の2つの重鎖と、分子量1~2万の小さな軽鎖の サブユニットによって構成されていて、骨格筋は3



写真 2 P.D. White博士記念フェローシップ授賞式で (ボストン、1972年)

種類の軽鎖,心筋は2種類の軽鎖で構成されている ことが電気泳動法でわかりました. 私が留学したと きに、留学先の先生がそのサブユニットの1次構造 を決めようとおっしゃいました.

磯部 20万の重鎖ですか.

矢崎 まず1~2万の軽鎖を、プロジェクトでやろ うということでした。それでカラムクロマトグラ フィで、私が尿素を用いて初めて3種類の軽鎖を分 画し精製できたのです. それで純化しているかどう かは、電気泳動法でわかるようになっていて、先生 はとても喜ばれ、1次構造を決めようということに なりました.

私もそれはしっかりした仕事になると思って始め たのですが、当時はアミノ酸の分析器も何もなくて. ダンシル法といって、まず蛋白をぶつ切りにしてペ プチドにして、ペプチドの一つひとつに色素をつけ ていくという仕事でした.

磯部 聞いたことがあります。そういう時代だった のですね.

矢崎 はい、Morkin 先生はそれでアミノ酸を分析し ようとおっしゃいました。私はそういう切れ端から 一つひとつ調べましたが、ものすごい時間がかかる わけです. 2年くらいかけて軽鎖の1次構造がわか る研究となります。しかも、少しでも間違えたら、嘘 のデータになってしまいますし、非常にリスクが高 い仕事でした.

考えてみると、2年間一生懸命調べて、1次構造 を決めましたといっても、あまりインパクトがない のですね. それは何も収縮蛋白のミオシンの軽鎖で なくても、ほかでもいいわけです。もっと重要な蛋 白の構造を決めるのならいいのですが、この研究に 付き合っていたら永遠に臨床的な意味合いもないの ではないかと考えていたときに、自治医科大学が開 校されて、助教授で来ないかというお話がありまし t-.

磯部 そうでしたか.

矢崎 それで、自治医大からオファーがあるので帰 りますといって一度帰国し、しかしまた研究を続け たかったので、もう一度ボストンに行ったのです。

磯部 その時は、どれくらい日本にいらしたのです か。

矢崎 1カ月半ほどでしょうか.

磯部 それから、タフツ大学に行かれたのですね.

矢崎 今度はタフツ大学のNew England Medical Centerで、M.S. Raben 先生は成長ホルモンを分離し た先生で、これは私たちの先輩の松崎宸先生が毎年 1回,成長ホルモンを抽出して,全世界に配られま した. 今はクロイツフェルド・ヤコブ病の遠因にな ることから、もう生体から抽出するのではなく、遺 伝子組換えで成長ホルモンができるようになりまし たが、そのヒト成長ホルモンを最初に開発した先生 で、豊富な研究費を持っていました。 なんでもやっ ていいと言われましたので, 自分1人で自由に研究 を始めました.

#### ウサギの心筋とラットの心筋

磯部 どのような研究だったのですか.

矢崎 それは、電気泳動法を使うことによって、心 筋のミオシンを分ける実験, 重鎖と軽鎖で代謝率が どう違うかということで,動物にアイソトープを注

表 ラットとウサギの心筋ミオシンのATPase活性の違い

Myosin ATPase Activity (µmoles Pi/mg min <sup>-1</sup> )		
Animal	$Ca^{2+}$	EDTA
Rat	$1.12 \pm 0.03$	$0.54 \pm 0.02$
Mouse	$1.20\pm0.04$	$0.62 \pm 0.04$
Rabbit	$0.28 \pm 0.01$	$0.60 \pm 0.02$
Dog	$0.34 \pm 0.03$	$0.65 \pm 0.03$

(Yazaki & Raben, Circ Res 1974: 35: 15-23)

射して、半減期がどのくらいかという研究を始める 一方, それをやるためにはミオシンを抽出しました.

磯部 その研究を始める前に、すでにもう心筋に活 性の違うミオシンがあるということはわかっていた のですか.

矢崎 いえ. 誰も発表していませんでした. ですか ら、ATPase活性というのは、骨格筋にはATPaseが 高くて早く収縮する白筋と、ATPaseが低くてゆっく り収縮する赤筋があり、心筋はゆっくり収縮する赤 筋型のミオシンだとされていました.

ところが、心筋でも動物によってATPase活性が違 うことを見つけたのです. 当時, そこの研究室では ラットを使ってたくさん研究していました. ですか ら、累々とラットの死骸が積まれていたのです。私 はそれまでウサギの心臓を使って研究していました が、目の前にラットがたくさんあったので、ラット の心筋をたくさん集めてミオシンを抽出したのです. そうしたところ、ATPase活性が全然違っていたので す(表).

磯部 ラットとウサギではATPase活性が違っていた ということですね.

矢崎 それは世界で初めての発見でした. 最初にそ れを論文1)に出したとき、江橋先生に言われたことは、 「それは君、臨床家がやる実験だからそうなるのだ」 と. レフリーにも、ミオシンはすごく巨大な蛋白で、 修飾を受けるとATPase活性が上がると指摘されまし た. ラットの心筋というのは、そこからミオシンを 取るのは邪道だといわれるくらい、コリコリに固い のです.

\_/\_

磯部 心臓が固いのですね.

矢崎 心臓に線維が多く、ウサギみたいに柔らかくないのです。ウサギなどの場合はミキサーでやるのですが、ラットはその方法では全然できず、トコロテンみたいにギューッと押し出して、穴から出して潰すという方法を使っていました。

そういう方法で必死に調べたら全然違っていたのです.ラットの心筋がそういう固いものだから,誰もミオシンを取り出さなかった,取り出せなかったのです.変性が起こっているからそのようになっているのだといわれたのです.

そこで、両者にN-エチルマレイマイド(NEM)というSH基を遮断する試薬を加えてみますと、確かにウサギのミオシンのATPase活性は上昇します。しかし、ラットはもう最初から活性が高く、NEMを加えると低下するのです。ですから、ラットが修飾されているのではなくて、もともと活性が高いということです。私は、2つのタイプのミオシンがあるということを、いろいろなところで発表しましたが、ずいぶんたたかれましたね。

**磯部** そうですか. アイソザイムだと言っても納得 していただけなかったのですか.

矢崎 全然受入れてもらえませんでした。それで、私はどうして活性が高いかという理由を考えました。そうしますと、ラットは非常に体温も高いし、代謝率も高いし、心拍数も多いことから、甲状腺機能亢進症の状態と同じだと考え、ウサギにサイロキシンを投与したところ、ラットと同じようなミオシンのタイプを示したのです。逆に、ラットの甲状腺をとると、ウサギと同じになります。そこでやはり2つの種類があると。ちょうどそのころ、まったく別のところから、ウサギにサイロキシンを打つと、ミオシンが変化するというデータが出されたのです。しかし、私はラットとウサギとはミオシンのタイプは違うけれど、甲状腺ホルモンで変換するアイソザイムであることを発表して、皆さんから興味をもたれました(図1)20.

その後、ずっと経ってから後に、Nadal-Ginard先

生らがミオシンのアイソザイムの変化と遺伝子の変化を、サイロキシンを用いて研究していました。それで、米国バーモントのAlpert先生がNadal-Ginard 先生に、君の研究のルーツは誰がつくったか知っているかと聞いたのです。ドクター・ヤザキがやったのだと。そういう意味で非常にエポックメイキングな仕事でした。

機部 サイロキシンを打ったら変わるのではないかというのは先生のオリジナルな研究だったのですね. 矢崎 そうなのです. ただ, やはり酵素活性で見るのは, 少し弱いのですね. その後, ピロリン酸ゲルでラットの2つのミオシンを区別し, 肥大心で変わることがわかりました. それを発表したHoh先生は, ただ2つのタイプのミオシンがあるということを発表したわけですが, 非常に有名になりました. やはり, 実際に目で見える形で発表しないとだめだなと思いました.

**磯部** 先生が日本にお帰りになったのは何年ころですか.

矢崎 1974年です.

**磯部** 向こうで研究を発展させようというお気持ち はなかったのですか.

**矢崎** それは非常に強かったのですが、家庭の事情もあり、戻ってきたのです。

# ミオシン軽鎖のモノクローナル抗体

**磯部** その後,日本でミオシンの研究を続けられた のですね.

矢崎 はい.幸運なことに、日本で解剖された心臓から心房筋と心室筋を取ってミオシンを調べてみましたら、そこにもラットとウサギの関係があったのです。すなわち、心房筋のミオシンはラット型で、心室筋のミオシンはウサギ型だったのです。

**磯部** それは弁膜症など疾患のある心臓ですか.

矢崎 普通の人の心臓です。よく考えてみると心房 は容量仕事で早く収縮します。一方、心室筋は圧力 仕事で、ゆっくり収縮して、たくさんの血液を全身

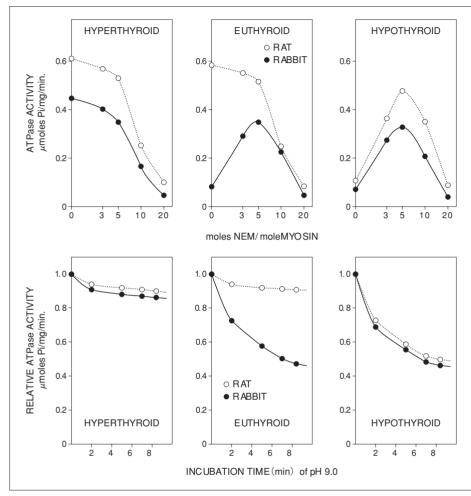


図 1 ラットとウサギのミオシンの酵素 特性の比較(甲状腺ホルモンによる 影響)

ウサギとラットではミオシンの酵素特 性が全く異なる(Euthyroid). 甲状腺 機能亢進状態(Hyperthyroid)になる とウサギはラット型に変換する. -方,機能低下状態(Hypothyroid)では ラットがウサギ型に変換する. すなわ ち、ウサギとラットのミオシンの酵素 特性は完全に交換し得ることを示し、 心筋ミオシンに2つのタイプ(アイソ ザイム)が存在することを明らかにし た. (文献2より引用)

に送り出します. ですから、ラット型とウサギ型が 非常にうまく説明できるのです. 非常に合理的な適 応であることに驚きました. この発表もまたけっこ う話題になりました3).

ただ、やはり酵素活性だけでは有力ジャーナル誌 に掲載するのには弱いのです. そのときにちょうど 細胞融合法によってモノクローナル抗体ができまし た.

磯部 1975年ですね、オリジナルのモノクローナル 抗体ができたのは.

矢崎 そうですね、モノクローナル抗体は、本当に 蛋白分子の微細な構造を明らかにすることができる ので、企業と共同でヒトの心室筋と心房筋のミオシ ンでモノクローナル抗体を開発したのです.

磯部 先生は、ミオシンをきれいに分離できるテク ニックを持っていらっしゃるから、それでそのモノ クローナル抗体を作ったりすることに結びついたの ですね.

矢崎 蛍光抗体法で調べますと、ものの見事に心室 筋と心房筋では全然分布が違いました(図2).また, 負荷を加えた心房筋は心室筋タイプになります.

このように、目に見えるような結果になって初め てJournal of Clinical Investigation (JCI) に掲載され ました4). この雑誌は、今はそうでもありませんが、 当時は日本からの投稿はほとんどアクセプトされな い雑誌でした.

磯部 それで先生、たくさんの軽鎖モノクローナル 抗体を作られましたね.



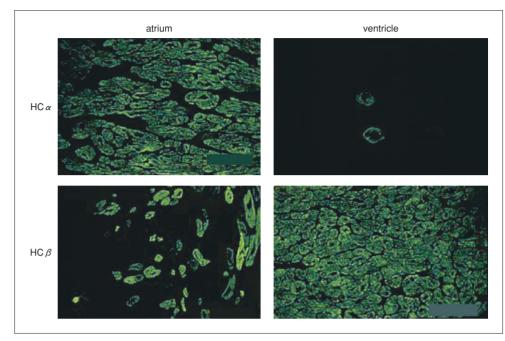


図 2 心室筋と心房筋のミオシンの 分布の違い

心房筋(atrium)は心房筋型のミ オシン(HCα)を有する心筋細胞 で構成されるも、30%くらいの細 胞は心室筋型のミオシン(HC<sub>B</sub>) を有している.一方,心室筋で は、すべての心筋細胞がHC<sub>β</sub>を 有するが、数%の細胞がHCαを 有している.心房と心室では, HCαとHCβの分布が全く異なる ことを示した。(文献4より引用)

矢崎 そうです、磯部先生たちに、これが成功すれ ば高級車をみんなに買えるくらい大きな仕事だと言っ て.

磯部 それはずっとおっしゃっていましたね(笑). 矢崎 しかし、やはり産学共同の研究で日本が弱い のは、企業の力が弱いということですね、私たちが 先にミオシン軽鎖のモノクローナル抗体を用いたイ ムノアッセイ法を確立し、これが心筋梗塞のよいマー カーになることを発表した後に、しばらく経ってか らKatusというドイツの人がトロポニンのイムノアッ セイを作り、それは非常に感度も高いし特異性も高 いものでした.彼は、セント・コア社にモノクロー ナル抗体を頼んだのです. それで, 特異的に反応す る抗体が260できました. 私たちのところはたった6 つで、使い物になるのが2つしかありませんでした.

私は、ミオシンの軽鎖のほうが優れていて、簡単 に重鎖にくっついているから外れるし、構造的にも 骨格筋と違うので、調節蛋白よりいい心筋梗塞のマー カーであると今でも信じています。ただ、開発能力 の違いだと思うのです。ですから、私たちの軽鎖で セント・コア社くらいの力を持っていたら、もう世 界を席巻していたのではないかと.

磯部 はい、それを期待していました(笑)、

矢崎 磯部先生には、ずいぶん申し訳なかったけれ どね、

# 第三内科内での遺伝子研究競争

磯部 ミオシンのアイソザイムの研究から、方法論 としてモノクローナル抗体を使われて, 病理で見え るような解析をされて、それから遺伝子の研究に進 まれると思いますが、そのあたりはどういう経緯な のですか.

矢崎 1980年代から遺伝子がクローニングできるよ うになりました. たとえば大阪大学の谷口維紹先生 (現・東京大学)のように、スイスのバーゼルの研究 所で最先端の研究をやっていた先生が日本に帰って きて、岸本忠三先生と一緒に共同研究で遺伝子の仕 事をされていました. 私たちの第三内科でも, これ からは遺伝子の仕事が重要だと思いました(写真3).

磯部 当時は循環器では遺伝子の解析をされている 先生がいらっしゃらなかったですね.



写真3 東大第三内科の宴会で

矢崎 どこにもいませんでした。本当に先端的で、 臨床の教室ではどこもやっていませんでした. 高久 史麿先生が中心となって遺伝子研究をしようという ことになり、レントゲン室を改造して、血液グルー プと糖尿病グループと私たちのグループと、3グルー プでお金を出し合って研究を始めました. 最初に成 果をあげたのは、インスリン異常症の先天性の糖尿 病でした.

磯部 第三内科の中での3グループということです ね.

矢崎 そうです. 最初に糖尿病グループが成果をあ げて、Scienceに出して非常に有名になりました。私 たちはその中で、一生懸命手仕事でノーザンブロッ ト法などをやっていました. 本当に今から思えば隔 世の感があります. 全部ゲルから何から手製で, 電 気泳動装置も手製でやっていましたから.

磯部 あの当時は第三内科の中での競争が非常に激 しかったのを覚えています. お互いに切磋琢磨して, 仲間うちでもなかなかデータを見せられないという、 そんな時代でした.

矢崎 それから蛋白レベルの変化が遺伝子調節であ ることを倉林正彦先生が発表して、ICI誌に載りまし た<sup>5)</sup>. 当時は研究結果が軒並みJCI誌に掲載されるレ ベルの仕事でした. ですから収縮蛋白のミオシンが 中心でしたが、10年くらいのサイクルで研究方法に ブレークスルーがあり、それに乗った形で新しい事 実が明らかになりました。いわば、ちょうど時代の 変換期といいますか、本当に循環器病学で分子生物 学, つまり臨床医学に分子生物学という概念が導入 されて広がるときの、その先駆的なところにいまし たね.

磯部 やはりそれは、先生が先の先を読んでいらっ しゃって、初めて分子生物学への道を行かれたとい うところが大きいと思います.

矢崎 それはそうかもしれませんね. ただ、当時の 東京大学は第二内科が循環器の本流でしたね.

磯部 そうでしたね.

矢崎 ですから、私のような、取るに足らない存在 のところに集まってきた先生方は、「寄らば大樹の陰」 でやっていればなんとかなるという人たちではなく. 一騎当千の人たちだと思います. 今と時代が違って, 何かおもしろいことができそうなところに、自分の 将来もあまり考えずに飛び込んでいくような風潮が あり、私自身の力よりも、そうして集まった人たち に助けられたということが非常に大きいと思います.

# 人の育て方

磯部 そうしますと、そういうやる気のある若い人 たちを引きつけて育てるコッというものはあるので しょうか.

矢崎 コツはないですね. 私はあまりリーダーシッ プを強く発揮して何かをするというのではなく, み んなの世話をしながら研究費を獲得するとか、後は 「こうしたらいいんじゃない」という持ちかけ方をし ていたのでしょうね、だましているというか(笑)、

磯部 私は正直なところ先生に実験の指導を受けた 記憶がないのですね(笑). 最初にいろいろ実験をす るときに、先生は1回だけ来てくださって、5分く らいいらっしゃって、「がんばってね」と声をかけて すぐ帰られたのを覚えています.

矢崎 それは違いますよ(笑). 先生より年上の永井 良三先生、島田和幸先生の時代は、蛋白研究の時代 でしたから、そばでじっと見て、ガラスの実験器具

~/~

の洗い方とか、ピペットの持ち方まで教えたのです。 それがいい加減だと実験データがまったく使えない ものになりますから.

**磯部** 私も化学天秤の使い方を永井先生に教えていただいたことは、とてもよく覚えています(**写真 4**).

矢崎 永井先生や島田先生など中核になる人をしっかり教育して育てると、それが先生のような次の人を育ててくれます。入ってきた人をすべて完全主義で自分が指導していたら、とても広範囲な研究はできません。私の教室では当時、高血圧から動脈硬化から、エコーなど手をいっぱい広げていましたから。

磯部 4,5人で全部やっていましたね.

矢崎 ですから、人を育てるというのは、一人ひとりすべて育てるのではなくて、いろいろな方法は中心になる人にしっかり教えます。技術的に正確でないとデータがバラバラになって、アイデアはよくても結果が悪くなってしまいますから。そういう大事なところは押さえて、後はもう若い先生方にやる気を起こさせる雰囲気をつくるとか(笑)。

**磯部** それは先生のご人徳だと思います.何も言われないけれど、やらないと、とてもいられないというような雰囲気でしたね.

# 大学病院改革

**磯部** その後,先生が第三内科の教授になられて, 先生の任期中に科の統合がございましたね.先生が 教授,あるいは学部長をされていたときのご苦労や 目標などがありましたら教えていただけますか.

矢崎 そうですね. それぞれの講座が独立王国で やっていましたでしょう. 臨床も別々でした. 当時 の東大病院は非常に分割統治されていまして, それ では他の大学に太刀打ちできません. 研究はそれぞ れ独立していてもよいけれど, 臨床は1つにしたほ うがよいと思って始めたのです.

ですが,これは大変でした.それは,先生たちもこういう専門領域をやりたいけれど,どうも第三内科の雰囲気がいやだから第一内科に入ったとか,そ



写真 4 留学前の壮行会で矢﨑先生と磯部先生(1987年)

ういう人たちもいますでしょう.

磯部 そうですね.

矢崎 それを循環器というところでまた元に戻すというのは、とても難しいことでした。もう1つは、それぞれの医局で自分たちの将来設計をしていて、第三内科の人はそういうことをまったく計算していませんでしたが、他の医局は年功序列があって、ここまで苦労すれば次の段階に行けるという道があります。そこを崩されるわけです。他の内科にかき回されるのは困ると、本当に強い反対がありましたね。

**磯部** 専門別に内科の領域を分けて、それぞれの分野でやっていくことのほうが将来的には重要だと.

矢崎 臨床は絶対そうあるべきです。たとえば循環 器内科のカテ数など、現在は東大も1つにまとめているので大きなデータになっていますが、これをそれぞれの科で細かく分けていたら小さなデータにしかなりません。学会のシンポジウムなどでは、急性 心筋梗塞50例くらいで発表するのはけしからんと言われるわけですから。

しかし、1つにまとめないといけないとは言っても現実論として非常に難しいことでした。ちょうどそのときに大学院への移行、重点化が行われ、講座が作られました。内科は8~10講座ですかね。これで今までの診療科が分解されてしまうことになりました。

ほかの大学は京都大学が最初でしたが、重点化と

はいっても、それぞれ第一内科、第二内科の名前を 変えただけだったのです。東京大学は本当に全部一 緒にしてから、ガラガラポンのように専門別で分け ました. やはり臨床はきっちり専門分野を分けるべ きだと、これは臨床的な視点からは、統合の時代な のに分化はよくないのではないかと大きな反対も受 けましたね.

私は、最初はそうかもしれないけれど、10年経て ば統合の方向に向かうから、10年待ってくださいと 言いました。今、もう10年経っていますが、まだ建 物などは変わっていませんから研究室も残っていま すが、臨床のほうは完全に統合されています.

磯部 確かにそうですね.

矢崎 一方, 京都大学や大阪大学は今, 10年前私が 東京大学で一生懸命改革した跡をなぞっていますが、 大変な思いをしていますよね.

磯部 私のいる東京医科歯科大学でも同じような形 でやって、本当に9内科に再分割して、分科はして いますが基本的に内科で統合して一緒にやっていま す. まさに先生方がやられた方式です.

#### 国立病院機構の仕事

磯部 先生はその後、退官されて国際医療センター に移られました. そして現在は国立病院機構の理事 長をされていらっしゃいますが、今の仕事はどのよ うなものですか.

矢崎 今は全国にある146の旧国立病院を独法化して 1つの組織にして、それを管理運営しています。146 の病院といっても規模もさまざまです. 都会の真ん 中にある病院から地方のへき地にある病院まであっ て, 急性期対応のできる大きな病院から, 旧結核療 養所みたいに小さな病院まであって、神経難病とか 重症心身障害者の病棟, 結核など, そういう政策医 療になっている病院が146のうちの3分の2くらいあ ります.

磯部 3分の2ですか.

矢崎 はい、旧療養所です. そういう意味で、地域

医療のセーフティネットになると同時に、そういう長 期療養の形で、一度入所したら、なかなか退院でき ないような、そういう方々の医療もやっています。

磯部 私は他の国立病院に勤めたことはありません が、イメージからすると忙しくて働きにくくて、給 料が安いというイメージを持っていたのですが、現 在はどうなのでしょう.

矢崎 昔はそれほど忙しくはなかったのではないで しょうか、給料は安いけれど、そして、昔の国立病 院というのは「おらが大将」で、他の病院と自分たち は違うという、実態のないプライドがあったように思 います、そういう意味では本当に十分な機能はしてい なかったかもしれません. ただ, 筋ジストロフィなど, そういう難病の患者さんに対しては一生懸命やって きました. しかし,経営的には赤字で,人事の交流 もできていませんでした.

そういうところで独法化を機に独立採算制で各病 院が独自でやりなさいということになったわけです. いろいろ問題になっている職員の既得権も徹底的に 見直しますが、リストラはしませんでした.しかし、 きちんと業績評価をして、仕事に見合った給料を出 すようにしたのです.

磯部 労働組合との交渉も大変だったのではないで すか.

矢崎 はい.しかし、今は昔のように、ただ待遇改 善ということだけでは済まないですし、公務員への バッシングということもあったので、公務員の既得 権を主張しにくくなってきましたね、そして、やは り旧来のシステムでは、これからは病院をやってい けないという意識改革がありました. 今はずいぶん 患者サービスもよくなっているところが多くなりま したね.

それから病院の建て替えも、今までは本当の地域 の医療ニーズとか、病院の働き具合ではなく、お役 所の考えた、いろいろなベクトルで行われていたわけ です. しかも超豪華な建物を建てたりして、収入と 支出のアンバランス、投資と収入のアンバランスが、 ものすごくありました. それもきっちり見直すシス





テムにして. いま機構全体としてはものすごくいい 状態です.

もちろんまだ赤字病院はたくさんありますけれど、 それは機構の中で、トータルで見ています. ただ、 どんぶり勘定でみんな一緒にしてしまうと、やる気 がなくなりますから、それぞれの病院が財布を持っ ていて、私たちがいろいろな仕組みで資金を回すよ うにしています.

**磯部** 期待しておりますので、よろしくお願いします。

### フィジシャン・サイエンティストを 育てるために

**磯部** まとめになりますが、私のイメージでは、先生は臨床家として新しいテクニックを駆使されて、生命現象の非常に重要なことを発見されてこられたと思います.

しかし,今は若い臨床医がなかなか基礎研究を一緒にやるのが難しい時代になっています. モチベーションも大事だとは思いますが,現実になかなか厳

しいところがあります.

そこで、これから若い臨床医が基礎研究するに当 たって、何かアドバイスがあったらいただけますで しょうか.

矢崎 そうですね. 私たちの時代は,情報の伝達,新しい知識の普及が,そうすぐには広がりませんでした. 一からテクニックを習っていかないと研究できないので,タイムラグが相当あって,3年から5年ごとに革新的な研究が出てきたのですが,今は進歩が早いですね.もう1つは,自分が一から作らなくても,もう出来合いのキットがありますね.

磯部 なんでもキットがありますから.

矢崎 たとえば、発生工学のときも、私たちは2年がかりでエンドセリンのノックアウトマウスを作ったのですが、今は頼めば大量にできてしまいます。それは少し違うと思いますので、先生もそうですが、私たちは非常に幸せな時代、苦労は多いけれど、実りが大きいという時代でしたね。

今は非常に回転が速いから、本当の本質的な研究ができにくいのではないでしょうか. ですから、こういうことはわかっているけれど、ここに何かを少

し加えたら、たとえば最初に私が始めたときに限界 を感じた冠動脈の実験も、そこで $\beta$ ブロッカーを加 えたらどうかというようなことは、画期的なことか もしれませんが、だいたい皆さんが考えられるよう な筋道ですね、そうしますと、ああ、すごいなと言 われるような、そういう意味ではあまり報われませ んが、一生懸命研究してできたということに、非常 に大きなインパクトがありますが、今はどうなので しょうね.

磯部 苦しいですね.

矢崎 研究費はある程度手に入るようになりました が、ですから、私が本当に基礎の生化学者にならな いで臨床家であったことが、先ほど言ったような甲 状腺機能亢進症状態ではないかとか、心房と心室筋 は容量仕事と圧仕事の違いといったような発想がで きるのだと思うのです.

そういう意味で、臨床の病態や生理を頭の中に入 れて、それで出てきた結果を考えて基礎研究するこ とが重要ですねと.

磯部 しかし、現実には臨床をやりながら基礎研究 をやることは、もうできないですね. なんとかそう いうシステムを作って残していかなければいけませ んね.

矢崎 そうですね. ですから私は、臨床の中でもい ろいろなデータを集めて分析する、リサーチマイン ドが大事なのですが、基礎的な研究まで踏み込んで できる, いわゆるフィジシャン・サイエンティストが 今, 育たないと思うのです. そういう人を教室で3 人育てれば、きちんとした研究ができると思います.

磯部 核になる人が数人いればいいのですが.

矢崎 ですから, フィジシャン・サイエンティスト

を育てるような仕組み、大学病院の運営の規制緩和 をしないといけないと思います。規制緩和して、そ ういう人を育てるような、時間的にも、財政的にも 支援する仕組みが、これからは必要です.

磯部 大学病院の仕組みを少し変えていただかない と, 収益や安全や教育といったことにほとんど時間 と労力が費やされて、リサーチマインドを持ってい てもなかなかできないですね、これから、よい制度 を作っていただきたいと思います. これからもご活 躍を期待しています. 今日は長い間どうもありがと うございました.

#### 対 対

- 1) Yazaki Y, Raben MS: Cardiac myosin adenosinetriphosphatase of rat and mouse: distinctive enzymatic properties compared with rabbit and dog cardiac myosin. Circ Res 1974; 35:15-23
- 2) Yazaki Y, Raben MS: Effect of the thyroid state on the enzymatic characteristics of cardiac myosin. A difference in behavior of rat and rabbit cardiac myosin. Circ Res 1975; 36: 208-215
- 3) Yazaki Y, Ueda S, Nagai R, Shimada K: Cardiac atrial myosin adenosine triphosphatase of animals and humans: distinctive enzymatic properties compared with cardiac ventricular myosin. Circ Res 1979; 45: 522-527
- 4) Tsuchimochi H, Sugi M, Kuro-o M, Ueda S, Takaku F, Furuta S, Shirai T, Yazaki Y: Isozymic changes in myosin of human atrial myocardium induced by overload. Immunohistochemical study using monoclonal antibodies. J Clin Invest 1984; 74: 662-665
- 5) Kurabayashi M, Tsuchimochi H, Komuro I, Takaku F, Yazaki Y: Molecular cloning and characterization of human cardiac alpha- and beta-form myosin heavy chain complementary DNA clones. Regulation of expression during development and pressure overload in human atrium. J Clin Invest 1988; 82: 524-531