

## 同窓会講演

### 私の履歴と研究の歩み

昭和47年入局 牛島 廣 治

私は東京大学小児科学教室に於いての臨床と研究は短く、また同期入局の臨床医師の先生方の日々のご苦勞を考えると今回の発表の機会を得て申し訳なく思います。2021年12月11日の東京大学医学部小児科学教室の同窓会での講演「私の小児科学とウイルス性下痢症」に少し修正して書かせていただきました。尚、私の履歴の部分は「専門医から若手ドクターへの提言」up-to-date 子どもの感染症 Vol 4 : No1. 2016 メディカルレビュー社、「医人伝～私の小児科学研究：臨床・基礎・国際保健の立場から～」鉄門だより 第728号 2016年（平成28）2月10日発行、「あるがままの挑戦」第749号 2018年（平成30）1月10日発行に書いております。僭越ながらこの3篇と当日のスライド（PDF）をご希望の先生は、メールでご連絡いただけますとお送りいたします（ushijima-hiroshi@jcom.home.ne.jp）。

私は、佐賀県佐賀市の市街から西に少し離れた自然豊かな環境に生まれ育ちました。昆虫や小動物などを採ってきて観察するうちに自然現象や生き物に興味を抱くようになり、本格的に生物について勉強したいと思い、1965年、東京大学理科Ⅱ類に入学しました。東京大学駒場キャンパスは理科Ⅱ・Ⅲ類の学生と一緒に学ぶ環境にあり、同級生の進路もさまざまでした。私自身は「新薬を開発して難病の治療を実現できないか」と考えるようになり、医学科に進学しました。そして5年生の病院実習で各科を回る中、ちょうど七夕の時期に小児科へ実習に行くことになりました（私の誕生日が翌日1時ごろ）。入院中の子どもたちが笹に吊るした短冊をみて、「この願いになんとか報いることはできないか、自分も少しは役に立てるのではないか」と考え小児科へ進むことを決めました。そこで小児科の小林 登 教授の門をたたき、快く受け入れていただきました。

入局後1年間は大学病院の小児科で臨床を行うかたわら、夕方以降は興味があった神経や免疫の研究グループの研究室に通っていました。当時、分泌型IgAが発見され、ダウン症候群患者には自己抗体・異常抗体があることが知られはじめており、食肉処理場や魚市場に通って動物の血液を戴き実験室で血清にして、オークタロニー法で患者血清との抗原抗体反応を見るなどしていました。その後は、都立築地産院（都の病院の統合時に廃院）と東京通信病院で1年ずつ、新生児医療と感染症の基礎・臨床を学びました。その後、免疫グループの先輩が帝京大学小児科へ移動したため、それを機に私も帝京大学小児科の免疫部門に参加させていただきました。

帝京大学に赴任し非常に新鮮だったのは、早期診断、早期治療を目指して、細菌学、ウイルス学、免疫学など小児感染症のトップクラスの方々が結集していたことです。研究の内容はもちろん研究に対する心構えも教わり、自身の研究者としての大きな出発点となりました。

私自身は東京大学で鴨下重彦先生、瀬川昌也先生などから指導を受けた経験を活かして帝京大学で小児神経外来を開設し、臨床を手がけながら感染免疫の研究も同時に行いました。とにかく研究している間は夢中で時間を忘れて没頭していました。今から考えると東京大学、帝京大学双方で症例と臨床研究に恵まれました。

帝京大学に赴任してから7年が過ぎたころ、アラバマ州立大学医学部微生物部門から農林水産省家畜衛生試験場（現・動物衛生研究所）へ研究者の招聘があったものの適任者が見つから

ず、私のところに話が舞い込みました。留学するならば免疫系の研究を手がけたかったので、あいにく縁がなく、1979年から2年3カ月微生物ウイルス部門のBishop教授もとでブニヤウイルス科ウイルスを研究することになりました。分野は違いましたが不安よりも何か新しいことができるという期待の方が大きくありました。当時奥様のPolly Roy教授の方は、ロタウイルスが属するレオウイルス科のブルータングウイルスの研究をしていました。ブニヤウイルス科(現在ブニヤウイルス目)には近年話題となった重症熱性血小板減少症候群のウイルスがその範疇です。留学中は細胞培養が可能となったブニヤウイルス株を遺伝子レベルで確認し、属の分類、株ごとの特徴などを調べていました。ブニヤウイルス科の分子疫学研究の先駆けであったといえます。また当時、インフルエンザウイルスでは、非構造蛋白がウイルスの増殖や宿主細胞の機能抑制に作用していることが分かっていたのですがブニヤウイルス科では非構造蛋白の存在が知られていませんでした。運よく細胞内でブニヤウイルスの非構造蛋白が作られることを明らかにしました。また、ブニヤウイルスは3分節のRNAウイルスで異なる種との分節の入れ換え(リアソータント)が自然界で起きることを証明しました。

アラバマ州立大学の研究室はまさに人種のるつぼでした。研究面から日常生活面に至るまで、周囲の研究者が国籍にかかわらず親身になって支援をしてくれたおかげで、研究に没頭することができました。また現地に住んでいる日本人、日本各地からの留学生や多くの国の方と交わる機会を持ちました。次第に自分に根付く日本人独特の感覚や考え方について、意識する機会も増えていきました。「日本人としての自分」を見つめ直す良い機会となったと思います。その後、両教授は2人の古巣であるイギリスOxford大学に移りました。両大学合わせて20名にもおよぶ日本の主として獣医師が両教授の下で研究しました。そして留学後、多方面の研究者となって活躍されておられます。Polly Roy教授は、2017年秋の大阪での日本ウイルス学会に招待されました。その際、Reunion Partyが開かれました。

1981年に帰国し、再度帝京大学の小児科に属しました。外来と研究、若い医師の指導に尽力しました。そのころ小児科では、すでに家畜衛生試験場の先生方のブタロタウイルスの細胞培養手技を応用し、ヒトロタウイルスの試験管内細胞培養を可能としていました。丁度小児科でウイルス性下痢症の研究がはじまったこともあり、米国で培った遺伝子研究分野の知識を生かしロタウイルスの研究をスタートさせました。ロタウイルスの遺伝子診断は始まったばかりで、最初はおっぱらRNAポリアクリルアミドゲル電気泳動(PAGE)と銀染色を用いたロタウイルスの診断と分子疫学の研究をしていました。11本の分節がきれいに染色されました。私にとって、最も臨床と研究が充実していた時期といえるかもしれません。ロタウイルスに続いてノロウイルス、アデノウイルス、サポウイルス、アストロウイルスの下痢症ウイルスが研究の対象になりました。即ち「便学」です。

米国留学中の国際感染症、人獣共通感染症の研究の縁で1987年、国立予防衛生研究所(現・国立感染症研究所)外来性ウイルス室の室長に就任しました。エイズ研究室や腸内ウイルスの研究室を任されたりしました。自分の業務や研究とともに感染症研究所および地方衛生研究所の方々と広く付き合う機会を得ました。ポリオウイルスやロタウイルス、ノロウイルス、エイズウイルスなどの遺伝子診断法の開発に着手しました。臨床で得た髄液や血清中にロタウイルスの遺伝子を見出すなど新たな発見もありました。

その後、1993年に国立公衆衛生院(現・国立保健医療科学院)衛生微生物学部に移りました。そこでは研究以外にウイルスの診断技術を地方衛生研究所の研究員に普及すべく、講習会を業務として行いました。また人が生活に必要な衣食住に関係する部との交流、小児保健(衛藤隆先生ら)との交流がありました。

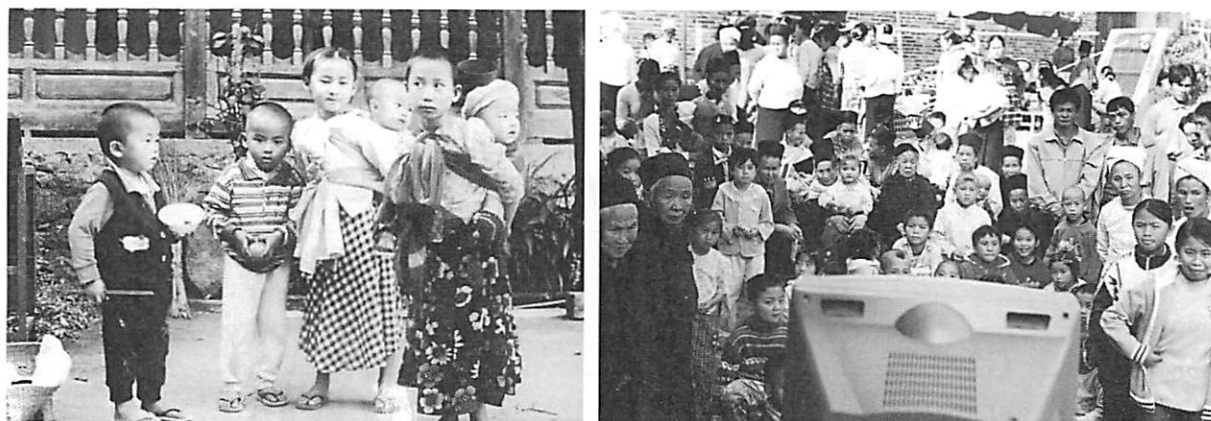
そして1995年に東京大学の母子保健学教室・国際保健学専攻発達医科学教室に移ることになりました。平山宗宏先生、日暮 眞先生およびその関係の先生方にお世話になりました。それまで保健学科について深くは精通していませんでしたが、前職での衣食住を含めた公衆衛生に対する考え方が役に立ったように思います。教室運営に関しては、母子保健と感染症を中心に、社会学系の研究もテーマとして加えました。具体的には、日本とアジア各国における母乳哺育の現状の比較、少数民族の子どもの健康、日本とアジア諸国におけるウイルス性下痢症の分子疫学、HIV母子感染の分子疫学などを手がけました。また、若手医師には失敗を恐れず、自分のアイデアでチャレンジできる環境づくりを心掛けました。私自身が留学時代に温かい支援を受けた経験もあり、留学生の受け入れも積極的に行いました。皆さん真面目に研究に取り組んでくれて、現在では自国でリーダーの立場として公衆衛生、臨床と研究を手がけている方々がいるのは嬉しく思います。

東京大学を定年退官後は、いくつかの大学での講義や民間病院での小児科臨床を行いつつ、日本大学医学部客員教授（現在上席研究員）として落ち着いた(?)研究の日々を過ごしています。ウイルス性下痢症の分子疫学も40年になります。継続は力なりです。振り返ると、私は臨床と基礎の研究を並行して行うスタンスを一貫してきました。外来で患者さんを診ることは研究上のひらめき、モチベーションを得るための原動力であったように感じます。また、臨床や研究を通じて知り合った多くの医療従事者、研究者の存在は大きな宝です。広く情報を共有すれば自分にはない発想が得られ、研究のレベルは向上します。そこから成果を出すには努力に加え、現象を見落とさず拾い上げ、新たな発想に展開するある種の「センス」も必要ですが、さらにチームワークが加わると思いもよらぬ相乗効果が生まれます。われわれのころと比べると、現在はインターネットなどを通じてさまざまな情報を得ることができるので異国での生活に関してのハードルは格段に下がっていると思います。今年（2022年）はバングラデシュ（10カ月）およびタイ（3週間）研究者が来ます。1年や2年では結果が得られない世界だけに、長年の交流や助け合いが必ずや実を結ぶと実感しています。

趣味として国内外の「巷の子どもの像」の写真を撮っています。子どもの像が多い国は子どもを尊重している国民性の現れであり、その国のゆとり、平和を象徴する行為としました。今のウクライナの状況は非常に心が痛みます。どのように終息するのでしょうか。

現在、小児科医として埼玉県新座市にある堀ノ内病院の外来と日本大学医学部微生物学教室が昼間の時間としては半々ですが、Totalでは研究に関係することが中心となっています。小島武会長（堀ノ内病院）、早川 智教授（日本大学）および関係者にお世話になっています。

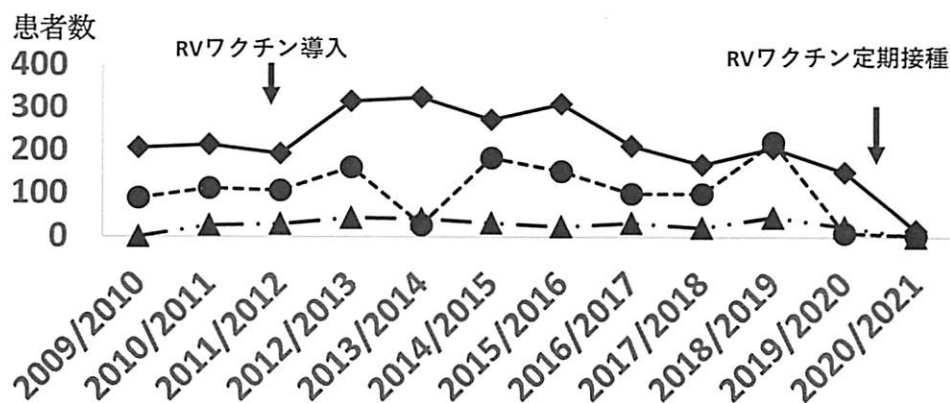
研究の現在の目標は、継続的なウイルス性下痢症の分子疫学（COVID-19で一時感染者は減少、しかし社会的行動が回復してワクチンのないウイルス性下痢症のリバンド）、ウイルス性胃腸炎によるウイルス血症、脳炎・脳症を含めた多臓器合併症、診断法の改良特にサポウイルス、アストロウイルスのイムノクロマト法の開発です。今まで関係した学会の顧問・監査、年一回の絵画の展示会、地域の月一回の交流会、野菜作りなど少々の趣味を持っています。COVID-19が行動制限をしていたため、制限の解除後も学会や旅行に行きにくく残念です。幾つかの年齢に伴う疾患をもってありますがもう少し頑張りたいと思っています。今後ともよろしく願います。皆様の健康とご多幸を念じます。



発達医科学時代〈2000年ごろ〉雲南省での母子保健活動 李燕 先生と（博士課程）。

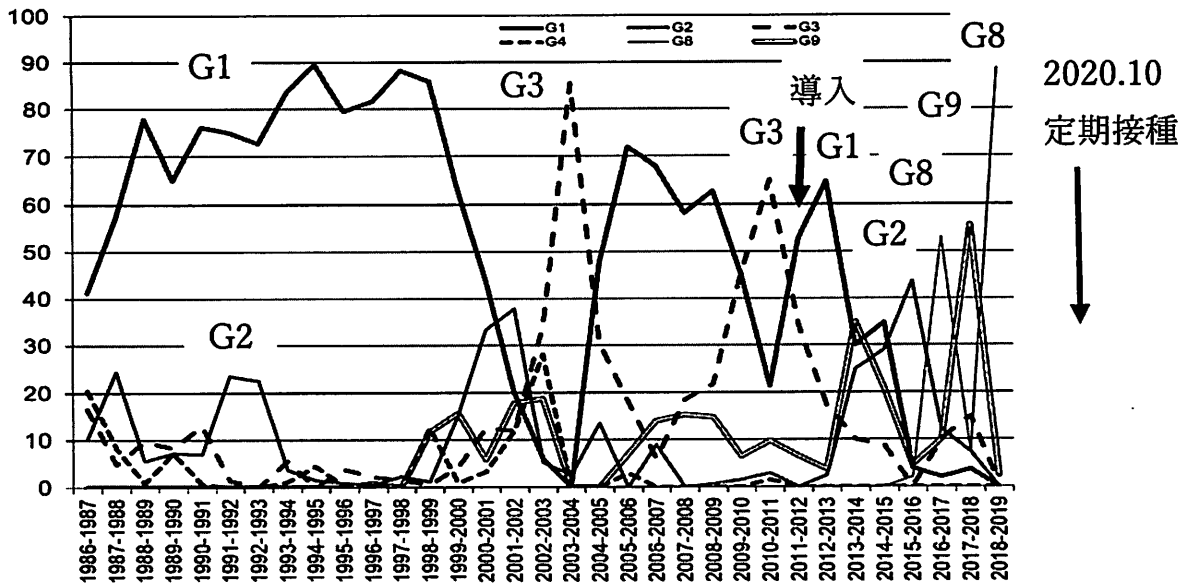
左は訪問した家の中庭で風景。学童が幼児をおぶっている。午後3時ごろでご飯に少しのオカズと一緒に食べる（白米を研ぎすぎてVB1欠乏の原因と言われています）。右は李先生が作製した乳幼児の健康のためのCDを地域の人を集めてテレビで公開。他にベトナム、タイの少数民族の訪問、在日外国人の母子保健にも取り組みました。

2019年11月、まさにCOVID-19パンデミックが始まる直前に北京大学を訪問しました。発達医科学大学院卒業生の李 榴柏先生の計らいでGut-Brain Axis and Child Healthというタイトルで日中のシンポジウムがありました。日本側からは私と水口 雅先生が参加しました。中国の発展を実感しました。構内にホテルがあるのにも驚きました。



小児科クリニックにおけるRV (●), NoV (◆), SaV (▲) の患者数  
 註：ロタウイルス (RVA)、ノロウイルス (NoV)、サボウイルス (SaV)

RVワクチン導入で一時RV患者数が減少し、再度上昇。COVID-19に対する個人・社会的防衛で激減。また定期接種によりRV患者数さらに減少。2019/20, 2020/21はRV 9, 3例、NoVは148, 15例、SaVは23, 0例。2021/22は制限解除で NoVの増加ありました（詳細は省略）。（年のサイクルは7月から次年の6月まで）



小児科クリニックでのRV G遺伝子型の年別推移 (%)

註:長期間にわたるRV遺伝子型の割合の変化:1986-2000まではG1が主流、時にG3が増える。  
 ワクチンの導入後、年毎にG遺伝子型(ウイルス外層の糖タンパクを司る遺伝子)が変わる。  
 2019/2020以降はRV患者少なくなり、陽性は主にワクチン株であった(図には省略)。

謝辞:東京大学・帝京大学小児科の諸先生には大変お世話になりました。国内外の他大学、国立感染症研究所・地方衛生研究所等の研究者にも感謝します。また一緒に研究してきた国内外の大学院生等にもお礼を申し上げます。