信州医誌，67(1)：25～30，2019

最 終 講 義 抄 録

ウイルス肝炎と歩んだ40年

田　中　榮　司
信州大学医学部内科学第二教室

田 中 榮 司　教授　略歴

［職　歴］

1978年３月　金沢大学医学部医学科卒業
1978年４月　信州大学大学院医学研究科入学
1982年６月　信州大学大学院医学研究科修了
1982年７月　自治医科大学予防生態助手
1985年１月　医療法人滋泉会相澤病院内科　医師
1985年10月　信州大学医学部内科学第二　医員
1986年４月　信州大学医学部内科学第二　助手
1986年７月　長野県立木曽病院内科　医長
1987年10月　信州大学医学部内科学第二　医員
1988年２月　信州大学医学部内科学第二　助手
1995年11月　信州大学医学部内科学第二講座　講師
2001年６月　信州大学医学部内科学第二講座　助教授
2007年４月　信州大学医学部内科学第二講座　准教授（名称変更）
2008年１月　信州大学医学部内科学第二講座　教授
2016年４月　信州大学医学部内科学第二教室　教授（名称変更）
2016年10月　信州大学医学部長（兼務）
2018年４月　信州大学総合医理工学研究科　研究科長（兼務）
2019年３月　信州大学　定年退職

［留　学］

1995年10月～1996年３月　米国国立衛生研究所（ベセスダ，アメリカ合衆国）
1999年２月～1999年３月　ロシュ診断薬研究所（ペンツベルグ，ドイツ連邦共和国）

［所属学会］

日本内科学会（認定医，指導医），日本消化器病学会（専門医，指導医，執行評議員），
日本消化器内視鏡学会（専門医），日本肝臓学会（専門医，指導医，理事），
日本肝移植研究会（常任世話人），日本移植学会，日本癌学会，日本ウイルス学会
American Association for the Study of Liver Diseases
Asian Pacific Association for the Study of the Liver

ウイルス肝炎と歩んだ40年

田　中　榮　司
信州大学医学部内科学第二教室

はじめに

1978年に金沢大学医学部を卒業し，故郷である松本へ戻ろうと思った主な理由は金沢の天候でした。金沢の冬はいつも低い雲が垂れ込み，暗くどんよりとしています。毎日のように雨や雪が降ったり止んだりし，晴間もありますがすぐに曇ってしまいます。この北陸特有の暗い天気は，晴れの日が多い松本の天気と比べると明らかに異なるもので，一生住む気にはなりませんでした。もちろん金沢の方が食べ物も美味しく文化伝統もありますが，太陽と青空のある生活には代えられませんでした。

松本に戻り，信州大学で内科医としての修行が始まりました。それから40年が経過しましたが，この間，医師として，研究者として，また教員として信州大学で仕事ができたことは大変幸せなことでした。本稿ではこの40年を振り返りたいと思います。

第二内科に入局して

私は学生の頃から内科医になろうと思っていましたので，信州大学へ戻る時は迷わず内科を選択しました。たまたま相談した知り合いの先生が第二内科出身だったこともあり，第二内科に入局することになりました。初めて挨拶に来た時，当時の教授である小田正幸先生と面談しましたが，この時初めて小田教授は１年後に退官することを知りました。その上，医員の定数が足りないので大学院で入学するよう言われました。今から考えると一貫性の無い話ですが，当時は何とも思いませんでした。ちなみに，同期で４名入局しましたが，３名は大学院でした。大学院で入局したので診療科の選択も研究テーマに沿ったものでした。当時，助教授の古田精市先生から肝臓の研究を勧められ，診療もこの道を進むことになりました。当時は，肝臓ではＢ型肝炎の研究が主流でした。

大学院で入局しましたが，１年目と２年目は研修医として診療一色の生活でした。当時の忙しさは凄まじく，週の半分以上は病院で寝泊まりし，朝から深夜まで働いていました。それでも，次々と新しい経験ができるので人生で最も充実した時期だったと思っています。仕事時間が制限されている今の研修医は逆に可哀想にも思えます。

大学院の研究は，最初は全くうまくいきませんでした。小田教授の後任である古田教授から研究テーマをもらって実験をしていましたが，直接指導してくれる先生はだれもおらず，研究は独学でした。このため，大学院の最初の３年間は全く成果が出ませんでした。それでも４年目に新しいテーマをもらい何とか半年で仕上げました。研究内容は肝疾患における尿細管性アシドーシスであり，不思議なことに肝機能ではなく腎尿細管機能の研究で学位を取得しました。

自治大への国内留学

昭和57年に大学院を修了し，栃木県にある自治医科大学の予防生態教室へ内地留学しました。教授の真弓 忠先生は高名な肝炎ウイルスの研究者で，特にＢ型肝炎の研究では世界的な方でした。自治医科大学では，当時最先端技術であった遺伝子工学的手法やモノクロナール抗体の作成などを勉強しました。研究手法以外にも，真弓先生からは研究に対する心構えを教えて頂きました。例えば，「研究は社会の余録でやらせてもらっているのだから，社会の役に立つ研究をしなさい」とかですが，ここでの経験がその後の私の生き方に大きな影響をもたらしたのは確かです。

自治医科大学での研究はＢ型肝炎でスタートし，後半は非Ａ非Ｂ型肝炎ウイルスのクローニングに従事しました。当時，Ｃ型肝炎ウイルスはまだ発見されておらず，非Ａ非Ｂ型肝炎ウイルスと呼ばれていましたが，世界中の研究者がこのウイルスの発見を目指して競争していました。結局，昭和63年（報告は平成元年）にカイロン社がＣ型肝炎ウイルス遺伝子のクローニングに成功した訳ですので，我々は競争に負けたことになります。しかし，ウイルスの発見までに蓄積した非Ａ非Ｂ型肝炎のデータはＣ型肝炎ウイルスの発見と同時に脚光を浴びました。

私が自治医科大学から信州大学へ戻ったのは昭和60年になります。この少し前に清澤研道先生が米国留学

から帰国し，東京駅でお会いしたのが大変懐かしいです。この時，自分が研究者よりも臨床医の方が向いていることをはっきり自覚しました。ちなみに，自治医科大学でのもう一つの成果は結婚相手をみつけたことで，私の青春時代でした。

C 型肝炎ウイルスの発見

信州大学に戻ってからしばらく研究の方はぱっとしませんでした。それもそのはずです。一生懸命行った非Ａ非Ｂ型肝炎ウイルスの研究は何も成果がなかったのですから。それでも，Ｂ型肝炎の研究は他の人にまかせ，私は非Ａ非Ｂ型肝炎の臨床データを地道にまとめていました。

転機を迎えたのは平成元年でした。この前年の昭和63年５月10日にカイロン社によってＣ型肝炎ウイルスが発見されたことがニュースリリースされていました。平成元年は１月７日に昭和天皇が崩御され２月24に大喪の礼が計画されていました。これにはブッシュ大統領夫妻が出席予定であり，万が一テロが起こった時の輸血を考慮して，カイロン社のＣ型肝炎ウイルス検出キットが日本に譲渡されました。このキットのほとんどは研究に用いられたと思いますが，当時，厚労省非Ａ非Ｂ型肝炎研究班の班長は古田精市先生であり，この関係から信州大学が中心となって日本で初めてのデータをまとめました。私が実務担当でしたので，この時の測定データの正確さに感激したのを今でも良く覚えています。まさにＣ型肝炎研究の夜明けでした。

第二内科には患者さんの血清がシリーズで保存されていたので，Ｃ型肝炎ウイルスが発見されてからの研究は順調でした。出すデータが全て新知見で，どれを学会に出すか迷ったくらいです。保存された血清のおかげでＣ型肝炎の自然経過はすぐに明らかにされました。

米国 NIH への留学

古田精市先生が1995年３月で退官され，同じ年に清澤研道教授が誕生しました。この年，清澤先生からの勧めで NIH へ留学する機会を得ました。ボスはウイルス肝炎の分野では大変有名な Havey J Alter 先生で，Ｃ型肝炎ウイルスの発見にも大きな功績があった先生です。研究テーマは新しい肝炎ウイルスの候補であったＧ型肝炎ウイルスについてでした。残念ながら，このウイルスは肝炎ウイルスではありませんでしたが，論文は３編を仕上げることができ，６カ月間という短い期間でしたが高い IF を稼ぐことができました。また，Alter 先生と知り合いになれたことも私の財産となりました。私は単身での留学でしたので，先に同じラボに留学していた中辻良幸先生と奥様には，夕食や買い出しなどで大変お世話になりました。

C 型肝炎の治療

Ｃ型肝炎ウイルス発見以前は，Ｃ型慢性肝炎は治らない病気の代表でした。しかし，ウイルス発見により，インターフェロン治療でウイルスを駆除すると肝炎は治癒し，肝発癌リスクも低下することが明らかになりました。しかし，遺伝子型が１型で高ウイルス量の症例は難治でした。これに対し，最近では経口薬である直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）が開発され，より短期間で，副作用は少なく，95％を超すウイルス排除率が得られるようになっています。考えてみると，Ｃ型肝炎ウイルスが発見される前からこの病気と関わり，ウイルスの発見に立ち会い，研究成果を世界と共有し，その後の治療法の進歩によりＣ型肝炎を克服できるようになったことを40年の間に経験できたことになり，大変幸せだと感じています。

第二内科教授就任

私は2008年１月16日に信州大学医学部内科学第二講座（第二内科）の教授に就任しました。第二内科として第７代目になります。岸本克巳先生が初代の教授として1951年４月就任されてから足かけ57年になります。古田精市先生，清澤研道先生により発展した肝臓研究の流れを引き継ぐことを期待されていたと思います。身の引き締まる思いでした。

第二内科は，消化器内科，腎臓内科，血液内科の３つの診療科を担当しています。それぞれの診療科が診療・研究・教育に力を注いできましたが，第二内科として一つにまとまる事も常に意識してきました。医局員も増え，まだ十分とは言えませんが，地域病院へより多くの医師を派遣できるようになりました。また，大学院生の指導も充実し，業績を順調に出すことができるようになりました。これらは全て第二内科の教員各位のお陰であり，心より感謝しています。また，第二内科同門会からも多大なる援助をいただきました。また，事務職員や研究補助員の働きも忘れることはできません。私は人に恵まれたと心から感じています。

B 型肝炎の研究

私の現在の専門領域が何かと言うと，やはりＢ型肝炎になると思います。私の研究のメインテーマは核酸アナログを如何に上手に中止するかです。厚労省および AMED からは以下の３つのテーマで，計９年間，主任研究者として班研究を行うことができました：「Ｂ型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究（2009年度～2011年度）」，「Ｂ型肝炎の核酸アナログ薬治療における drug free を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究（2012年度～2014年度）」，「Drug free から HBs 抗原消失を目指すＢ型肝炎抗ウイルス療法とこの効果を予測する新規因子の検討（2015年度～2017年度）」。これらの研究を通して，ウイルス抗原量の測定が核酸アナログ中止の基準として使用できること，インターフェロンの併用がＢ型肝炎の活動性をより低下させること，核酸アナログの種類により宿主の免疫に与える影響が異なることなどを明らかにしました。この研究は，その期待度が高いことから次の班長に引き継がれ，私も班員として研究を継続しています。

Ｂ型肝炎ウイルスは複雑な病態を呈するウイルスで，その研究は一筋縄ではいきません。Ｂ型肝炎ウイルスには色々な秘密が隠されており，それらを全て解明していく必要があります。このウイルスを恋人と思うくらい好きになって研究しないと真実は見えてこないと感じています。

医学部長を経験して

私が医学部長として何をしてきたか。これは簡単に説明できません。それでも，私が取り組んだいくつかを紹介したいと思います。私が医学部長を引き継いだ時は，医学科には色々な問題が山積していました。

国家試験の合格率向上は喫緊の課題でした。卒業試験を総合試験方式にし，成績の悪い学生を呼び出して直接面談もしました。結果として合格率はかなり改善したので喜んでいますが，これが継続できるようにさらに頑張りたいと思います。学生の事件も色々起きました。中でも「サークル大コンパ事件」は大事件でした。医学部長になって学生に禁酒令を出すとは思ってもいませんでした。医学部は，医学科も保健学科も国家試験に通らないと何もなりません。学ぶべきことは年々増えてきていると思いますので学生さんも大変ですが，一人でも多くの人材が医療人として順調に育つことを目標としてきました。

基礎教室の再編では，二つある解剖学教室を一つに統合することが決まりました。また，新しい教室として，分子医化学教室や再生医科学教室が作られました。分子医化学教室では，医学科で最初となる女性教授が誕生したことは特記すべきことだと思います。再生医科学教室では，信州大学で初めて RS 教員を教授にすることができました。

臨床では外科学教室の再編を行いました。もちろん，本田病院長とタッグを組んでのことです。この再編では診療科の数のみならず教員の数を増やすことができたことは画期的と考えています。この改革が新しい流れになることを期待しています。

地域医療の充実は医学部長としても第二内科教授としても重要な課題でした。学生さんや研修医の目を地域に向けることや，長野県で医療に従事する医師をできるだけ多くすることは私の勤めと考えて行動してきましたが，まだまだ不十分だったかもしれません。

皆さんに感謝して

最後になりますが，私自身は大変恵まれた環境で過ごさせていただきました。これは一重に皆様方のお陰であり心より感謝しております。先輩，同僚，後輩，事務職の方々，さらには家族に支えられた40年間でした。「ありがとうございます」。

【社会活動】

1．長野冬季オリンピック選手村総合診療所副所長
　平成９年～10年
2．箕輪町肝疾患対策検討会顧問
　平成11年度～15年度
3．南木曽町肝炎対策会議委員
　昭和60年度～平成６年度
4．日米医学協力研究会肝炎専門部会研究員
　平成16年度
5．全国Ｃ型肝炎診療懇談会作業班班員（厚生労働省）
　平成18年度
6．長野県特定疾患等対策協議会委員
　平成19年度～平成26年12月31日
7．長野県ウイルス肝炎診療協議会委員
　平成19年度～
8．長野県保険医療計画松本圏域連携会議委員

平成24年８月14日～平成26年８月13日

９．独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員
平成25年１月17日～

10. 集団予防接種等によるＢ型肝炎感染拡大の検証及び再発防止に関する研究班　班員　平成24年～平成25年

11. 長野県指定難病審査会委員
平成27年１月１日～平成28年12月31日

12. 脳死下での臓器提供事例に係わる検証会議（厚生労働省）
平成28年２月15日～

13. 長野市民病院評価委員会委員長
平成28年～