

お礼の言葉

このたびは、都市有害生物管理学会から学会賞をいただくことになりまして、身に余る光栄なことであり、誠にありがたく思っています。宮ノ下明大 学会長ならびに審査に当たられた諸先生にお礼を申し上げます。本稿執筆は、杉山真紀子 学会事務局長からの依頼がきっかけでした。執筆の内容には、研究の思い出の中で、海外調査での苦労話やエピソードなど、若い方達へ贈る言葉を書き加えることを望まれていました。その役目を自分なりに果たすために、執筆作業を行いました。少し長い文章になってしまいました。幾つかのパラグラフ毎に小見出しをつけましたので、興味のあるところを御一読願えれば幸いです。

題目： 研究三昧の日々

<はじめに>

私は大分大学医学部を6年前に定年退職いたしました。その後、縁ありまして、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター（現在の人獣共通感染症国際共同研究所）の招聘教員として、現役の研究者と一緒に研究活動を現在も続けています。大学を卒業後の私は、紆余曲折ありましたが、蚊および蚊が媒介する病原体に関する研究を、50年近く続けてきたことになります。紆余曲折と書きましたが、将来関連するかも知れない周辺領域の研究手法を学ぶために蚊の研究を一時中断したことが何度かありました。それは、米国のアラバマ州立大学医学部のポスドクとなって分子ウイルス学、ケニア国の国際動物病研究所でJICA派遣の研究者となってアフリカトリパノソーマ原虫のワクチン開発に参加して分子生物学を学んだ時です。その間は蚊の研究は一切行いませんでしたが、異分野で学んだことは、帰国後の蚊の研究に大いに役立ちました。

<学生時代の研究>

私は、玉川大学農学部3年生のときにミツバチが作る王乳を蚊に与えて、血液を蚊に与えなくても成熟卵が作られることをつきとめて、学部の卒業論文を作成して1972年3月に卒業しました。蚊の飼育から卒業論文作成まで全てを自分で行っていた当時のことを振り返りますと、一日中、蚊のことばかり考えていたようにも思えます。また、今のよう、パソコンを使って簡単に文献検索が出来る時代ではなかったので、図書館で得られる文献が唯一の情報源でした。

<東京大学医科学研究所での研究>

大学を卒業後、北九州の実家に戻り地方公務員となる予定でした。しかし、卒業間際になって、学部時代の恩師の先生から研究者への道をすすめられました。大学時代の大先輩が勤

務していた港区白金台にある東京大学医科学研究所寄生虫研究部を紹介していただきまして、寄生虫研究部の研究生になりました。研究生としての 1 年間は今まで知らなかった寄生虫や病害動物を実際に学ぶ良い機会となりました。研究部に在籍した期間は 1 年でしたが、寄生虫学に関する基礎を学んだ時期でもありました。同期の仲間達から沢山の刺激を受けて、また、上司の先生方からも親切に研究のことを教えていただきまして、楽しい研究生生活でした。寄生虫研究部に在籍していた研究者は、理系・文系の学部出身の方々がおられて、今では退職された方々も多数おられますが社会貢献されている方々もおられます。大学には研究生として学費を納める必要がありましたが、蚊の天敵となる魚の個体群生態学の実験を手伝って謝金をいただいていたので、それで日々の生活と学費支払いができました。当時、御配慮下さった先生方には今でも感謝しています。

<長崎大学での研究>

医科研の研究生になって半年ほどした頃、新設された帝京大学医学部寄生虫学教室の助手として採用されることになりました。初代教授が長崎大学医学部医動物学講座を退職された先生で、蚊とフィラリアの研究を長年されておられました。帝京大学医学部の建物が建設中であったことから、初代教授のおられる長崎大学の見學員となって、私は 9 ヶ月間長崎に滞在しました。

長崎大学に滞在中は、蚊体内での発育形態が不明であったセタリア(フィラリアの一種)の研究を行いました。セタリアに関する研究経験は皆無でしたが、セタリアに感染した仔牛を育てている小島を定期的に訪問して、実験室で飼育した蚊を現地に持参して、セタリアに自然感染した仔牛の血液を蚊に吸わせて、再度蚊を実験室に持ち帰り、蚊体内のセタリア幼虫の発育を調べて、その形態を観察することに私は明け暮れました。セタリアに自然感染した蚊を牛舎で採集するために、9 ヶ月間に幾度となく島を 1 人で訪れて、宿泊の際はお寺に泊めさせていただくのが常でした。長崎市内から島近くまで出かけるバスの中での唯一の楽しみは昼寝でした。海辺に添った道路を走るバスの窓からはいる塩風が気持ち良かったことを今でも思い出します。

主任教授は長崎大学名誉教授室で研究をされていたので、同じ部屋に机をいただき、毎日蚊を解剖してセタリアの幼虫を見つけては、その形態を写真に記録してサイズを計測しました。顕微鏡と実体顕微鏡を一日中見ていると眼は疲れましたが、それ以上に新しいことを学ぶことのうれしさのほうが大きかったように思います。医動物学講座のスタッフの皆さんは、蚊の生理・生態・生物学の専門家の方々でした。蚊の卵巣を解剖して蚊の日齢を調べたり、蚊の越冬と卵巣との関わりを調べたり、数式を使つての蚊の個体群生態学、蚊の実験生理生態学など、蚊の研究三昧の 9 ヶ月間でした。

<帝京大学での研究>

帝京大学では主任教授も助教授も蚊の研究者だったので、実験室には独立した蚊の飼育

室が7部屋もあり、蚊の実験生理・生態学的研究には十分な施設でした。初代の教授は70歳で退職され短期大学で教鞭をされたあと長崎にもどられました。その後、短期間に3人の主任教授が帝京大学に着任されました。私は大学に籍を置いてひたすら蚊の研究を10年ほど続けて、学会発表と論文発表を行っていましたところ、当時の助教授から、学位論文の研究を始めることを勧められました。

<国立予防衛生研究所での研究>

当時の医学部では医学博士号の学位を蚊の分類で得ることは、既に難しい時代になっていました。それで、蚊が媒介するデングウイルスについての研究を学位論文のテーマにしてはどうかとの助言を助教授の先生からいただきました。デングウイルスはヒトにも感染するので、怖く感じて即答できませんでした。しかし翌日になって助教授に再度相談したところ、国立予防衛生研究所（予研）のウイルス・リケッチャ部でデングウイルスを研究している専門の先生を紹介していただけることになったので、安心して「やってみよう」という気持ちになりました。JR目黒駅に近かった予研に1年ほど、手弁当をもって毎日通い、節足動物媒介ウイルス（アルボウイルス）に関する実技を学びました。現在のようにピペットマンなどは無かったので、ウイルス液の希釈は長さ40cm程のガラスピペットを口で操作して液を吸ったり出したりして希釈操作をしていました。教えていただいた先生は今でも神業のように器用に希釈していました。当時の私でもまねはできませんでした。学生時代に植物病理学でウイルス病を少し学んでいましたが、動物ウイルス学の内容は新鮮であり学ぶことは楽しかったです。最初の1年は研究生、2年目は見学生として2年間ほど予研でお世話になりました。

<ハワイ大学での研究>

予研でウイルスの手法を学ばせていただいている時に、蚊とデングウイルスを研究しているハワイ大学に3週間程滞在して最先端の技術を国内に導入するためにハワイに行かないかとの誘いが予研の部長から打診されました。ヒトから分離された直後のデングウイルスは通常のマウスでは増殖しないので実験宿主としてマウスを利用できませんでした。そこでハワイ大の研究者は、吸血しないオオカ（蚊の一種）に少量の患者血液を接種して、 10^8 乗個ほどにウイルスが増えることを世界で初めて報告していました。オオカを実験宿主として用いる方法を日本にも導入することを計画して、私が任地に赴くことになりました。自由に英語を話すレベルとは言いがたかったのですが、とにかくハワイへ行けるのであればと思ってハワイ行きを決断しました。帝京大学に勤めている先生で、ハワイ大に留学されていた先生から日本語のわかる日系の方が経営するハワイのホテルを紹介してもらい、オアフ島に到着後、タクシーでホテルまでなんとかたどり着けました。

訪問予定のハワイ大学微生物学教室は、大学のキャンパス内ではなくて、ダイヤモンドヘッドの山の裾野近くにあるリアヒ病院内に研究室がありました。宿泊したホテルで病院の

住所を伝えて、バスを1回乗り継いで行く方法を教えてもらいました。1回目は不安でしたが、2回目からは楽でした。慣れるとハワイの風も気持ちいいなと思うようになりました。研究室には日本語の達者な日系の方が実験を仕切っていたので、私には幸運でした。わからないことは全て日経の方に聞いたので報告書をまとめ上げることができました。また、日本に帰国後、オオカの簡便な飼育法を考案して論文にまとめました。さらに、ハワイ大での蚊のウイルス接種装置を、帰国後に私も自作して、オオカを用いた日本産蚊のウイルス媒介試験の結果を論文にまとめることができました。この2部作の内容を学位論文として大学に提出することができました。

<米国アラバマ州立大学での研究>

医学博士の学位を帝京大学からいただいた年に、アメリカへの留学話が突然持ち上がりました。帝京大学の小児科学教室でロタウイルスの研究をされていた先生が留学されていた研究室でした。寄生虫学教室で勤務している研究者が、分子ウイルス学教室に留学することは、今では特別なことではないと思われます。しかし、私が寄生虫学の研究をやめるのではと研究室の皆から当時は思われていました。

留学した研究室は、アラバマ州立大学医学部微生物学部門に属していましたが、バイオセーフティ・レベル3 (BSL3) として独立した1階建ての建物の中にありました。そこでボスdokとして研究をすることになりました。当時のウイルス研究者は、ウイルスゲノムの全塩基配列を解読することに躍起になっていました。私が担当したウイルスはマイナス鎖RNAウイルスでワクチン開発に関わるウイルスゲノム3本中の1本(6,000塩基ほど)の塩基配列で、ボスに会った最初の日に、配列決定が仕事だよと言われました。

現在の技術では1週間程で塩基配列の解読が終わる数です。ところが、当時は、1日に50塩基読めれば良い方でした。塩基配列の解析に関して私は全くの素人でしたので、当時のボスから4日間程の実験の手ほどきをうけました。途中で実験が失敗してしまったので、あとは自分で行いなさいとボスから言われました。当時は日本語の実験集は皆無で、唯一英語の実験手技が載っている本（コールドスプリングハーバー発行のいわゆるブルーブックと言われるマニュアル本）があることをアメリカで研究を始めて数ヶ月後に知りました。

最初の数ヶ月は、毎日ボスから教えてもらった実験手順をまねしていましたが、結果はいつも失敗の連続でした。数ヶ月経過してから、分子ウイルス学に関して全く知識はないものの、自分で一つ一つ疑問がもてるようになり、一つずつ手技を改良・解決していきました。現在のような市販キットは全くなかったので、全てのバッファー類も自分で調整しました。冷蔵庫や冷凍庫にあるものを借りて最初は使っていたのですが、一つ一つの溶液を自分で準備して調整した新鮮なバッファー液を30分以内に試してみたところ、結果的にこれが当たりまして、期待したとおりのウイルスゲノムRNAに相補的な1本鎖のcDNAを合成することが初めて出来ました。

さらに、2本鎖の相補的なcDNAを作製後、その二本鎖cDNAを環状のプラスミドに組

み込んだ後、大腸菌内でその組換えプラスミドを増やし、さらに組換えプラスミドを精製して、マキサムギルバート法によって塩基配列を決定することができました。ちなみに現在の塩基配列決定法はサンガー法が主流ですが、当時は、化学的に切断した断片で塩基を決めるのがマキサムギルバート法をあえて用いました。利点は配列の決定が比較的簡単でしたが、化学的切断に硫酸を使用するので、サンプルを乾燥させる際に使用する真空ポンプがダメになるという欠点もありました。また、4本の反応チューブを秒単位で同時に複数の試薬を加えていくことは神業と当初思われました。しかし、慣れるとストップウォッチと手順書なしでも出来るようになったことに自分でも驚きました。

今までの経験から、新しい分野での研究では、最初の数ヶ月ほどは暗中模索で大変なのですが、その後は楽しい研究となるように思われます。とはいうものの、それまでの3ヶ月間で、私の体重は少し落ちましたので少しストレスがかかっていたのかなと思います。実験方法が確立してからは、時間的にも余裕が生まれて実験が楽しくなり、休日を返上して夜遅くまで研究を行い、8ヶ月ほどかかりましたが計画通りにウイルスゲノムの塩基配列を解読できました。

当時は、オーストラリアの研究者と競争していましたが、論文を2編投稿して、米国のウィスコンシン州立大学で開催されたアメリカウイルス学会のシンポジウムで口頭発表しました。英語の出来るアルゼンチンからきていた仲間のポスドクの方も発表の間際まで一生懸命練習をしていたので、私も刺激されてかなり練習をしました。シンポジウムの発表直後の討論の際に、ボスから会場で褒められたので正直とてもうれしかったことを覚えています。ちなみに、当時は、日本でのシンポジウムで発表したこともなく、英語で講演したのはその時が初めてでした。ボスは米国のアラバマ州立大学からイギリスのオックスフォード大学ウイルス研究所の所長として赴任することになり、2年間滞在予定であった私は残りの6ヶ月ほどはボスの奥さんの研究室で家畜に感染するウイルスの塩基配列の解析を行う事になり、2年の任期をアラバマ州立大学で過ごすことになりました。

<プエルトリコの米国 CDC での研究>

日本でデングウイルスに対する蚊の感受性の研究を初めて、数年が経過したころ京都で国際昆虫学会が開催されました。私は、日本の蚊のデングウイルス感受性についてポスター発表を行いました。そのポスター会場で当時プエルトリコの米国疾病対策予防センター(CDC)のデング熱研究分室に勤務されていた日本人の先生に初めてお会いしました。それがきっかけで、その先生は、留学先のアラバマ州立大学に来て下さいました。その縁で、米国を離れる前にプエルトリコの先生の御自宅に家族で1ヶ月ほどお世話になりました。デング熱の流行地であるプエルトリコでのデング熱の疫学調査を始めて経験することが出来ました。日本からはなかなか訪問する機会のないプエルトリコでスペイン文化を肌で感じました。また、デング熱研究分室の部長から夕日の見える別荘での夕食に招待されたときのことは今でも良い思い出となって残っています。部長とは、フォートコリンズのCDCに異

動された後、あるときは WHO の会議でタイのホテルに滞在されているときにもお会いしました。世界は狭いなと感じる瞬間でもありました。

<帝京大学での研究>

日本に帰国後の 2 年間は、古巣の帝京大学医学部で寄生虫学の講義と実習に参加しながら、従来型の蚊の研究を行っていました。米国で学んだ分子生物学的技術は、当時の寄生虫分野では設備もなく応用することはできませんでした。また、寄生虫学分野での学会では蚊とウイルスの境界領域の研究では理解を得ることは難しかったように思いました。その後、寄生虫分野の若手研究者が蚊とマラリア原虫の研究に興味をもたれて、英国で学んだ分子生物学的技術を国内に導入されて、分子寄生虫学の研究が日本でも始まりました。現在でも、蚊とウイルスの融合領域で研究を行っている研究者は、海外と比べて日本では少ない領域です。寄生虫学分野の蚊学者がウイルス学的手法を研究に取り込むことは、その反対よりも難しいのかもしれませんが。蚊とマラリア原虫では、顕微鏡を使えば原虫を観察する事が出来ます。しかし、ウイルスは通常の顕微鏡では観察することができません。まして分子ウイルス学の研究は、目に見えない現象を試験管の中で追うことになります。ウイルス学者が蚊に興味をもてば、さほど困難なく蚊とウイルスの研究を行うことが出来るように思われます。米国では公衆衛生学部あるいは獣医学部出身の研究者が蚊とウイルスの研究を行われているのうなずけそうです。

<国際動物病研究所(ILRAD)での研究>

さて、古巣の帝京大学に復帰して 2 年ほど経過した時に、アフリカのケニア国の国際動物病研究所 (ILRAD) へ行く話が当時の主任教授から打診されました。ケニア国の日本大使館経由で外務省に提出された研究者募集の英文要請書を、主任教授から見せていただきました。翌日までにその内容の説明をしてほしいとの事でした。要望書の内容が米国でのポストドク時代に行っていた手法を用いて、寄生虫に対するワクチンを開発するという内容でした。簡単に言えば分子生物学的技術と免疫学的技術の融合による研究内容でした。日本語に訳して翌日に主任教授に説明をしたら、この研究所に 2 年間 JICA 専門家としてワクチン開発にたずさわりませんかと言われました。私自身は、この新しい技術が応用できるのであれば、行きたいと思いました。

しかし、アメリカ行きでは、羽田国際空港まで家内の親戚も見送りに来るほどでしたが、当時のアフリカは今のようインターネットですぐに情報を得ることもできず、ケニアの情報を全く持っていませんでした。家内と息子がいくだろうか、あるいは親戚は賛成してくれるであろうかとの思いが脳裏をよぎりました。早速、その日の夕食時に、家族に話をする、アフリカに行きたい素振りを示してくれました。その話を親戚にすると私が 1 人で行くのであれば良いと言われまして、やはりそうかと自分でも納得する様な時代でした。しかし、妻と息子は、一緒に行きたいとのことでしたので、内心はうれしかったことを思い出し

ました。

ケニア国での生活は3ヶ月ほどで慣れましたし、ILRADでの研究も3ヶ月程で馴染むようになりました。ILRADではツェツェバエが媒介するアフリカトリパノソーマ症の研究とダニが媒介するタイレリア症の研究が行われていました。世界各地から常時30-40名の研究者が集まり、部門間の研究に対する壁もなく、それまで経験したことのない研究環境の整った研究所でした。また、ILRADからだされる研究論文はインパクトのある世界をリードするものでした。私は、JICAから派遣された分子生物学専門家として、アフリカトリパノソーマ症のワクチン開発を担当することになりました。当時はトリパノソーマ原虫からの標的遺伝子をクローニングする事ができても、スクリーニングの方法がありませんでした。しかし、ファージに組み込んだ標的遺伝子の発現タンパクを検出する免疫学的スクリーニングの方法が新たに開発されたおかげで、一緒に研究を行っていた研究チームと一緒に、2年間で研究成果を論文にまとめることができました。ILRAD滞在中はアフリカトリパノソーマ症のことだけを考えていた2年間でした。

<久留米大学での研究>

ケニア国から帰国後、2年ほど帝京大学にいましたが、九州の久留米大学医学部に来ないかとのお誘いがありました。私の故郷は北九州でしたので、可能であれば両親のいる近くでと言う思いもあり、久留米大学を移りました。子どもの中学受験と重なっていたので、単身赴任になるかなと思っていましたが、久留米で中学受験をしてもらい、本人の意志で久留米にきてくれることになり、妻も一緒に東京から久留米に引越をしてくれることになりました。家族が離ればなれになるのかなとヒヤヒヤでしたが、一緒に住めて本当にありがたく思いました。

久留米大学医学部では内部寄生虫の研究が盛んに行われていましたが、原虫の研究も始まりました。大学に籍を置いていた期間に、長崎大学熱帯医学研究所との原虫症およびデングウイルス熱の共同研究、南米のエクアドルでの原虫症と媒介昆虫の疫学調査、など盛りだくさん行いました。蚊の飼育は細々で行っていた程度でしたが、タイ国でのデング熱の疫学調査にもこの頃からお誘いを受けて参加していました。今考えると、いろんな事をやり過ぎたかなと思ったりもします。さらに、この頃から、国内でも蚊が媒介するデング熱の流行が懸念され初めましたので、国立予防衛生研究所ウイルス・リケッチャ部、そして国立感染症研究所ウイルス1部との共同研究も始めました。当時は、国内の蚊を使ったウイルスの感染実験は行われていませんでした。

<大分大学での研究>

原虫の研究を主に行っているときに、大分大学に来ませんかとのオファーがかかりました。海外も含めて引越が多かったなので、この時は、さすがにもう動きたくないと思ったのが本音でした。しかし、さらに説得されて大分大学に移るに際して、研究は何でも構わないが、

できれば、蚊が媒介するウイルス病の研究を行って欲しいとのことでした。それに動かされて、大分大学に行く事を決めました、これが最後の現役時代だと考えて、蚊の感染実験室も再度設置しました。帝京大学で初めて蚊の感染実験室を作ったときから既に 27 年近く経過していて、かつ蚊とウイルスの動向を私はつかんでいませんでした。27 年前は米国の主だった大学で研究が活発でしたが、研究費のサポートがなくなり、研究は頓挫していました。新たに台頭してきたほとんどの米国の若手研究者は分子生物学的技術を使える方でした。それで、大分大で実験室のセットアップから始めまして、国立感染症研究所との共同研究も続けることが出来て研究費も得られるようになりました。大分大学を退職する 4 年前にデングウイルス対して攻撃する蚊の遺伝子を見つける作業を始めました。インドネシアからきてくれました大学院博士課程の学生さんに研究をしてもらいました。東京大学との共同研究で、当時開発され次世代シーケンサーで蚊の発現遺伝子を解析して、バイオインフォマティックスの勉強を週に一度専門家とスカイプ会議を行いました。博士課程の学生さんは私が退職する年に、医学博士になりましたが、前述の解析論文はやっと昨年 accept されました。粘ったおかげで、内容は格段に良くなり、インパクトのある雑誌に投稿できました。

<北海道大学での研究>

大分大学を定年退職する 1 ヶ月ほど前に、北大の人獣共通感染症リサーチセンター(現在の人獣共通感染症国際共同研究所)へ来ませんかとのオファーが共同研究者のお一人からありました。寒さの苦手な私でしたが、1 年程考えて、北の地への赴任を決めました。そのきっかけは、着任の 1 年ほど前に共同研究でセンターを訪問した際に、ベクター室設計に際して蚊の逃亡を防ぐ仕掛けについてコメントしておりましたところ、オファーして下さった先生がベクター室にその案を具体化されていたことで、私の決心が固まりました。北海道にきまして、既に 5 年が経過しています。その間、アフリカのザンビア国に頻繁に訪問して、蚊からのウイルス分離を共同で行いました。ついでにダニの専門家の先生からダニの採集方法を教えてもらい、楽しい日々です。ザンビア国のルサカの国際空港を初めて降り立ったときに、赤茶けた地面を歩きながらケニアと同じ地面の色に気づいて感動いたしました。また、日本から遠く離れたアフリカの地に再度訪問出来るとは思っていませんでしたので、再度感激しました。

2021 年 4 月から北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所となりまして、職員の数も当初の 10 倍ほどになっています。ウイルスと蚊の研究を行う研究者や大学院生もおられますので、この北の大地で念願の、日本での蚊とウイルスの研究が根付くことを願っている今日この頃です。

<おわりに>

長々と、私の研究人生を書かかせていただきましたが、私の人生は、多くの方々に支えられての研究三昧であったように思います。大学の研究者になった頃、長崎大学の恩師の先

生から全てのヒトは黒板を肩に背負っていると話されたことを今でも思い出します。現在のタブレット端末が黒板の代わりかと思いますが、自分では見ることができない(読めない)特殊なタブレット端末かも知れません。いろんな助言・評価が書き加えられるのですが、それらをどのように受け入れるかは本人次第です。私の場合は、人々からの多くの助言は自然と自分の中で消化されて受け入れられたのだと思います。進むべき道が2つ、あるいは3つに分かれていたときにどの道に進むべきかを決めるのは、もちろん自分自身ということになりますが、私の場合は、助言を受け入れる傾向にあったように思います。現在のように、情報過多の世の中では、経験のある人が良い助言者かどうかはわからない側面もあります。最終的に決断を自分で下すためにも、身近な人々から得られるあるいは教えてもらえる情報は耳を傾ける価値あるもののように思われます。

本拙文が、若い研究者の方々に少しでもお役に立てれば幸いに思います。

2021年5月18日

コロナウイルス 19 感染症で緊急事態宣言中の北海道・札幌にて

江下優樹