

－私の研究生活－

今も生きる Serendipities の思い出

川崎医大 学長 植 木 宏 明

はじめに

長い間の臨床及び研究生活を通して、Serendipity の結果としか言いようのない出来事が幾つかあるものである。それらの中から興味が尚持続しているものを中心に記述してみた。いずれも既に原著論文にしたものばかりであるが、serendipity の視点から紹介してみたい。なお、serendipity とはセレンディップ（スリランカ）の3人の王子が旅に出て、いつも偶然にしかも良い発見をするという御伽話から、色々なものを偶然に発見した時に使われるようになった¹⁾。今日では偶然の発見として世界的に広く理解されている。その代表として、マジックテープ、ペニシリン、X線、ダイナマイトの発見などがあげられ、古くはギリシャ時代、シラクサのアルキメデスによる満タンの風呂水があふれ出ることからの浮力の原理の発見などがある。

1. 新しい自己抗体；anti-carbonic anhydrase autoantibody の発見²⁾

今から15年ほど前（1990）になるが、生化学の大学院から皮膚科に帰った当初、稲垣講師が院生時代に会得した Immunoblot (Western blot) 法を応用して膠原病患者血清中の anti-SSA, -SSB autoantibodies の存在を検索していた時のことである。ある時染色されたニトロセルロー

ス膜上の SS-A, SS-B バンドとは別に、1枚の膜のほぼ中央の右側の位置に、ごく僅かに薄い短い反応線が認められた (Fig. 1)。その時は非特異反応かと思い無視して当面の実験に集中していたが、学会も終わり再度検討したところ、転写後のニトロセルロース膜を10枚切り出した時に一番右側の標準分子量マーカータンパ

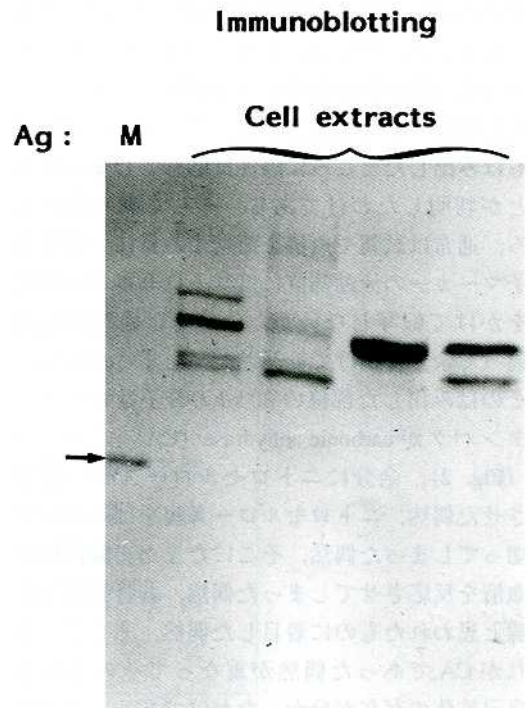


Fig. 1. Immunoblot 法で患者血清中の anti-SSA, -SSB antibodies の電気泳動沈降線の下方に不明の沈降線が一本認められた。



Fig. 10. 38歳女性. 8年前に交通事故で左顔面に front glass の破片が多数刺さった. その際に3回にわたり, 埋没ガラス片の摘出手術を受けたが, 手術は不完全であった.



Fig. 11. 8年後に左顔面の外傷部位に一致して discoid lesions が生じ, やがて SLE となる.

Koebner 現象が出現することは, 私にとってはわくわくするほどに興味の尽きない事実であるが, 世界の専門書にはまだ記載されていないようである.

4. 果たして内臓にも Koebner 現象は出現するか?

さて, SLE や sarcoidosis は全身病であるので, Koebner 現象は皮膚のみでなく, 内臓にも出現しているのでは, と推測している. 数年来, そのような内臓への Koebner 現象の症例を探しているが, 未だそのような明確な事例の報告もない. 粘膜が内臓かどうか, 議論しても生産的ではないが, 以前から扁平苔癬 (lichen planus), LE, sarcoidosis などでは口腔内, 外陰部粘膜に特異的病変が出現することはよく知られており, 各種の刺激, 外傷が誘因となってい

る. 私はこのような現象を oral and genital Koebner phenomenon として理解している^{28), 30)}. 更に深層の内臓となると病理組織学的検索が困難であり, 確証は得難いが, 臨床的には SLE 患者が軽い風邪や気管支炎の後に典型的な SLE lung を来たしたりする場合に相当するのかも知れない. ここで, この関連で BHL (bilateral hilar lymphadenopathy) を考えてみたい. BHL が sarcoidosis に特徴的なことはどの医学教科書にも記されている (Fig. 12). しかし, BHL が sarcoidosis に特異的ではなく, SLE でも報告されていることは意外と知られていないし, 私も Koebner 現象に興味を抱くまでは全く関知しなかった. しかし, 古い文献を執拗に調べてみると, 例えば, Dubois の教書など³³⁾には既に旧くから記載されている. 最近では病勢の強い SLE では強力な steroid



Fig. 12. Sarcoidosis での BHL の組織像.

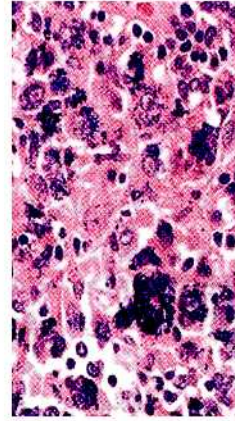


Fig. 13. 肺病変のない人での肺門リンパ節の組織像、
いわゆる silica granuloma の組織像.

hormon 剤の全身投与のために抑制されて発見されなくなったのではと考えている。全国各地や外国の病理医に依頼しても新しい組織標本を拝見することは困難であることが判った。そのような状況の中で、私は一度、健康人や呼吸器病変のない人での肺門リンパ節に興味をもった。Figure 13 は健康人での肺門リンパ節の HE 標本からであるが、リンパ球、組織球、少量の好中球、更に肥満細胞まで浸潤し、暗視野顕微鏡で見ると背景にシリカの顆粒が見えた。健康人であっても地球上で生活する生物は長い年月の間に相当量のシリカ、シリカ化合物（アスベストも含む）を吸引し、それらは肺門リンパ節にも到達し、ごく自然に炎症、シリカ肉芽腫を来していることが理解出来る。病理学者や解剖学者に質問しても誰もこんな事に興味は湧かないようであったが、内臓への Koebner 現象を模索していた私にとっては、まさにその事例であった。すなわち、sarcoidosis や SLE での BHL は発症早期に出現した肺門リンパ節のシリカ肉芽腫を標的とした internal Koebner phenomenon であると考えれば理解し易い^{27), 30)}。丁度皮膚では膝蓋部に生じた病変がこれに相当するし、sarcoidosis でも SLE でも一般的な臨床所見である。

最後に、Koebner 現象の発生機序は今日尚不明である。私共は次のごとく考えている。すなわち、非特異的な擦過、外傷、温熱、日光、

X 線照射、癢痕、炎症に続いて、それらの炎症産物を標的として、その場に疾患特異的炎症反応が招来するのではないかと考えられる^{27)~29)}。第一段階 (1st step) で非特異的な炎症物質が産生される。これらの中には種々な cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, IL-14, TNF…), heat shock proteins, cold shock proteins, adhesion molecules なども含まれる。重要なのは第二段階 (2nd step) で、第一段階で放出された炎症物質のいずれかを標的にして、夫々の疾患特異的な反応が形成されるのではと考えている。Koebner 現象は自己免疫現象を呈した疾患で観察されやすいので、第一段階で生じた物質に対する自己免疫反応の関与も考慮する必要があるだろう。しかし、新たな疑問も多数湧いてくる。第一段階での非特異的炎症が本当に非特異的であるのか、どうか？例えば、皮膚表面に一定量の紫外線 (UVA, UVB) を照射した時に、表皮細胞内での SSA 抗原の発現 (translocation of the intra-cellular antigens) に LE と健康人とで差異がある、との発表もあるからである。この方面での木目の細かい仕事も必要となろう。一方、自己抗体 (T, B 細胞共に) には尚、発見されていない未知のものも多数存在する可能性もある。例えば、anti-cytokines, -adhesion molecules, -hsp autoantibodies などなど。この領域での今後の一層の発展が期待される場所である。

おわりに

上記に記したような知見はなお、これからも続けて観察し、追求したいと願っている。40年間、特に教授になってからは意識して流行的な研究は避けた。目下の臨床現場、あるいは既に着手している実験室の現場からの疑問点、新事実をあるがままに観察することを通して追求してきたのではと思われるし、今後もその路線上を歩んでいきたい。今回記した出来事は私共にとって全く偶然の発見であるが、何か人の智慧

を越えた不思議な力が働き、それを何年間も執拗に追い続けることとなった。世界の研究の流れと関係のない孤独な仕事でもあり、戦いでもあり、今なお進行中である。ゲーテの詩 (die Zeit der Klassik : Freiheit) にあるごとく、そこに在るものがあるがままに観察することの厳しさと楽しさも経験させていただいた。実に不思議なことである。その源流は案外に少年時代に過ごした野山、海川での放牧生活、ヨーロッパ、特にミュンヘンでの恵まれ充実した文化生活の体験にあるのかも知れない。

文 献

- 1) Roberts RM : Serendipity : Accidental Discoveries in Science. John Wiley & Sons, 1989 (安藤喬志訳 : セレンディピティー ; 思いがけない発見・発明のドラマ, 化学同人, 1993)
- 2) Inagaki Y, Jinno-Yoshida Y, Hamasaki, Ueki H : A novel autoantibody reactive with carbonic anhydrase in sera from patients with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *J Dermatol Sci* 2 : 147-154, 1991
- 3) Itoh Y, Reichlin M : Antibodies to carbonic anhydrase in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 35 : 73-82, 1992
- 4) Nishimori I, Bratanova T, Toshkov I et al. : Induction of experimental autoimmune sialoadenitis by immunization of PL/J mice with carbonic anhydrase II. *J Immunol* 154 : 4865-4873, 1995
- 5) Ueki H, Inagaki Y, Hamasaki Y et al. : Dermatological manifestations of Sjogren's syndrome. *Hautarzt* 42 : 741-747, 1991
- 6) Alessandri C, Bombardieri M, Scrivo R et al. : Anti-carbonic anhydrase II antibodies in systemic sclerosis : association with lung involvement. *Autoimmunity* 36 : 85-89, 2003
- 7) Takemoto F, Hoshino J, Sawa N et al. : Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with Sjogren syndrome. *Am J Med* 118 : 181-184, 2005
- 8) Ono M, Ono M, Watanabe K et al. : A study of anti-carbonic anhydrase II antibodies in rheumatic autoimmune diseases. *J Dermatol Sci* 21 : 183-186, 1999
- 9) 渡辺圭介 : リウマチ性自己免疫性疾患における抗カーボニックアンヒドラーゼ抗体の検討. *川崎医学会誌* 23 : 241-249, 1997
- 10) Bartolome MJ, de las Heras G, Lopez-Hoyos M : Low-avidity antibodies to carbonic anhydrase-I and -II in autoimmune chronic pancreatitis. *ScientificWorldJournal* 11 : 1560-1568, 2002
- 11) Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M et al. : High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes : concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Pancreas* 27 : 26-30, 2003
- 12) Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K et al. : Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 54 : 274-281, 2005
- 13) Akisawa N, Nishimori I, Miyaji E et al. : The ability of anti-carbonic anhydrase II antibody to distinguish autoimmune cholangitis from primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol* 34 : 366-371, 1999
- 14) Vierling JM : Autoimmune cholangiopathy. *Clin Liver Dis* 3 : 571-584, 1999

- 15) Kiechle FL, Quattrociochi-Longe TM, Brinton DA : Carbonic anhydrase antibody in sera from patients with endometriosis. *Am J Clin Pathol* 101 : 611 – 615, 1994
- 16) Yeaman GR, Collins JE, Lang GA : Autoantibody responses to carbohydrate epitopes in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 955 : 174 – 182, 2002
- 17) Akahane C, Takei Y, Horiuchi A et al. : A primary Sjogren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis. *Intern Med* 41 : 749 – 753, 2002
- 18) Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M et al. : Presence of autoantibodies to carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes : proposal of the concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Diabetes Care* 24 : 1695 – 1696, 2001
- 19) di Cesare E, Previti M, Lombardo F et al. : Prevalence of autoantibodies to carbonic anhydrase II and lactoferrin in patients with type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1037 : 131 – 132, 2004
- 20) Ueno Y, Ishii M, Igarashi T et al. : Primary biliary cirrhosis with antibody against carbonic anhydrase II associates with distinct immunological backgrounds. *Hepato Res* 20 : 18 – 27, 2001
- 21) Comay D, Cauch-Dudek K, Hemphill D et al. : Are antibodies to carbonic anhydrase II specific for anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis ? *Dig Dis Sci* 45 : 2018 – 2021, 2000
- 22) Yamagami Y, Kohda M, Mimura S et al. : Pemphigus vulgaris associated with silicosis. *Dermatology* 197 : 55 – 57, 1998
- 23) Ueki H, Takao J, Yamasaki F et al. : Pemphigus foliaceus associated with silicosis. *Br J Dermatol* 143 : 456 – 457, 2000
- 24) Ueki H, Kohda M, Hashimoto T et al. : Bullous pemphigoid associated with silicosis. *Dermatology* 201 : 265 – 267, 2000
- 25) Hausteil UF : Pemphigus vulgaris in association with silicosis. *Eur J Dermatol* 10 : 614 – 616, 2000
- 26) Ueki H, Kohda M, Nobutoh T et al. : Antidesmoglein autoantibodies in silicosis patients with no bullous diseases. *Dermatology* 202 : 16 – 21, 2001
- 27) Ueki H : Koebner phenomenon in lupus erythematosus with special consideration of clinical findings. *Autoimmunity Reviews* 4 : 219 – 223, 2005
- 28) 植木宏明 : ケブネル現象から何を学べるか. *皮膚病診療* 23 : 247 – 253, 2001
- 29) 植木宏明 : ケブネル現象をめぐる (対談). *皮膚アレルギーフロンティア* 3 : 100 – 108, 2005
- 30) 植木宏明 : サルコイドーシスにおけるケブネル現象とその意味. *西日本皮膚科* 16 : 1 – 5, 2004
- 31) Ueki H : Scar sarcoidosis can be an expression of the isomorphic response of Koebner against the scar. *Kawasaki Medical Journal* 27 : 67 – 73, 2001
- 32) Ueki H, Omori K : Discoid lupus erythematosus developing in areas where fragments of windshield glass had become embedded in the skin. *Eur J Dermatol* 11 : 127 – 10, 2001
- 33) Dubois EL : Clinical pictures of SLE : in *Lupus erythematosus*. 2nd ed, Los Angeles, CA. Univ. of Southern California Press. 1974. p 257