

一、分野の歩みの概要

分子病理学分野の歴史は、一九二一年四月、新設まもない北海道帝国大学医学部に勅令百十九号を以て病理学講座が設置された時に始まる。同年五月、東京慈恵会医学専門学校（現在の東京慈恵会医科大学）教授であった今裕先生（一八七八年一月一日生、一九五四年二月五日没）が北海道帝国大学教授に任命され、一二月に病理学講座の担任を命ぜられた。今教授は一九二二年二月、札幌に着任、病理学講座の実質的な活動が始まった。同年五月には、病理学第二講座が設置されたため、今教授は第一講座の担当となり、一九二六年木下良順教授が就任されるまで第二講座を兼任された。

今教授（在任一九二一年〜一九三七年）は、北海道帝国大学教授就任時、四四歳であったが、日本病理学会の創立に関わるなど、すでに令名高く、病理学会の重鎮であった。業績は専門の人体病理解剖学を中心に広範囲に及んでいるが、特に有名なものは「今氏銀反応」である。一九三四年には「細胞の銀反応に関する研究」により、帝国学士院賞を受賞している。これは北大で初の学士院賞であった。一九二五年には第二代医学部長に就任、創立まもない医学部の基礎を固め、後の発展の礎を築いた。一九三七年には、医学部出身では初めての北海道帝国大学総長（第四代）に就任し、一九四五年まで在任、戦中から戦後の困難な時代に北大を導いた。病理学教科書として「近世病理学総論」「近世病理解剖学」（南山堂）を出版した他、わが国初のヒポクラテス全集の邦訳（岩波書店）を刊行するなど、医学教育にも輝かしい足跡を残した。今教授は北大医学部同窓を象徴する「フラテ」の名づけ親であり、「フラテ」の紋章の考案者でもある。

一九三七年には今教授の北大総長就任に伴って、愛弟子である武田勝男助教授（一九〇一年九月二日生、一九八一年一月二八日没、北大一期）が第二代教授に昇任した。武田教授は一九六五年の定年退官まで、二八年の長きにわたって教授を務め、一九五七年から四年間、医学部長の重責を担った。結核研究所（現在の遺伝子病制御研究所）、医学部附属癌免疫病理研究施設（後の医学部附属癌研究施設、現在の遺伝子病制御研究所）の設置など、施設拡充にも大きな功績を残された。任期中半の一九四〇年代は「結核病変の成立とアレルギー」を主題として研究を推進し、業績を積み重ねた。一九五〇年代に入ると、研究の方向を「癌の免疫」に転じ、腫瘍特異抗原の解析を行った。これらの業績は国内外で高く評価され、武田教授は日本病理学会、日本癌学会、日本アレルギー学会の会長を務めた。教室は梁山泊に喩えられ、数多

くの俊秀が集まった。門下生からは一三名の教授が輩出、病理学会で一大勢力をなした。武田教授時代に確立された「免疫」と「癌」という二つの大きな研究テーマは、時代の要請に応じて多少かたちを変えつつも、講座の伝統として脈々と受け継がれ、今日に至っている。医学生への教育にも傾力し、今教授の「近世病理学総論」「近世病理解剖学」を改訂、「新病理学総論」「新病理学各論」（南山堂）を著した。これらは、わが国における代表的な病理学教科書として広く親しまれ、版を重ねた。北大交響楽団団長を務めた他、文筆家としても知られ、医学部学生会雑誌「フラテ」の創刊にも尽力した。

武田教授退官後、講座は第三代相沢幹教授（一九六五年就任）、第四代吉木敬教授（一九八八年就任）、第五代笠原正典教授（二〇〇四年就任）と受け継がれ、今日に至っている。この間、二〇〇〇年には、医学部の大学院重点化に伴い、医学部病理学第一講座の名称が消え、大学院医学研究科病態解析学講座分子病理学分野となった。二〇〇八年には、大学院の再編に伴い、講座名が創立時の病理学講座に復した。現在の正式な名称は大学院医学研究科病理学講座分子病理学分野である。

二、世界への飛翔：相沢教授時代（一九六五〜一九八八年）

一九六五年六月一日、武田教授の後任として、相沢幹助教授が教授に昇任した。相沢教授（一九二五年二月五日生、二〇〇三年一月三十一日没、北大二期）は、医学部卒業後、大学院特別研究学生として病理学第一講座に所属、武田教授の指導を受けた。チェロの名手であり、学生時代は北大交響楽団の団員として活躍し、後年、北大交響楽団の団長を務めた。早くから将来を囑望され、一九五二年に二七歳の若さで助教授となっている。助教授在任中、一九五七年から約二年半、フルブライト奨学生として米国ニューヨーク市スローン・ケタリング癌研究所に留学し、最先端の移植免疫学、腫瘍免疫学を学んで帰国した。

相沢病理は武田教授門下の菊地浩吉助手（当時、医学部附属癌免疫研究施設助手、北大三期）を講師に迎え、菊地由生子助手（北大三期）、板倉克明助手（北大四期）の陣容で出発した。相沢教授は教授就任の挨拶で、「研究は創作芸術に、教育は再現芸術に喩えることができる。両者は切り離すことは不可能だが、一個人が創作芸術家として再現芸術家として両立することは難しい。伝統ある教室を受け継いで、それを敢えてやっつけていかねばならない責任の重大性を強く感ずる」と述べられ、その並々ならぬ決意の程を語っている。一九六七年には医学部の新校舎が落成し、

病理学第一講座は今教授以来の旧校舎から現在の中研究棟四階へ移転し、新時代にふさわしい研究環境が整備された。

相沢教授は、研究の主力を「癌の免疫」から、「移植と主要組織適合抗原」へと転じ、当時勃興しつつあった免疫遺伝学の概念と手法を導入して研究を展開した。ラットの主要組織適合抗原であるR抗原システム（今日のMHCシステム）の解析を精力的に進めるとともに、近交系ラットを用いた実験的腎臓移植、肝臓移植、心臓移植モデルを開発し、臓器生着とR抗原との関係、移植片対宿主反応の病理を詳細に解析した。これらの研究成果は、第一回日本移植学会（一九六五年）における特別講演「Studies on a histocompatibility hemagglutinin, R-factor of the rat」並びに第六回日本病理学会（一九七三年）における宿題報告「移植と移植免疫」として集大成されている。この間、教室では、菊地浩吉講師が相沢病理初代の助教授に昇任し（一九六九年）、菊地由生子助手が結核研究所病理部門の助手として転出（一九七〇年）、中村恭二助手（北大三期）が加わった（一九六九年）。一九七一年には、菊地助教授が武田教授門下の新保幸太郎教授（北大八期）が創設された札幌医科大学病理学第一講座の教授として転出され、相沢病理初代の教授誕生となった。同年一月には相沢教授を会長として第七回日本移植学会総会が開催された。

一九七〇年代に入ると、主要組織適合抗原が移植の成否のみならず、個体の免疫応答をも支配していることが明らかになってきた。これに伴い、教室の研究の重点は次第に主要組織適合遺伝子複合体（Major Histocompatibility Complex: MHC）の免疫応答、疾患感受性における役割の解明へと移っていった。一九七二年には、米国スローン・ケタリング癌研究所のEdward Boyse教授のもとで本格的に免疫遺伝学を研究していた板倉助手が帰国、相沢病理二代目の助教授に就任した。この頃から、従来のラットMHCの他に、ヒトのMHCとあるHLAが研究対象に加わり、以後、相沢教授退官までラットとヒトのMHC研究が車の両輪のごとく並行して行なわれることになった。相沢教授は、文部省特定研究「組織適合抗原の免疫遺伝学的研究」（一九七三、一九七五年）、「組織適合抗原の免疫学的研究」（一九七六、一九七七年）を組織して、この方面の研究を牽引した。この時期の代表的な研究成果としては、日本人に特有なHLA抗原型（サブロー一番S_{all})の発見、ベーチェット病とHLA-B₅₁との相関の発見、遺伝性脊髄小脳変性症遺伝子とHLAとの連鎖の発見、ラットにおける免疫応答遺伝子の解析などが挙げられる。疾患とHLAの相関に関する研究は、臨床各科との活発な共同研究に繋がりが、ベーチェット病に続いて、Vogt小柳原田病、高安病、I型糖尿病、パージャヤー病

患や移植免疫に関わる研究を継続、基礎研究と外科病理双方において実績を挙げたところに相沢教授退官後の新教授として白羽の矢が立った。常職として大学等医育機関での教育歴がない教授の就任は誠に異例なことであった。

吉木教授は一九八八年十二月十六日に着任、吉木病理は中村恭二助教、菊地由生子講師、脇坂明美助手とのスタッフ四名体制でスタートした。年が明けて一九八九年は、程なくして平成と改元され、病理学第一講座は文字通り新時代を歩むこととなった。この年、菊地講師が札幌市衛生研究所副所長として転出し、脇坂助手が講師に昇任、石倉浩助手と中瀬健一技官が加わった。続いて翌一九九〇年には中村助教が東京都立府中病院検査科長に転出し脇坂講師が助教に昇任、さらに翌年に池田仁助手（金沢医大卒）が加わり、吉木病理が本格的に動き始めた。

研究プロジェクトの二本柱は、一つは吉木教授のコーネル大学留学時代に始まり、前任の市立札幌病院でも継続して研究を続けられたレトロウイルス関連疾患の病因解明、もう一つが第二外科との共同研究として行われた膵癌を始めとする難治性固形癌の研究であった。

レトロウイルス研究では、ヒト成人T細胞白血病の原因ウイルスであるHTLV-Iを持続感染させたWKAHラットが後肢麻痺を起し、HTLV-I脊髄症（HAM/TSP）の良いモデル動物となることを世界に先駆けて報告した。このモデルでは、HTLV-I感染が脊髄病変に起こす変化について解析され、感染に際してIFN- γ の産生増加が見られないことが脊髄症発症の感受性を規定する因子であることが示唆された。

HTLV-I遺伝子が関与する疾患群の病因解明を目的として、三種類のHTLV-I遺伝子導入ラットが作製されたが、その一つであるH2プロモーター制御下にHTLV-IのpX遺伝子を発現するモデルは、日本初の遺伝子導入ラットであった。このモデルでは乳癌の発生を認め、HTLV-Iによる上皮性悪性腫瘍の発生を示す画期的な仕事となった。また、LTRをプロモーターとしてenv-pX遺伝子を導入したラットは、壊死性血管炎、関節炎をはじめとする多彩な自己免疫疾患を発症し、導入遺伝子に関連して胸腺におけるT細胞選択の過程に異常を来しており、制御性T細胞に機能障害と関連遺伝子発現が認められることを示した。このラットは、HTLV-I感染における自己免疫疾患の発症機構の解明に繋がるモデルとなった。三つ目のモデルとなるIckプロモーターを導入したラットでは、上皮型胸腺腫が発生した。胸腺腫の起源が骨髄細胞由来であることが示され、胸腺髄質上皮の起源について一石を投じることとなった。この胸腺腫は異所への移植で悪性形質を示

すことが明らかになり、HTLV-Iによる腫瘍の悪性化機構を検討するモデルともなった。さらに、このモデルと他系統ラットとの交配種では胸腺萎縮が観察され、この解析から新たな細胞群としてCD4/CD8 double positive 単球が見出された。HTLV-I感染及び遺伝子導入ラットモデルの研究は腫瘍発生と免疫異常といった多彩な表現型を示すHTLV-I関連疾患の病態の全容解明を試みたもので、一連の研究は、成果が予測を越えて拡がっていくという、研究の面白さと喜びを具現化するものであった。また、レトロウイルス研究の一環として、ヒトゲノムに存在する内在性レトロウイルスが何らかの疾患に関与する可能性を追求するため、その同定と検出、遺伝子導入ラットの作製、解析が進められた。これは先見の明かつ挑戦的な研究課題への取り組みと言えるものであった。

第二外科との難治癌研究はヒト膵癌培養細胞株の樹立に始まり、これを用いて血行性転移や腹膜播種等のモデルを通して膵癌予後不良因子を制御するための分子生物学的な研究が行われた。加えて、癌の免疫療法、血管新生阻害による抗腫瘍効果の検討等、ヒト難治癌治療を目標とする基礎的な研究が進められた。さらに、北大遺伝子病制御研究所、産学連携企業との先駆けとして自ら設立に加わった株式会社ジエネティックラボの参画を得て、固形癌の臨床病理学的予後因子の解析と癌組織の網羅的遺伝子発現解析から得られた遺伝子発現の特徴を膨大な症例について相関解析し、予後因子を規定する遺伝子群をプロファイリングした。

その他、「遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子解析」「系統的血管炎の病態解析」に加え、「移植免疫」「IgA腎症の抗原解析」「婦人科腫瘍の解析」「大腿骨頭壊死の研究」等、臨床各科からの大学院生を積極的に受け入れ取り組んだ研究課題は多岐にわたる。ここに病理学教室として、基礎研究のみにとらわれず積極的に臨床各科と連携して難治性疾患の病態の解明を目指し、疾病の克服に向けて邁進する姿勢が見て取れる。また、吉木教授は長年に渡り、厚生省特定疾患難治性血管炎に関する調査研究班の病理分科会長、病因分科会長として血管疾患研究の進展に貢献した。

教授在任一五年間に主催した全国学会として一九九七年の第二七回日本免疫学会、一九九九年の第四三回日本リウマチ学会があった。いずれも学術的に高い評価を得るにとどまらず、学会参加者へのきめ細やかな配慮が行き届いていたと好評であった。また、退官直後の二〇〇四年には、分子細胞病理学分野の長嶋和郎教授が主催された第九三回日本病理学会において副会長を務めた。吉木教授は、一九九八年には「自己免疫疾患の病因論的研究」に対して、北海道医師会賞・北海道知事賞、二〇〇一年には長年に渡るレトロウイルス研究への寄与と学会への貢献に対して、国際

レトロウイルス学会よりArvid D. Wikvall賞、二〇〇五年には北海道科学技術賞を受賞している。

武田教授により興された「病理学総論・各論」は、菊地浩吉札幌医科大学教授とともに吉木教授が編集責任者となり、一九九三年に「新病理学総論 第一五版」が発刊され、さらに一九九八年に第一六版に改訂された。「新病理学総論」は、二〇〇四年には、書名と装いを新たに、編者として佐藤昇志札幌医科大学教授、石倉浩千葉大学教授を加えて「病態病理学 第一七版」として、世に送り出された。これと対を成す「新病理学各論」もまた一九九二年に第一版、一九九六年に第二版、さらに二〇〇〇年に第一三版と改訂が重ねられた。これらの書籍は永年に渡る不断の努力によって、時代を越え、継ぎ育てられてきた名著と言える。

吉木教授は二〇〇〇年、国が産学連携事業として初めて許可した国立大学教官の民間企業兼業第一号として、大学発バイオベンチャー企業、株式会社ジエネティックラボの設立に携わり、産学連携における我が国の先駆者としてメディアでも大きく紹介された。さらに、吉木教授は全学の共同研究施設である先端科学技術共同研究センターの第三代センター長を務めた他、一九九六年四月より二年間医学部教務主任を、二〇〇一年四月から四年間全学の評議員、二〇〇一年八月より二年間動物実験施設長を兼務した。

研究への情熱、それを支える講座の一体感を生み出す源となったものの一つに、積極的に行われた諸行事がある。大学院生が文字通り寝食をともにする通称「大部屋」は、そのようなエネルギーの根源であった。毎年この大部屋主催で行われる忘年会は、ここが同じ研究室と会議室であろうかと目を疑うほどで、大掛かりな物品移動と装飾で作られた空間で夜を徹しての宴が催された。また、年に一度の新人歓迎を兼ねた教室旅行では、バス一台を借り切り、乗車とともに宴会が始まり、それは目的地でも未明まで続いた。夏には、同門を集めてビアパーティーが雨風にも負けずに催され、親睦を深めるのが恒例であった。その際、医学部玄関前の今初代教授の胸像を清拭し、その前で集合写真に収まるというのがもう一つの恒例であった。また、一九九九年まで行われた医学部野球大会の常連で、チーム「Crazy rats」は無類の強さを誇り、この間に優勝三回、準優勝一回を記録した。このように研究と日々の業務のみならず、諸行事にも全力を注ぐ姿勢こそが吉木病理の伝統であった。

外科病理もまた、講座の重要な研究、研鑽の場であり、常勤病理医を持たない道内の病院からの依頼を受けて年間二〇〇〇〜二五〇〇件程の病理診断に携わっていた。また、病理解剖は北大病院の症例を第二病理と半分ずつ分担し、第一病理は毎年三〇〜三

五症例を担当した。これに加えて大学病院以外の施設からの依頼にも応えて、年間五〇〜六〇例の剖検に携わり、随時CPC(剖検症例臨床病理検討会)を開催した。

病理学は人体、生命の基礎を学び、これから臨床教育を受けることになる医学生に、疾病の病態を知ることと病因を探索することの大切さとおもしろさを伝えるのが使命であるという信念のもと、教育にも力が注がれた。病理学総論・各論の講義では講座スタッフに加え、最新の研究や知見を語るに相応しい外来講師を招き質の高い教育を提供し、病理学実習では組織形態学を通して疾患を理解することの重要性を学生に伝えることに専心した。中でも吉木教授時代に始められた統合病態演習や基礎研究実習は、病理解剖症例を用いて学生自身が病理組織学的な検索から病態の理解、学術的な考察を加えての症例提示と討論を行うもので、学生の満足度・評価は極めて高かった。

一九九八年には脇坂助教授が北海道血液センター千歳血漿分画センター副所長として、翌年には石倉助教授が千葉大学医学部病態病理学講座教授として転出した。続いて一九九八年に採用された柴田雅彦助手(筑波大卒)が二〇〇〇年に北大皮膚科へ異動し、これに伴って池田仁助教授、高橋利幸講師(北大五九期)、石津明洋助手(北大六六期)の新体制がスタート、その後二〇〇三年四月に高橋講師が北海道消化器科病院に病理部門が新設されたのに伴い転出し、外丸詩野助手(北大六九期)が加わった。その後、吉木教授退官と期を同じくして、池田助教授が函館中央病院病理検査科に転出していった。

吉木病理で研鑽した大学院生及び研究生は八四名、学位取得者は六〇名を数える。吉木教授就任から二〇〇九年が経過した二〇〇九年九月現在、門下生から、山崎英俊(三重大学ゲノム再生医学)、石津明洋(北大大学院保健科学院病態解析学)の二名の教授、黒信久(北大病院感染管理部)、岸本充(千葉大学病態病理学)、古屋充子(横浜市立大学分子病理学)の三名の准教授を輩出している。その他にも多くの門下生が研究施設や基幹病院の病理を始めたとする臨床科において活躍している。このうち研究及び外科病理に関係する者として、桜井宏治(旭川厚生病院、高橋利幸(北海道消化器科病院)、大矢宰(ゼリア製薬)、菊地和徳(筑波メデイカルセンター)、頼玉熔(米 Pfizer 社)、高木芳武(ジェネティックラボ)、小川弥生(北海道腎病理センター)、田中敏(札幌医科大学第二病理)、鈴木昭(KKR 札幌医療センター)、辻隆裕(国立感染症研)、武田広子(北海道がんセンター)、伊藤僚子(京都大学病院)及び現在、分子病理学分野に在任する外丸詩野講師、富居一範助教、大塚紀幸助教が挙げられる。また、吉木病

理で研鑽を積み病理専門医を取得した者は、二〇〇九年九月現在までに一六名を数える。

吉木教授は、二〇〇四年三月三日に最終講義を行い、一五年を締め括った。その三月末をもって国立大学が法人化されたことから、まさに最後の「退官教授」となった。

四、二一世紀の分子病理：笠原教授時代(二〇〇四年～)

二〇〇四年四月一日に、明治以来の国立大学制度が大改革され、北大は国立大学法人となった。同時に、卒後臨床研修制度が導入され、臨床医を目指す医学部卒業生は二年間の臨床研修を受けなければならなくなった。同年一〇月一日には、第五代教授として笠原正典教授(北大五六期)が就任し、二〇〇四年は分子病理学分野にとっても新しい出発の年となった。笠原教授は相沢教授の下で大学院博士課程を修了した後、西独マックスプランク生物学研究所、米国マイアミ大学医学部に留学して、MHC の免疫遺伝学を専攻した。北大医学部助教、総合研究大学院大学教授を経て、分子病理学分野の教授に就任した。

教室の主要な研究目標は「免疫学的機序が関与する疾患(自己免疫疾患、炎症性疾患、癌)の理解とその克服」であり、二つの流れの研究が行なわれている。一つは相沢教授以来の伝統であり、笠原教授の専門である MHC 研究と、吉木教授時代の自己免疫疾患研究を融合・発展させたものである。これに属するものとしては、一、ウイルス感染や癌化などのストレスによって発現が誘導される MHC 分子に関する研究、二、MHC 分子による抗原提示の分子機序に関する研究、三、胸腺に特異的に発現されるプロテアソームの T 細胞分化における役割の解析、四、ナチュラルキラー細胞や T 細胞による免疫監視機序の研究、五、自己免疫疾患の分子機序に関する研究などが挙げられる。もう一つの流れは、笠原教授が長年にわたって行ってきた免疫系の系統発生に関する研究から派生・発展したもので、免疫グロブリンに替わる抗体試薬の開発を行っている。特に、従来の免疫グロブリン抗体では検出が容易でない糖鎖腫瘍抗原の同定に重点をおき、難治性癌の早期診断に役立つ抗体試薬の開発を目指している。臨床各科との共同研究も盛んであり、潰瘍性大腸炎、ケロイド、強皮症等の免疫病理に関する研究をはじめとして、多岐にわたる臨床・外科病理学研究が行われている。

二〇〇五年春には、分子細胞病理学分野の長嶋和郎教授が定年により退職され、笠原教授は同分野を兼任するとともに、北大病院病理部長を兼任することになった。二〇〇五年秋には北大にお

ける病理学教育・研究・診療体制のあり方について教授会での協議が始まり、病院病理部に専任の部長職が掲げられることになった。二〇〇七年四月に、相沢病理出身の松野吉宏先生が国立がんセンターから赴任、初代の専任病理部長、病理部教授に就任した。研究科病理は医学研究科における教育と研究に対して、病院病理は北大病院における診療に責任をもち、両者はともに病理学講座に属し、人体病理学の基礎を共有し緊密に連携協力して、病理学の発展、人材養成に尽くすことになった。また、研究科病理は二分野体制を維持し、病理学研究の多様性を確保することになった。

二〇〇八年夏には、待ち望んでいた中研究棟の改修工事が始まり、分子病理学分野は管理棟二階に仮移転、二〇〇九年四月には、新装なった研究棟に戻った。研究科病理内での協力体制を強化するため、改修前には各分野でもっていた病理標本作製室を研究科二分野が共有し、CPC 室も両分野で共有することになった。

笠原教授が着任時の教員は、石津明洋講師、外丸詩野助手、鈴木昭助手(北大七五期)であったが、二〇〇四年一月には外丸助手が講師に昇任、二〇〇五年四月には石津講師が北大医学部保健学科助教として転出した。二〇〇六年一月には富居一範助手(北大七二期、二〇〇七年助教)が着任、同年一月鈴木助手がKKR 札幌医療センター病理科に転出し、その後任として同年同月大塚紀幸助手(北大七五期、二〇〇七年助教)が着任した。二〇〇八年二月には、一三年間、標本作製業務を担当した舘山雅代技官・技術職員が退職した。

過去四〇年は、医学、生命科学が爆発的な進歩を遂げた時代であった。病理学も例外ではなく、その内容は大きく変貌した。しかし、病理解剖、病理診断を基盤として問題を見出し、それを時代の最先端の実験手法を用いて解決し、病気の理の理解に資するという病理学本来の姿は普遍であり、今後も変わらないであろう。また、医学の細分化が進めば進むほど、専門的知識とともに、疾患を総合的、俯瞰的に捉える視点をもった病理学者、病理医に対する期待は大きくなっていくだろう。教員一同、今教授以来の栄えある伝統を大切にしつつ、新しい時代の課題に積極果敢に挑戦し、病理学の発展に寄与したいと念願している。(文責 笠原正典)