

追悼文

杉田秀夫先生を偲ぶ

清水 輝夫

帝京大学名誉教授
社会医療法人社団堀ノ内病院名誉院長

故 杉田秀夫先生

略歴

- 1930年4月1日 富山県に生まれる。
 1954年3月 東京大学医学部医学科卒業 冲中重雄内科入局。
 1959年9月 「酵素学的に見た神経筋疾患の臨床的並びに実験的研究」により医学博士の学位取得。
 1964年 脳研究施設臨床部門（神経内科）に移籍（講師・外来医長）。
 1976年 助教授。
 1978年4月 国立武蔵療養所（国立精神・神経センター）疾病研究第一部長（併任）。
 1982年4月 同専任。
 1989年1月 国立精神・神経センター神経研究所長。
 1994年3月 同総長。
 1995年4月 日本神経学会名誉会員。
 1998年3月 退職（名誉総長）。

受賞等

- 上原賞（1985年度）。
- 武田賞（1996年度 筋ジストロフィーの病態の究明）。
- 勲二等旭日重光章（2002年）。
- 贈正四位（2020年）。

戦後の東京大学医学部にはデュシェンヌ型筋ジストロフィーの病因として、横隔膜が挙上する現象などから自律神経異常説がありました（呉・冲中仮説）。杉田先生は、1954年この冲中教室に入局、大学院入学されています。冲中内科の三本柱として循環器病学、血液学、神経学があり、神経グループに第四研究室と第八研究室の二グループがありました。杉田先生は椿忠雄先生がリードされていた八研に属し、先輩として三好先生、豊倉先生、黒岩先生など日本神経学の開拓者の中にあつて、杉田先生は生化学的手法を用いた筋研究に入られ、1959年筋疾患の酵素学的側面の研究で学位取得されています。

その後、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（伴性劣性遺伝）のLyon説の遺伝学研究のため、米国ユタ大学（Salt Lake city）に留学されています。帰国後、筋ジスや筋炎活動期には血中CPK活性（creatin phosphokinase CPK、現 creatine kinase CK）が血中で高値となり、疾患特異性が高く、筋崩壊過程の特異

マーカーとなりうることを見つけ、J. Biochemに短い論文を發表されています。これが杉田先生の名を国際的なものにし、筋ジス研究の第一人者に躍り出た所以であり、世界中でCPKが臨床検査として定着していくわけです。当時、注目度の低い筋疾患の生化学的研究に身を投じた杉田先生は無謀そのものであった感があります。これは、冲中内科の桃井先生の紹介で、東大薬理学教授故江橋節郎先生のご指導を受けるようになっての成果でした。当初、この研究をするにあたっては冲中教授から、「遺伝変性疾患はそんな簡単に血液検査でわかるような単純なものではない」と一喝を受けたが、却って発奮したと話されていました。

その後新しくできた神経内科学教室（豊倉康夫教授）に移籍し（1964年）、外来医長・講師として臨床に従事しながら、筋ジス研究を進めておりました。私が杉田先生にお世話になり始めたのはこの頃でした。冲中先生等関係者の尽力で希少疾患筋ジスが本邦で最初に厚生省（当時）研究班として開始され、冲中先生、三好先生について杉田先生が班長を委託され、一層の責任を感じていたと思います。この当時は、「筋ジスは、俺の生きている間は解明されないだろうな」と漏らすようになっており、大きな壁にぶつかっていたのではないかと思います。

転機は米国からもたらされました。高木昭夫先生が米国留学から帰国、筋形質膜に対するcyclic AMPの反応性に異常があることが示され、筋ジスの筋形質膜異常説に傾いたのです。その結果、筋タンパク質化学、免疫学手法を用いて、筋膜のあちこちが破綻し肥大化する δ -lesionの存在から筋膜の局所的な破綻→細胞外からの Ca^{++} 流入→細胞質内のCa-dependent neutral protease (CANP) 活性の亢進→筋原線維の崩壊とのCa theoryを提言（1970年代後半）、再び脚光を浴びることになりました。Ca⁺⁺と筋収縮の調節機構を研究する江橋研にあつて、当時助手であつた真崎知生先生（後の京大薬理学教授）とのディスカッションを大切にされ大変敬愛しておりました。この頃の杉田先生の研究態度として、最新文献の精査、アイデアを熟考、具体的な研究計画をたてて、論文に載せる図表まで考えたうえで実験にとりかかる、という研究手順を学んだ記憶があります。

このCANP (現在の calpain) は筋研究の中では特異な発展をすることになり、通常タンパク質分解酵素はリソソーム内に存在すると考えるのが一般的でしたが、CANP は筋細胞質内に存在し中性で活性を持つ酵素として、当時国際会議でも日本の筋ジス班会議でもタンパク質分解酵素の見直しが行われました。ただ、この酵素研究からは新規な筋ジス展開はみられず、再び膜説(タンパク質分解酵素説)に手詰まり感があつたところ、全く別の手法で大きな展開がやはり米国からもたらされました。

当時杉田先生は国立精神・神経センター(東京都小平市)に移籍され、私は米国から留学直後で、医局に人が居ないなか東大神経内科生化学部門の再建に奮闘している頃でした。いわゆる reverse genetics による世界最初の成功例となった筋ジス遺伝子の解明でした(Kunkel ら, 1986, 1987)。タンパク質病態(表現型)が特定できなくとも遺伝子座位を連鎖法などで突き止め、そこから責任遺伝子を特定、タンパク質配列を解明・機能予想する、というもので、現在ではごく普通的手法として行われているものです。その結果、デュシェンヌ型はXp21(短腕)に局在する“ジストロフィン遺伝子”にあり、そのタンパク質ジストロフィンの異常であろうと推測されたわけです。国立精神・神経センターの杉田研(荒畑ら)と小沢研は共同で、解明されたアミノ酸配列から4か所のペプチドを合成し、その抗血清を作成、免疫組織法によりこのジストロフィンが筋形質膜直下の裏打ちをする細胞骨格タンパク質であることを示し、図らずも筋ジス=(筋形質膜脆弱→細胞外からのCa流入(δ -lesion)→何らかのタンパク質分解酵素活性亢進→筋崩壊→血中CPK亢進)を証明することとなり、再び一大センセーションを巻き起こしました(1988)。杉田先生が国立精神・神経センターに赴任して最初で最大の業績となりました。その後、筋ジス症例で、ジストロフィン分子異常(欠失、短いジストロフィン発現など)が確認され、デュシェンヌ型およびベッカー型の遺伝子診断法、免疫組織診断法が確立され、筋ジス症例の登録制度、遺伝子治療の開発といった現在も引き続いて行われている精神・神経センターの輝かしい業績の基を築かれました(武田伸一、西野一三、荒畑喜一、石浦章一、埜中征哉ら)。そして、何よりも国立施設に筋研究のメッカを残すこととなり、生涯の希望が実現した

ことが良かったことと思います。

他方、ジストロフィンには続きがあり、ジストログリカンを中心とするジストロフィン結合糖タンパク質複合体が筋形質膜に存在し、細胞外ラミニンと細胞内アクチン骨格との間を結ぶ巨大架橋構造を形成していることが、小澤ら(精神・神経センター)、Campbell・松村ら(米国)により解明され、その松村喜一郎先生が私が移籍した帝京大学神経内科に赴任され研究を開始。ここに砂田芳秀、斉藤史明、山田広樹、および杏林大学千葉厚郎、ついで都立健康長寿医療センター遠藤玉夫および現東大神経内科教授戸田達史の各先生方による研究チームが生まれ、脳神経と筋の両者をおかす福山型など先天性筋ジスがジストログリカン・ラミニン結合に必須の糖鎖構造の異常による α -dystroglycanopathyであるとの病態解明にも大いなるご支援をいただき、精神・神経センター以外でも多くの筋ジス研究者を育成していただきました。

先生は、せっかちな「やったかおじさん」でありましたが、自己に厳しく研究に向かわれ、役職・名声を望まず、自発的な成長を重んじ温かく後輩の育成に当たられました。本当に有難うございました。輝かしい「CPKおじさん」として記憶されることと思います。長い間、日本の筋ジス研究第一人者として活躍されましたが、引退後は脳梗塞を患いながらもご家族と静かな余生を過ごす中、2019年11月8日朝寤息のため義弟の手により逝去確認されました(享年89歳)。大変穏やかなお顔でした。心穏やかに永眠されますようご祈念申し上げます。

令和二年(2020)3月5日(啓蟄)

合 掌

文 献

- 1) Ebashi S, Toyokura Y, Momoi H, Sugita H. High creatine phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy patients. *J Biochem (Tokyo)* 1959;46:103-104.
- 2) Arahata K, Ishiura S, Ishiguro T, Tsukahara T, Suhara Y, Eguchi C, Ishihara T, Nonaka I, Ozawa E, Sugita H. Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. *Nature* 1988;333: 861-863.