

## 最終講義

## 予防をめざした41年間の歩み

山 本 正 治

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
地域予防医学講座社会・環境医学分野  
(衛生学教室)

## Records of My 41 years' Footprints Marked in the Field of Preventive Medicine

Masaharu YAMAMOTO

Department of Community Preventive Medicine Division of Social and Environmental Medicine,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

## 要 旨

2009（平成21）年3月、新潟大学を定年退職するに当たり、教員として在職した41年間の教育・研究・管理運営面での主な出来事をまとめた。1968（昭和43）年5月、本学を卒業したが、大学紛争で国内が混乱していたので渡米し、ボストン大学で予防医学や疫学の教育と社会人教育を受けた。その後テキサス大学公衆衛生大学院に転じ、公衆衛生学の基礎を学ぶと同時に、「小グループ学習」、「問題解決型授業」（PBL）等を体験した。これらの体験がその後、衛生学の教授としての教育・研究、医学部長としての管理運営に多大な影響を与えた。

研究は新潟に多発した胆道がん（胆嚢がんと肝外胆管がん）の成因研究をライフワークとして行い、疑わしい農薬の使用自粛に追い込んだ。また過去17年間にわたり本症死亡率が高いチリ及びハンガリーで症例対照研究、遺伝的疾患感受性の国際比較研究を行った。

自己点検・自己評価として、教育面では予防医学の重要性を教育できたこと、研究面では胆嚢がん死亡率の減少、自然史解明に寄与できたこと、管理運営面では本学部の部局化を終えた後、法人化へのソフトランディングを医学部長退任の2006（平成18）年1月までに達成できたと考えている。今後は飛躍の“テイクオフ”をする時期である。特に2010（平成22）年には国立大学法人の評価が下されるが、本学医学部が高い外部評価を得て更なる発展を遂げるためには、医師国家試験合格率、大学院定員充足率、科学研究費等の外部資金獲得額等、数値で示される項目を侮ってはいけないと思料する。

キーワード：衛生学，公衆衛生学，予防医学，疫学，胆嚢がん，国立大学法人，評価

Reprint requests to: Masaharu YAMAMOTO  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences

1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科 山本正治

## はじめに

新潟大学に勤めて41年になる。この度新潟大学を定年退職するに当たり、医学教育・研究・管理運営における私のこの間の足跡について紹介する。詳細は『山本正治教授退職記念業績集1983-2009』<sup>1)</sup>を参照されたい。医学教育や研究の面でこれから飛躍する可能性を秘めた読者諸氏にとってお役に立てば幸いである。

## インターン制度廃止運動と卒後の進路決定

1968(昭和43)年当時学生だった私どもの一大事は「インターン制度廃止を目指した大学紛争」であった。当時の制度は卒後1年間インターンを経たのち国家試験を受けるものであった。米国の制度を導入したものであるが、日本では本来の目的から外れ身分保障も不十分な医師見習い制度になっていた。この制度の廃止運動が全国的に広がる中、卒業試験ボイコットで応え「インターン制度」の廃止を現実のものとした。

しかし学生時代の一大事は卒後の進路にも問題を投げかけた。インターン制度が無くなる代わりに登録医制度ができたが、全く有名無実なものであった。そこで進路は自己責任で決定せざるを得なくなった。クラスの多くは大学の臨床教室に入らず市中病院で研修を受ける非入局方式を選び、クラスの一部が臨床教室へ直接入局した。ただし基礎医学・社会医学教室へ入局することはクラスで合意が得られていたので、この第3の道を選ぶことに決心した。将来衛生学や公衆衛生学等の予防医学が重要になると考えたからである。そこで国際感覚豊かな渡辺巖一教授の衛生学教室に入局することにした。渡辺先生は常々、衛生学の目的は疾病の予防、健康の増進にあり、この目的達成のためにあらゆる研究手段を用いて良いと主張していた。先生は細胞遺伝学や分子生物学等、当時として先端的な研究手法を取り入れ衛生学の研究を実践されていた。

## 衛生学と公衆衛生学の違い？

当時から多くの方々が我々に問いかける質問に「衛生学と公衆衛生学は同じか？」がある。いずれも予防医学をめざす点で同じと答えている。しかし衛生学は1884(明治17)年ドイツから、公衆衛生学は1945(昭和20)年アメリカから導入されたもので歴史的背景が異なるため、違うと主張する者もあり、混乱の原因となっている。後述するように、アメリカで「本場の」公衆衛生学を学ぶ機会があったが、私が衛生学で今まで行ってきたことは公衆衛生学となんら変わりなく、両者は同じであると意を強くしている。

一方衛生学や公衆衛生学等の予防医学は臨床医学と大きく異なる。予防医学の目的は「予防」であり、臨床医学の目的は「治療」である。用いる基本的方法はそれぞれ「疫学」、「診断学」、扱う対象は「集団」、「個人」である。衛生学の父・ペッテンコーフェル(1818～1901)は衛生学者だった森鷗外に当てた手紙の中で次のように述べている。「内科、外科、婦人科ノゴトキハ既ニ発生シタル病ヲ治療スルヲ目的トセリ。近來ニ至リ医学ハ疾病ヲ予防スルニ勉ム。コレ衛生学ノ主旨ニシテ世間ニハ病氣ヲ治療スルニハ医師ニ謝スルモ無事息災ナル間ハ謝スル事ナシ。平生学者ハ之ニ頓着セズ同胞ノ健康ヲ保持スルニ務メザルベカラズ」。この言葉は私をずっと励まし続けてくれるものであった。

## アメリカでの社会人教育と公衆衛生学教育

衛生学教室で半年あまり研究手法の基礎的訓練を受け、その後すぐアメリカで研修を受けた。ボストン大学医学部の疫学研究所(Epidemiology Study Center)のTheodore H. Ingalls教授に指導をいただいた。Ingalls先生は、疫学は予防医学の診断学であること(既出)を懇々と説明された。また最初に教えていただいた言葉にセレンディピティー(serendipity)がある。失敗の中に予期せぬ発見があると。また先生はWinston Churchillの引用を好んで行った。「人間は真理の石に躓い

ているが大抵は身を起こして何事もなかったような顔をしてせっせと通り過ぎてしまうものだ」。いずれの言葉も、経験不足のため研究の成果が出ない私を慰さめ励ます言葉であったようである。今日に至るまで、失敗を恐れず、そこに研究上の新発見があるとの思いで、歳をとっても好奇心を持ち続けることができる言葉である。

日本での社会人教育を殆ど受けることなく米国の社会に放り込まれ、徹底的に人間関係を仕込まれた。今でもその時の経験が役立っている。それが後に医学部長としての制度設計、合意形成の取り方等に大いに役立つとは当時思いもよらなかった。

その後、時間的隔たりはあるが、1979 (昭和 54) 年ヒューストンのテキサス大学公衆衛生大学院 (University of Texas School of Public Health) に学生として入学した。ここで公衆衛生学の教育を徹底的にたたき込まれた。今日本ではやっている「小グループ学習」や「問題解決型授業」(Problem Based Learning, PBL) が既に行われており、当時すごく新鮮に感じた。また全ての科目で立派なシラバスが作られており、その後の新潟大学医学部でのカリキュラム改訂に大いに役立った。

### 研究テーマの変遷とライフワーク

衛生学・公衆衛生学は予防医学であると先に定義した。予防医学の対象となる疾患は病気の数だけある。また予防方法には疫学的考え方をを用いるが、個別にはウイルス学、細菌学、分子遺伝学、社会学、化学、生物学等あらゆる学術を駆使する。言い換えれば予防を達成するために手段を選ばない。これが衛生学・公衆衛生学のイメージを混乱させている。表面的には何をやっても衛生学・公衆衛生学となる。私どもが心すべきことは、研究の対象が変わっても、どのような研究手法を用いようとも、いつも予防を意識した研究を実践することである。予防を意識せずして衛生学・公衆衛生学の存在はあり得ないと言ったら言い過ぎか。

渡辺教授、Ingalls 教授のもとでの研究テーマは

「染色体異常の予防に関する研究」であった。新潟県内のダウン症候群の患者約 400 名の染色体分析を行った。またヒトの妊娠初期で染色体異常の発生頻度の分析を行う為、当時は許された人工妊娠中絶で得た絨嚢を用いた染色体分析を行った。約 2500 例の分析を行い、この方面では京都大学の先天奇形の研究と共に世界をリードした。しかし研究者としての好奇心は染色体異常が何故起きるのかそのメカニズムの解明に向かった。動物モデルを用いた染色体異常発生のメカニズムの実験に着手したが、さらに研究を進めるにつれ、染色体不分離が何故起きるのかについての生物学の領域に入り込みそうになった。ここまで来ると私が衛生学・公衆衛生学の研究者であることは必要なくなり、悩んだこともあった。

教授になった 1983 (昭和 58) 年、衛生学・公衆衛生学の原点に戻る決心をした。そのとき選んだ研究対象は、新潟に多発する胆道がん (胆嚢がんと肝外胆管がん) であった。地域住民の健康ニーズに応えることは重要であり、私が必要とされていると感じたからである。研究者としての本音は、新潟に多発する胆嚢がんの原因は不明であり、研究者として好奇心をくすぐる問題と感じたことである。いわば“宝の山”の上に座っており、研究者として原因究明の功名心にかれたからである。「胆道がん (胆嚢がん) の成因に関する研究」については次章で紹介する。

胆嚢がんの研究と同時に、「環境汚染の人体影響に関する研究」も数多く行った。新潟県内で発生する色々な環境汚染問題への対応が地元大学に席を置く私どもに要求されたからである。井戸水ヒ素汚染と肺がん発生、稲わら焼却煙及び灰の突然変異原性、地下水のクロルベンゼン・ダイオキシン汚染と健康問題、鳥屋野潟底質のダイオキシン濃度に関する分析、信濃川河川水の突然変異性と中越地震の影響に関する研究等がある。

また最近では、中村和利准教授が中心となった「骨粗鬆症の予防に関する研究」が発展している。ビタミン D、カルシウム、その他ミネラルの骨への影響を調べている。現在科学研究費 (基盤研究 B) の支援を得て、骨粗鬆症予防に関する介入研

究を実施中である。

41年間、予防医学の研究対象が当時の研究グループを構成する人間関係、社会的な健康ニーズの変化等で変わったが、その中でライフワークとして意識して研究を行ってきたテーマが「胆道がん(胆嚢がん)の成因に関する研究」である。

## 胆道がん(胆嚢がん)の成因に関する研究

### 1. 新潟に多発した胆道がん(特に女性胆嚢がん)の研究

胆道がんは悪性新生物死亡総数の5%を占めるに過ぎないがんであるが、世界及び日本で特異的な地域集積性を示すことから疫学研究者の関心を惹いている。胆道がんは胆嚢がんと肝外胆管がんから構成されるが、以前は診断精度がそれほど高くないため、人口動態統計を用いて死亡率を分析する場合、両者を合わせて胆道がんとして扱う場合が多い。なお胆道がんに占める胆嚢がんの割合は日本の男性では約4割、女性では約6割と言われている。最近では診断精度が上がった為、必要に応じて両者を分けて分析することが可能となった。

最初に行った研究は新潟県35市郡別胆道がん標準化死亡比(SMR)の分析である。その結果、男女とも越後平野部、特に信濃川や阿賀野川の流域に死亡率の高い市郡が集積する傾向を認めた。後に胆嚢がんと肝外胆管がんに分けて分析したところ、胆道がん死亡率の集積性は胆嚢がんが規定されていることが判明した。特に女性でこの傾向が強かった。

また全国47都道府県別胆道がんSMRの分析では、男女とも東日本に高く、西日本に低い、いわゆる“東高西低”を示した。47都道府県の分布が米どころに多い印象を持ったので、単位面積当りの米の収量とSMRとの関係を分析したところ、極めて高い正の相関関係を示した。そこで作業仮説として「米作関連説」を設定した。

米作関連説では、米どころの土壌・地質、食事、農薬等を疑った。前二者についても検討を行ったが格別な特徴を認めなかったなのでここでは説明を

省略する。農薬については、最初に水田の単位面積当りの農薬使用量と胆道がんSMRとの地域相関分析を行った。その結果、300種余りの農薬からMCPA, MCPB, CNP, NIP, PCNBが正の相関関係を示し、これらの農薬はいずれもダイオキシンを不純物として含むことに共通性があり、今後のさらなる検討の対象になった。

一方、共同研究者であった新潟がんセンターの加藤グループは、県内で胆嚢がんの症例対照研究を行い、新潟でも胆嚢炎や胆石症の既往歴が危険因子と報告した。これら疾病が風土病的に流行した事実があれば因果関係を疑いやすいが、我々はこの事実を確認しえなかった。そこで「米作関連説」の上に「多因子説」を設定した。即ち、これら既往歴を持つ人、更には遺伝的疾患感受性を持つ人が、新潟や東日本等、米どころ特有の環境要因に曝露されることによって発生するとする仮説である。

我々はこの多因子説の中で米どころ特有の環境要因を考えるヒントを与えてくれたのが、女性胆嚢がんSMRの新潟県35市郡別分析結果である。その特徴は、信濃川、阿賀野川の流域に高いこと、下流ほど高いこと、さらに富山県よりの上越は低いことである。また地域集積性を示す地域の中にあっても空白部分が存在することである。例えば五泉、加茂、栃尾、村上等ある。この特徴を説明できる因子を“あるなしクイズ”で1年余り検討を加えた。ある時「水道水源」で説明できること直感した。即ちSMRが高い市郡は信濃川や阿賀野川から取水しており、その中でSMRの低い市郡は地下水、信濃川の支流(例えば加茂川等)から取水をしていること。また上越では主にダムから取水していたことである。

このことは農薬汚染が要因の一つであることを強く示唆する。先に上げた5つの農薬のうち過去の研究から胆嚢がん発生と関わりが薄いと考えられたMCPA, MCPB, PCNBを除き、CNPとNIPに注目して、その汚染の実態を分析することにした。このうちNIPは動物実験で発がん性が疑われ、既に農薬の登録が失効していたので、CNPについて河川水及び水道水中の濃度分析を実施し

た。なお発がん性が疑われ失効した NIP は別名ニトロフェンと言われる農薬で、これに塩素（クロル）を付けたものがクロルニトロフェン、即ち CNP である。CNP は水田除草剤として殆ど日本だけで使用された農薬であることが特徴である。男性及び女性胆嚢がん SMR が高い新潟市と低い村上市、五泉市、加茂市の JR 駅や家庭の蛇口から同時に採水し、CNP 濃度を分析した。なお加茂市では信濃川から取水している所と支流の加茂川から取水している所に分けて分析を行った。その結果、SMR と CNP 濃度との間に地域相関関係が確認された。なお上越では水道水から CNP は検出されなかった。

1993（平成 5）年頃、この研究結果は社会的関心を集めるところとなり、当時の厚生省は、CNP の安全性に関する再評価を行うことになった。厚生省は 1994（6）年 3 月、「胆嚢がんとの因果関係は断定出来ないが予防医学的観点（Precautionary Principle）から CNP の一日摂取許容量（ADI）を設定しない」との結論を下し、行政的措置として CNP の使用自粛が行われ、その後農薬登録が抹消された。

本農薬の登録が末梢された後の胆道がん（特に女性胆嚢がん）の死亡率減少が起こるか否か我々全ての関心事である。この問題を検討するに当たり、考慮すべき重要な点をまず記載したい。本農薬は 1962（昭和 37）年頃から使用され、1974（49）年頃ピークを迎え、その後使用が激減した。我々が問題を指摘した 1990（平成 2）年代初頭は激減した時期に当たっている。そこで死亡率の時系列的変化を調べる際は 1974（昭和 49）年頃を起点とすべきである。

我が国における全国胆道がんの年齢調整死亡率（直接法）は、男性で 1994（平成 6）年、女性が 1989（1）年から減少傾向に転じている。また標準化死亡比（間接法）は男性で 1995（7）年（1993～1997）、女性で 1990（2）年（1986～1992）から減少傾向に転じている。また我々が行った女性の出生コホート分析でも出生コホートにおける各年齢階級別にみた死亡率減少の転機は 1990（2）年に開始している。CNP 使用のピー

クが 1974（昭和 49）年とすると、男性では約 20 年、女性では 15 年の時間的ギャップが存在する。このギャップが胆道がん（特に女性胆嚢がん）の自然史（natural history）を説明できるか否かは今後の検討が必要である。

また胆道がん多発県であった新潟県のその後の死亡率であるが、2000（平成 12）年時点でトップの座をおり、8 位に転落している。また 2001（13）年における新潟県 35 市郡別 SMR 分析では、今まで SMR が全国平均より高かったがその後全国平均に戻ったところは、男性では新津市、西蒲原郡、佐渡郡、女性では新発田市、新津市、白根市、南蒲原郡、三島郡十古志郡がある。

ところで我々は約 300 種以上ある農薬と胆道がんの地域相関分析で上がった 5 種の農薬のうち、CNP と化学構造が近い NIP は関連性を疑いながら検討できなかった。NIP は 1963（昭和 38）年から使用され 1969（45）年にピーク、1980（55）年使用が中止された経緯がある。米作関連説、さらに多要因説の中で何らかの農薬が関係していることは間違いないと考えるが、個々の農薬まで詳細に検討することは、環境発がんの場合、リスクアセスメントが極めて困難なので、我々の行ったような地域相関研究での限界である。

胆道がん死亡率が減少していることは我々の CNP 説と矛盾しないが、減少の背景因子に「腹腔鏡下胆嚢摘出術」（以下ラパ胆と略す）の導入がある。胆嚢がんはラパ胆の適応ではないので直接死亡率を減少せしめることは少ないと考えられる。胆石症はラパ胆の適応であり、胆石症でラパ胆を行えば、胆嚢がんの発生母地である胆嚢自体が無くなるので将来的には胆嚢がんの死亡率減少に寄与するに違いない。いずれにしてもラパ胆は 1990 年代後半から繁用されるようになったことを考えると、我が国における胆道がん死亡率の減少はラパ胆導入前に既に起こっていたと考えることができる。以上の考察から CNP 説は致命的な疫学的矛盾がないので棄却できないと考えている。

しかし今後の因果関係の分析についてはかなり困難であると言わざるを得ない。その理由として、

いわゆる環境発がんの場合、疑わしい要因のリスクアセスメントが困難なことである。特に過去に使用された農薬に対する曝露リスクを現在定量化できないことである。その為、症例対照研究やコホート分析等のより仮説証明がしやすい疫学的手法を用い難い。また我々が行ったような健康障害を農薬に求めるような研究は、農薬の製造、販売、許認可に関わる政治・経済的利害関係と直接関わってくるため、研究者がテーマとすることに対してとまどいがあるからである。我々も研究の過程で政治や企業との関わりを嫌と言うほど体験した。この二つの理由が今後の因果関係究明を困難なものにしていると考えている。

我々は「多因子説」で胆道がん(特に女性胆嚢がん)の成因研究を進めてきたが、遺伝的疾患感受性については、土屋康雄助教が中心となり研究を進めた。

胆嚢がん発症の一因とされている農薬等の環境汚染物質(がん原物質)の代謝、活性に関する個体感受性の差について、がん原物質を代謝的に活性化する芳香族炭化水素水酸化酵素(AHH)の誘導性をcytochrome P450 1A1(CYP1A1)遺伝子の遺伝子型から推定した。

胆嚢がん患者52名と性・年齢をマッチさせた健康者104名を対象とし、*MspI*多型とIle-Val多型の頻度を求め、各々の型の分布から胆嚢がん発症との関連を検討した結果、*MspI*多型〔A型(*m1/m1*)、B型(*m1/m2*)、C型(*m2/m2*)〕では、女性患者群のC型、*m2*アレルの頻度が同健康者群に比べ有意な高値を示した。またIle-Val多型(Ile/Ile型、Ile/Val型、Val/Val型)では、女性患者群のIle/Val型の頻度が同健康者群及び男性患者群に比べ有意に高かった。女性のC型はA型に比べ3.77倍(95%信頼区間, 1.02-14.00)、Ile/Val型はIle/Ile型に比べ2.75倍(95%信頼区間, 1.13-6.69)の値を示した。

CYP1A1遺伝子多型とAHHの関連で、C型は高AHH誘導性、Val/Val型は非誘導の高AHH活性を示すことから、環境中のがん原物質によって強い酵素誘導が起これ、この誘導された酵素によって前発がん物質が代謝的活性化を受け、発がん

性をもつようになる為、発がんしやすくなると考えられる。女性には環境中に排泄されたがん原物質に対する感受性の高い集団が存在し、感受性の高さと胆嚢がん発症との関連が推測された。

## 2. チリ及びハンガリーにおける胆嚢がんの研究

世界39カ国の人口動態統計データ(1981-1986)を用いて、胆道がんの死亡率を直説法及び間接法で計算した。死亡率の高い国は、男性ではチリ、日本、チェコスロバキア、ハンガリー、東ドイツ(当時)であった。女性ではチリ、ハンガリー、東ドイツ、チェコスロバキア、日本の順であった。そこで多発国のチリ及びハンガリーに注目し、国際比較研究を開始した。共同研究者は、チリではチリ大学医学部のDr. Ivan Serra、ソテロデルリオ病院のDr. Alfonso Calvo、ラフロンテラ大学医学部のDr. Ivan Roa、ハンガリーでは国立がんセンターのDr. Istvan Langである。

なお我々が行った日本での疫学研究の成果及び1998年までに世界で発表された疫学研究論文については、『Epidemiology of gallbladder and bile duct cancers』<sup>2)</sup>にまとめてあるので参照されたい。

### 1) チリにおける胆嚢がんの症例対照研究

作業仮説は「複合要因説に基づき、胆石存在下で作用する危険因子」とした。症例はサンチアゴ市内の病院で1992年から1994年の患者90例とし、対照は患者1例につき性・年齢をマッチさせた2例である。いずれも他疾患の外来患者で、対照1は腹部エコーで胆石有り、対照2は胆石無しとした。医学生が約200項目からなる調査票を用いて聞き取り調査をした。分析は条件付きロジスティックモデルを用いた。チリ胆嚢がん(特に女性)の発生には、胆石の存在下で便秘、唐辛子の摂取が関与していることが判明した。便秘の習慣を有する者のリスクは2.10倍(95%信頼区間1.01-4.38)、赤色唐辛子を1日1回以上摂取する者は、1日1回未満の摂取者に対して2.16倍(1.27-3.66)、殆ど食べない者に対して4.66倍(1.63-13.40)リスクが上昇した。現在、唐辛子中

の突然変異原物質（発がん物質）について、カビ及び唐辛子成分（辛味成分カプサイシン等）の両面から分析中である。

## 2) チリ胆汁の突然変異原性に関する研究

胆石手術で摘出された胆嚢から得た胆汁の変異原性の強さを、日本の多発県・新潟、稀発県・高知及び多発国チリ・サンチアゴ間で比較した。胆汁中の芳香族炭化水素系物質を吸着するブルーレイオンで処理した物質を Ames 法（TA98 + S9mix）で分析した。陽性率（対照の2倍の復帰突然変異コロニー数）は、それぞれ 80.8 % (21/26), 19.2 % (5/26), 83.3 % (20/24) で、高知に比べ新潟とチリで同等に高かった。しかし新潟とチリを比べた場合、復帰コロニー数は新潟が 62 ± 14, チリが 128 ± 92 で変異原性の強さではチリが高かった。

## 3) チリにおける p53 遺伝子変異に関する研究

最初に我々は新潟の胆嚢がん 16 例について p53 遺伝子の構造異常の有無を検索した (1990)。分析は PCR 法及び SSCP 法を用いた（詳細は略）。16 例のうち 5 例 (31.3 %) に点突然変異を認めた。このうち 4 例はアミノ酸の置換を伴うミスセンス変異、1 例は 1 塩基の欠失であった。これら 5 例の変異のうち 4 例（コドン 173, 252, 280, 282）が動物の種を越えて保存されている領域に起こっていた。今回ミスセンス変異を示した 4 例について、そのスペクトルを見ると、3 例は transition 型、1 例のみ transversion 型であった。

共同研究を行った渡辺ら (1998) は新潟及びチリの胆嚢がん p53 遺伝子変異を検索した。22 例中 11 例 (50.0 %), 20 例中 11 例 (55.0 %) に点突然変異を認めたが、差はなかった。スペクトルを見ると、新潟では 13 ケ所の変異のうち 4 ケ所は transversion 型で、CpG site での transition 型変異はなかった。チリでは 12 ケ所全てが transition 型で、そのうち 4 ケ所は CpG site にみられた。以上の結果からチリの胆嚢がんでは、transversion がみられず、CpG site での transition が多いのが特徴で、世界の地域によって p53 変異の型

に差があることを示した。

## 4) チリにおける胆嚢がんの遺伝的疾患感受性について

チリの胆嚢がん患者 51 名（男性 8 名と女性 43 名）と健常者 122 名（それぞれ 23 名, 99 名）を対象とし、日本と同様の研究プロトコールで MspI 多型と Ile-Val 多型の頻度を求め、各々の型の分布から胆嚢がん発症との関連を検討した。

詳細な結果は省略するが、チリの胆嚢がん患者では日本でみられたような関連は認められなかった。恐らく胆嚢がん発生に関わる発がん物質の違いを示唆しているのかもしれないが、現在のところ不明である。

## 5) ハンガリーにおける胆嚢がんの症例対照研究

我々がチリで行った研究と同じ作業仮説「胆石存在下で働く危険因子の解明を行う複合要因説」を用いた。胆石保有の女性胆嚢がん 41 例と胆石保有が確認された対照（ホスピタル・コントロール）31 例について、チリの調査票（ハンガリー人に合うように改訂、例えば唐辛子摂取についてはハンガリアン・ホット・ペッパー摂取）を用い、病院関係者が聞き取り調査を行った。単因子分析では教育期間が短い、社会経済的に恵まれない、ハンガリアン・ホット・ペッパー摂取、新鮮果実摂取が上がってきたが、多因子分析を行った結果、ハンガリアン・ホット・ペッパー摂取のみ有意な危険因子として残った。この結果はチリと驚くべき一致であった。しかし例数が十分でないことや症例群と対照群のマッチングが十分でないため、さらなる検討を進める予定でいる。

## 6) ハンガリーにおける p53 遺伝子変異に関する研究

病理学教室の味岡洋一教授、永橋昌幸院生に負うところが大きい。日本胆嚢がん 22 例、ハンガリー 20 例の p53 遺伝子変異、K-ras 遺伝子変異、マイクロサテライト不安定性 (MSI) 等の解析を行った。特に p53 遺伝子変異については、日本症例では外因性発がんを示唆する transversion が多かったが、ハンガリーでは内因性発がんを示唆す

る transition であった。この結果はチリと類似する所見であった。遺伝子変異の地理的・民族的多様性の存在が示唆される興味ある知見であった。

#### 7) ハンガリーにおける遺伝的疾患感受性に関する研究

女性胆嚢がん患者 37 例と健常者 48 例を対象として CYP1A1, GSTM1, P53 遺伝子多型の検討を行った。ハンガリーの女性においても、日本女性と同様に CYP1A1 の Val アレルの存在が胆嚢がんリスク上昇と関連していた。

### 3. 胆道がん(胆嚢がん)研究の総括

恩師渡辺先生は「衛生学の目的は疾病の予防、健康の増進にあり、この目的達成のためにあらゆる研究手段を用いて良い」と言われた。私は新潟に多発した胆道がんを対象にして疾病の自然史説明の為あらゆる方法を駆使して取り組み、渡辺先生の教えを忠実に守ったと思っている。

恩師 Ingalls 先生から最初に教えていただいた英語は「セレンディピティー (serendipity)」であったが、私は研究の中で多くの失敗を繰り返し、その失敗の中に予期せぬ発見があったように感じている。例えば、夜間トイレが我慢できなくなり目を覚ました後、水道水で水分補給した時に、胆嚢がんの地域集積性が水道水源と関わっているというヒラメキを得たのである。水道水から農薬を分析する為に注文したプラスチックボトルが間に合わなく実験室にあったガラス瓶を急遽使用した。もしプラスチックボトルを使用していたら農薬は検出できなかったことを後で知った。またチリで研究計画を話し合った後の夕食会で、初めて味わった強烈な唐辛子の辛さで嘔吐した。この失敗がもとで症例対照研究の調査票に唐辛子摂取を入れることになったのである。それから2年後、唐辛子が危険因子となるとは全く予想もしていなかった。やはり恩師 Ingalls 教授が言われたことは正しかったと感謝している。

我々の胆道がん研究における農薬説はまだ仮説の段階である。因果関係の立証は今となっては恐らく不可能であると思われるが、その後新潟県だ

けでなく日本全体の胆道がん(特に女性胆嚢がん)の死亡率は減少に転じている。このことから John Snow (1854) のブロードストリート事件を思い出す。記述疫学的調査から共同井戸がコレラの原因になっているに違いないと考えた Snow は、多くの反対を押し切って共同井戸を撤去させた。その後、コレラの流行は終息に向かったのである。Koch がコレラ菌を発見する30年前のことであった。真の原因が不明であっても、疾病発生の予防は可能なのである。

#### 医学部長、研究科長、学系長として

2000(平成12)年から2006(18)年まで、医学部長、大学院研究科長、法人化後に新たに創設された教育研究院医歯学系長等を歴任した。従来の慣行からみて医学部長に選ばれるほどの年齢に達していなかった私が選出され、その後3期6年も務めさせていただいたことに自分も驚いている。大学の部局化、法人化の激動期を乗り切る為に、学生時代に騒いだバイタリティー、アメリカで最初の社会人教育を受けた経験、それに調整型の合意形成を得意とする性格が背景にあったのかも知れない。「リーダーシップよりもフォロワーシップ」を大事にして6年間を務めたつもりである。しかも医学部長、研究科長、医歯学系長の3つを併任することさえも許していただいたので、部局化を乗り切り、更には法人化をソフトランディングさせることができたと考えている。

6年間に行った主な実績として、過去に誰も手を着けなかった医学研究助成金実績報告書(有壬基金、明道基金、塚田基金による助成)のまとめ、大学院医歯学総合研究科及び医科学修士課程の創設、ミネソタ及びロシア医学生交流、法人化に伴う講座の累積債務処理やオーバーヘッドの実施、研究室飛地解消、組合事務室、共同利用スペース、有壬記念館の石垣改修、研究棟大型改修、教育施設の整備(解剖実習室・標準センター等)、動物実験施設・遺伝子実験施設と脳研の統合等々がある。いずれも関係する組織との利害調整は極めて大変であったが、どうにか所期の目的を達成でき



たと確信している。詳細は『新潟大学教育研究院医学系3系列（医学部医学科・大学院医学系3系列）データファイル』<sup>3)</sup>を参照されたい。

法人化へのソフトランディングを果たしたが、これからは新潟大学医学部の更なる発展のための“テイクオフ”する時である。さらに発展する為には、医師国家試験の合格率、大学院定員充足率、科学研究費取得額等、指標で表示できる項目を侮ってはいけない。これらスコアの集積が、国立大学法人新潟大学医学部の将来を決定するはずである。その時期は2010（22）年である。

本学医学部のサバイバルの為には、我々自身の更なる意識改革が必要である。最近、好んで使う言葉は、“We must change to remain the same.”である。

## おわりに

予防医学における41年間の足跡について自己点検・自己評価を行い、「おわりに」に代える。目標到達、衛生学を専攻して良かったこと、衛生学を専攻して悩んだことについて列記する。

### 1. 目標到達について

- 1) 研究：胆嚢がん死亡率の減少、自然史解明に寄与できた。
- 2) 教育：予防医学の重要性を教育できた。
- 3) 管理運営：部局化、法人化、未解決問題に対処できた。

### 2. 衛生学を専攻して良かったこと

- 1) テーマを自由に選べた。
- 2) 予防に関する科学的な好奇心を満たす研究ができた。
- 3) 社会とのかかわりでやり甲斐のある研究ができた。

### 3. 衛生学を専攻して悩んだこと

- 1) 社会の健康ニーズが変化するので研究テーマを守ることが難しかった。
- 2) ヒト集団が対象なので、科学的に明確な研究成果を得ることが難しかった。
- 3) 地域社会の健康問題解決のため、社会と妥協せざるを得なかった。

## 謝 辞

教育・研究を共に行った教室関係者の皆様に心から感謝の意を表します。また「私をここまで育ててくれたのは、新潟の大地であり、新潟の心温かい人々でした。心から“新潟のすべてに”感謝します」（『どうなる日本の医学・医療—グローバル化を体感した医学研究者の随想』<sup>4)</sup>から）

## 参考文献

- 1) 山本正治教授退職記念事業実行委員会：山本正治教授退職記念業績集1983-2009。新潟：新潟大学大学院医歯学総合研究科地域予防医学講座社会・環境医学分野（衛生学教室）；2009。（新潟大学医歯学図書館所蔵）
- 2) Yamamoto M, Serra I, Endoh K and Ogoshi K: Epidemiology of gallbladder and bile duct cancers. London: Smith-Gordon/Nishimura; 1999. (Monograph)
- 3) 山本正治他：新潟大学教育研究院医学系3系列（医学部医学科・大学院医学系3系列）データファイル。新潟：医学系3系列合同教員会議；2006。（新潟大学医歯学図書館所蔵）
- 4) 山本正治：どうなる日本の医学・医療—グローバル化を体感した医学研究者の随想。新潟：新潟日報事業社；2009。（著書）