

日本老年医学会第1回尼子賞受賞講演 尼子賞を受賞して

折茂 肇

(日老医誌 2016 ; 53 : 296-303)



折茂 肇先生

この度、日本老年医学会から新設された尼子賞を受賞する光栄に浴し、大変感激しております。この機会に、今まで私の研究を共に取り組んできた諸先輩ならびに同門の方々、新薬の開発に取り組んだ製薬メーカーの方々及び私を支えてくれた家族に感謝しつつ、老年医学に没頭したこの50年を振り返ってみたいと思う。

私のこれまでの人生を顧みると、昭和34年に大学を卒業して以来、常に新しいことへの挑戦に終始していたように思う。

昭和35年(1960年)、当時の東大医学部冲中内科に研究生として入局、入局後3年目に冲中教授から内

分泌研究グループに入ってカルシウム代謝の研究をやるように言われた。当時はカルシウム代謝の研究をしていた人は日本では殆どおらず全くの未開拓の分野でこれが私の第一の挑戦であった<図1>。

第二の挑戦は昭和39年(1964年)に日本で最初の老年病学教室が誕生し、助手として就任、老年医学の領域に足を踏み込んだことである<図2>。その主な理由は私は将来開業医になろうと考えていたからである。当時の冲中内科では内分泌グループは甲状腺、下垂体、副腎、その他のグループに分かれており、各自の専門領域の患者のみを診療しており、他の領域の患者は診られないという体制で、このままでは開業医として通用しないと思ったからである。

老年病学教室に移って2年目の昭和41年(1966年)にノースカロライナ大学医学部薬理学教室に留学した。そこにはカルシウム代謝研究の大家、ポール・マンソン教授<図3>がおり、そのグループがサイロカルシトニンという新しいホルモンをネズミの甲状腺から発見した直後であった。このホルモンは後にカナダのCoppらがサケの鰹後腺に存在する事を発見し、カルシトニンと呼ばれるようになった。私は大いにカルシトニンに興味を持つようになり、帰国したらその研究をしようと思っていた。

帰国後大学は紛争の真っ盛りで研究室は閉鎖され、闘争の場になっていた。そこで自分のやりたい研究を行うには共同研究しかないと考え、東洋醸造(現旭化成ファーマ)の渡辺普博士との共同研究を開始した。私はサケにあるのならほかの魚にもあるだろうと考



図1 沖中重雄先生 1902年～1992年



図2 吉川政己先生 1918年～2002年



図3 Paul Munson教授（昭和41年留学当時、North Carolina Universityにて：当時31歳）

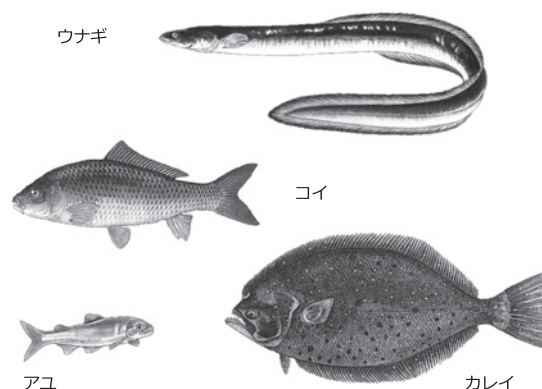


図4 CT活性の有無をチェックした魚類たち

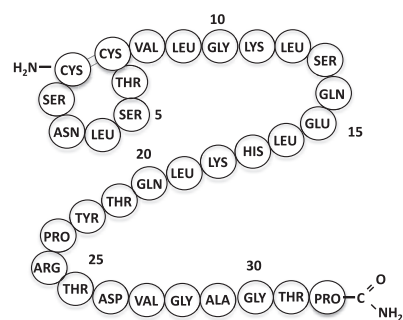


図5 ウナギカルシトニン（CT）の一次構造
Otani M et al, Proceedings of the Fifth Parathyroid Conference, Excerpta Medica : 111, 1975

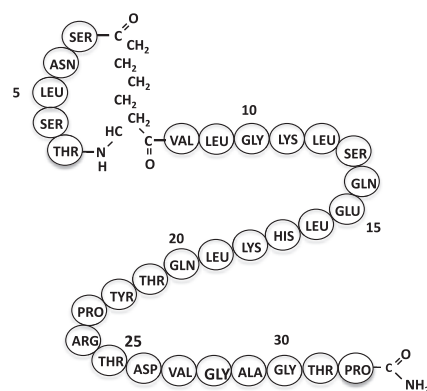


図6 ウナギカルシトニン（CT）の誘導体エルカトニンの一次構造
旭化成ファーマ株式会社資料より

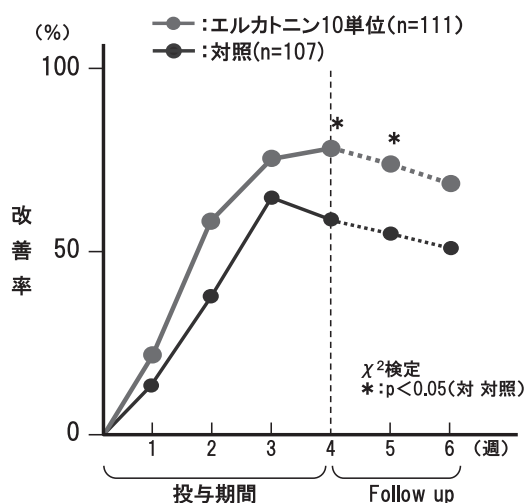


図7 エルカトニンの疼痛改善効果

伊丹康人ほか：医学のあゆみ 120 (12)：1180, 1982

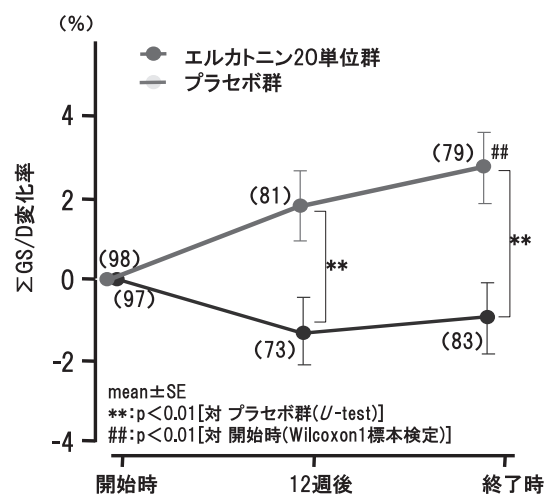


図8 エルカトニンの骨密度改善効果

え、湯島の行きつけの天麩羅屋に頼んで、ウナギ、コイ、アユ、ヒラメなどの魚を河岸から買ってきてもらい<図4>、CT活性の有無をチェックした。サケは産卵時に海から川に上がるが、普段は海に住んでいる。そこで海水と淡水の両方に住める魚で活性が高いのではないかとの発想がひらめいた。ウナギは普段は川に住んでおり産卵の時には海に行くのでウナギの活性をチェックしたところ、予想通りすごく高いことを発見。ウナギは日本国内で多量に養殖されているので、ウナギ鰓後腺からのCTの分離精製を試みた。この仕事は東洋醸造（現在・旭化成ファーマ）の研究所および大阪大学蛋白質研究所の努力により約4年間にわたる苦勞の末完成したもの<図5>。

CTを医薬品とするには天然物をもちいると経費がかかりすぎるため合成品をもちいることとした。一般にジスルフィド結合をもつペプチドは不安定であるので、ジスルフィド結合をエチレン結合に変えたCT誘導体（一般名：エルカトニン）を合成することになった。得られた合成ウナギCTの生物活性は、天然物のCTと全く同一またはそれ以上であった。当時ペプチドホルモンの構造決定、合成まですべてを日本人研究者だけで行ったのはウナギCTが最初であった<図6>。

CT研究の最終の目標は、骨粗鬆症に対する適応を

取得する事であった。当時、椎体のX線写真は骨粗鬆症の診断に用いられていたが、薬効判定には使えなかった。そこで骨粗鬆症患者の主な臨床症状である腰背部痛に対する効果を調べる事となった。昭和54年～57年（1979年～1982年）、エルカトニン2.5単位と10単位の製剤を用いた多施設二重盲検試験が行われた結果、エルカトニン10単位投与群の有効性が2.5単位投与群を上回ることが認められた。その結果、昭和57年（1982年）に「骨粗鬆症における疼痛」の適応が認められた<図7>。

1980年代になり、骨量を非侵襲的に測定する方法がわが国でも普及し、エルカトニンの骨量に対する治験が実施された。エルカトニン20単位、週1回、6カ月間投与群とプラセボ群の骨量に対する多施設二重盲検比較試験が行われた結果、エルカトニン群の骨密度がプラセボ群のそれを有意に上回ることが認められた。この結果をもとに平成5年（1993年）に製造承認が取得された<図8>。

昭和46年（1971年）に東京都養育院附属病院（当時）が改築され大規模な老人医療センター（現健康長寿医療センター）が設立された。第三内科の先輩である村上元孝先生が病院長として就任され、私は内分泌科医長として就任した。これが私の第三の挑戦である。このセンターは世界でも類をみない大変ユニークな施設でその基礎作りには多くの困難を伴ったが、村上元



図9 村上元孝先生 1914年～1989年
クリニシアン 147号表紙より(昭和42年2月号)



図10 新老年学 初版(1992年 東京大学出版会)
とその後
初版編集代表 折茂 肇
初版編集顧問 吉川政己, 今堀和友, 原澤道美,
前田大作



図11 国際老年学会会長賞受賞 (Dr. Williams より, ブダペスト, 58歳)

孝先生には大変お世話になり人生の師として多くの事を教えていただいた<図9>。

昭和53年(1978年), 第11回国際老年学会が日本



PRESIDENTIAL AWARD
INTERNATIONAL ACCOCIATION OF GERONTOROGY
TESTIMONIAL DISTINGUISHED CONTRIBUTOR
HAJIME ORIMO
SECRETARY 1978 - 1981

図12 国際老年学会会長賞メダル



図13 第4回アジア太平洋老年学会 皇太子をお
迎えして(1991年10月, 56歳)

で開催された。私は事務局長として村上元孝会長を補佐し、裏方を担当し、これがきっかけとなって諸外国に多くの“gerontology friends”を作ることが出来、国際舞台での活躍の足掛かりとなった。

昭和56年(1981年)古巣の東大医学部老年病学教室の助教授に就任し、昭和61年(1986年)に教授となった。「自分を超越る人材を育てる」ことが必須であるとの信念のもとに日本における老年医学の基礎を固



図 14 骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインの変遷

めるためのシステム作りに力を注いだ<図 10>。

平成 7 年（1995 年）に日本老年医学会初代理事長に就任し、日本老年医学会の組織作りを行った。昭和 53 年（1978 年）から 4 年間、国際老年学会協会事務局長、平成 3 年（1991 年）から 4 年間、アジア大洋州国際老年学協会会長を歴任し、日本老年医学会の国際社会での地位を高めるための努力をした<図 11～13>。

平成 7 年（1995 年）に退官後は東京都老人医療センター院長を 6 年間務め、平成 15 年（2003 年）から山梨県に新設された学校法人富士修紅学院健康科学大学の学長に就任。PT、OT、社会福祉士等のコメディカルの育成に 8 年間従事した。平成 13 年（2001 年）から 15 年間、公益財団法人骨粗鬆症財団理事長、平成 18 年（2006 年）から国際骨粗鬆症財団理事（アジア大洋州代表）として、骨粗鬆症の予防、治療についての研究助成、啓発活動に従事している。更に骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成（委員長）にも関与し、医師と医療従事者への情報提供を行っている。これが私の第四の挑戦である<図 14>。

平成 4 年（1992 年）から、第 16 期、第 18 期、第 19 期の 3 期、第七部会員（医師・歯科・薬学関係者）を務めた。出身母体が日本老年医学会、日本基礎老化学会、日本癌学会、日本癌治療学会、日本癌看護学会等であった関係で、癌・老化研究連絡委員会の委員長もこの 3 期務めた。第 16 期には癌・老化研究連絡委員会から平成 8 年に「老年医学教育および老人医療の充実発展について」という委員会報告を行った。この報告では、高齢者医療に従事する人材を確保するために大学における老年医学教育の必要性を訴えると同時に、全国の基幹病院に総合診療科（老人科）を設置す

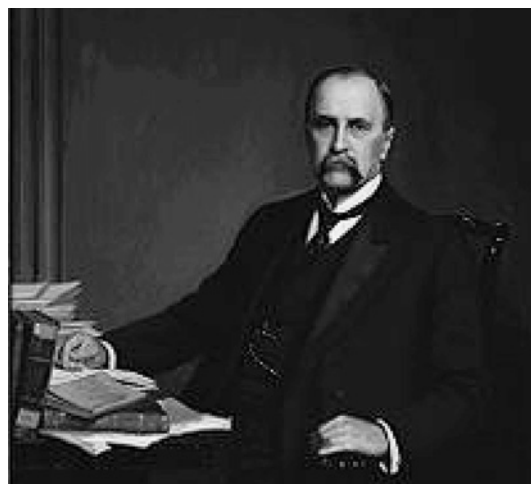


図 15 Dr. William Osler, ヒトは血管と共に老いる (A man is as old as his arteries)

べきであるとの提言をした。この報告に対する世の中の反応はどうであったろうか。平成 8 年には全国 80 の医科系大学の中で 14 大学のみが存在していた老年医学講座または診療科が平成 17 年には 24 大学に増加した。第 19 期では「大都市をめぐる課題」特別委員会で、「大都市における地震災害時の安全の確保について」とのテーマでの勧告を行った。大都市の広域災害時における安全確保対策として病院船の建造や感染症対策などの救急医療体制を早急に整備する必要があることを提案した。病院船については当時の小泉首相も関心をしめされ、新潟県知事からも問い合わせがあるなど、多くの方面からの反響があった。四方を海に囲まれ、地震や火山の噴火などの災害に定期的に見舞われているわが国が、病院船を一隻もっていないことは不思議なことである。我が国では海岸線から 13 km 以内に総人口の約 50% が住んでいるのである。大地震発生時には陸上の交通網、通信連絡、医療施設などの破壊が予想され、最も頼りになるのは病院船ではなかろうかと思う。

私は、カルシウム代謝の研究がきっかけで、老年医学の研究の世界に入り、骨粗鬆症や動脈硬化について研究を重ねてきた。そのなかでも「人間の体の老い」について大変興味をもち、ひとつライフワークともいえるべき考えを持つようになった。それは、「ヒトは骨と共に老いる：A man is as old as his bones」である。

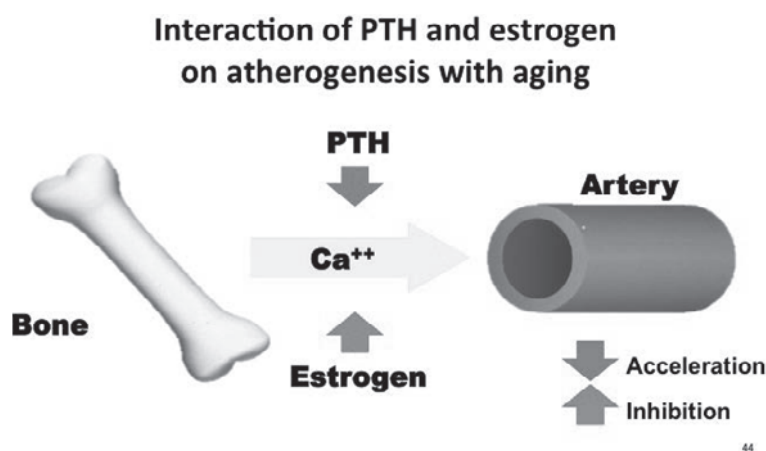


図 16 加齢にともなう動脈硬化への PTH とエストロゲンの相互作用

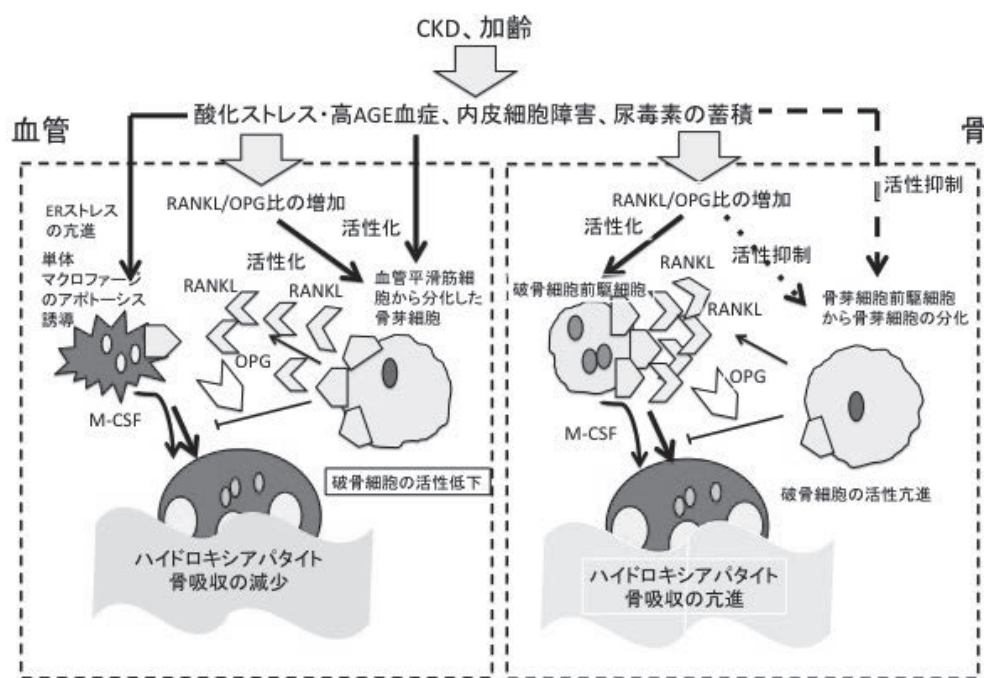
表 1 心血管系イベントのリスクとしての骨粗鬆症

背景因子	ハザード比	95%CI	p
骨粗鬆症	3.5	1.8 - 6.9	<0.001
年齢 (63.7-70.4 vs. <63.7)	3.8	1.4 - 10.0	0.007
年齢 (> 70.4 vs. <63.7)	4.3	1.6 - 11.3	0.003
糖尿病 (有 / 無)	4.7	1.9 - 12.1	0.001
CHDの既往 (有 / 無)	5.0	2.3 - 10.8	<0.001
高血圧 (有 / 無)	2.6	1.5 - 4.5	<0.001
高脂血症 (有 / 無)	1.9	1.1 - 3.3	0.02
喫煙 (有 / 無)	2.7	1.5 - 4.9	0.001

Tankó LB, et al: J Bone and Miner Res, 20: 1912-1920, 2005

かの著名な William Osler 先生 (1849~1919) は、「ヒトは血管と共に老いる：A man is as old as his arteries」という言葉を残している<図 15>が、私は、「骨」に注目した。多くの研究によって現在は、骨が日々、カルシウムを蓄え、かつ体内の細胞を動かすためにカルシウムを放出しながら造り変えられているということがわかってきている。骨から放出されるカルシウムの量を調節しているのが、エストロゲン、副甲状腺ホルモン (PTH)、ビタミン D やカルシトニンであり、血液中のカルシウムの濃度は生命の起源である海水の濃度に調整されている。その濃度が少しでも異常を来

すと、正常な細胞機能が営まれなくなったり、血管壁にカルシウムが沈着する<図 16>。骨は、カルシウムを蓄えながら、ヒトの臓器を守り、ヒトの活動を支えている。骨は成長期に長く、太く、丈夫になり、成人となったときに「成熟」する。その後、骨は加齢とともにその量が減り、脆くなっていく。血管は、その中に流れる血流を介してヒトのすべての細胞・臓器が正常に機能するように、エネルギーや指令を伝搬する助けをしている。骨粗鬆症自体が糖尿病や CKD、高血圧症のような生活習慣病や加齢とは独立した心血管系イベントのリスクであることも報告されている<表



倉林正彦 Clinical Calcium、24: 979, 2014

図 17 血管と骨における破骨細胞の分化調節モデル

倉林正彦 Clinical Calcium、24: 979, 2014

1>. 現在では、骨の組織、血管の組織のいずれにも同じような働きを担う細胞、因子が関与していることがわかってきており、ヒトの加齢にともなう変化の中で「骨」の役割は大きいものと認識されてきている<図 17>. 第一線で活躍する研究者によって、その役割がより深く追求されているのを見て、私の好奇心は益々かき立てられているところである。

最後に、これから研究を目指す若い方々へのエールを送りたい。私のモットーは、チャレンジ精神をもっ

て生涯現役を目指すことである。私は研究を始めた時から何かオリジナルな仕事をしたいという意識が強かった。人は新しいことを認めたがらないので大変だが、苦勞してでも何とか自分の道を切り開いて行くという心構えや頑固さ、根性が大事ではないかと思う。もう一つ重要なことは異文化に接することである。同じ穴のムジナと接してばかりいると眼からうろこが剥がれるような発想が生まれてこない。研究戦略として学際研究を推進することが必要である。

折茂 肇 先生 ご略歴

学 歴	昭和 34 年	東京大学医学部医学科卒業
	昭和 41 年	米国ノースカロライナ大学留学（薬理学）
学会活動	昭和 53 年～56 年	国際老年学会事務局長
	昭和 57 年	厚生省保険局産業政策会議委員
	昭和 61 年	厚生省保険局老化研究班委員
	昭和 63 年	第 4 回アジア・オセアニア老年学会組織委員会委員長
	平成 2 年	日本学術会議老年科学委員会委員長
	平成 3 年	第 4 回アジア・オセアニア老年学会会長
	〃	日本老年医学会会長
	〃	日本動脈硬化学会会長
	平成 4 年	日本骨代謝学会会長
	平成 6 年	日本学術会議会員
	平成 11 年	日本学術会議会員
	平成 17 年	第 24 回日本老年学会総会会長
	平成 18 年	国際骨粗鬆症財団（IOF）理事（現職）
職 歴	昭和 43 年	東京大学医学部老年病学教室助手
	昭和 46 年	東京都養育院附属病院内分泌科医長
	昭和 56 年	東京大学医学部老年病学教室助教授
	昭和 57 年	ブラジル リオグランデカトリック大学医学部客員教授
	昭和 61 年	東京大学医学部老年病学教室教授
	平成 7 年	大蔵省印刷局東京病院院長
	平成 9 年	東京都老人医療センター院長
	平成 13 年	財団法人 骨粗鬆症財団理事長
	平成 15 年	東京都健康長寿医療センター名誉院長（現職）
	〃	健康科学大学学長（～平成 23 年 3 月）
	平成 18 年	国際骨粗鬆症財団（IOF）理事（現職）
	平成 24 年	公益財団法人骨粗鬆症財団理事長（現職）
	平成 25 年	医療法人財団 健康院理事長（～平成 28 年 2 月）
受賞歴	平成 5 年	国際老年病学会会長賞
	平成 6 年	日本骨代謝学会賞
	平成 9 年	英国老年学会賞
	平成 10 年	日本医学会賞
	平成 12 年	日本動脈硬化学会大島賞
	平成 28 年	日本老年医学会 尼子賞