

猪子 英俊 先生を偲んで

東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
安藤 麻子

長年日本組織適合性学会の発展と組織適合性研究に多大な寄与をされました 元会長（理事長）であり、学会役員（理事・監事）としても長らくご尽力された猪子英俊先生（ジェノダイブファーマ社社長・東海大学名誉教授）が2022年1月3日にご逝去されました。ここに慎んで、お悔やみ申し上げます。

猪子先生は、1970年京都大学を卒業後、1975年に京都大学理学研究科を修了され、1976年に理学博士の資格を取得されました。1976年から慶應義塾大学医学部分子生物学教室で助手としてカイコの走光性行動の分子遺伝学的研究を行った後、1982年から厚生省の「疾患の宿主要因に関する研究」の研究班においてHLA遺伝子のcDNAクローニングと遺伝子構造解析についての研究を開始されました。1980年代、HLAタイピングは国内外ともに血清学的方法とMLRなどの細胞学的方法が主流でした。一方、海外では1970年後半から、cDNAクローニングによるHLA遺伝子の構造解析の報告が散見されていましたが、国内ではHLA遺伝子の研究を行っていたのは、猪子先生を中心とした慶應義塾大学医学部分子生物学教室のみで、同教室に在籍していた私はHLA遺伝子のcDNAクローンの分離と同定の仕事に参加させていただきました。当時、HLA遺伝子のクローニングとHLA領域の遺伝子構造解析に関する研究は、海外が先行しているので、今更国内で開始しても追いつかないし、無駄が多い、という声も周囲の一部の研究者から聞こえました。しかし、猪子先生は精力的にクローニングとゲノム構造解析の研究を進め、現在知られているほとんど全てのHLA遺伝子のcDNAクローンの分離と同定に成功し、欧米の研究者と肩を並べることができたのみならず、1980年代末までに世界に先駆けてDOAやDQB3遺伝子等の新規HLA遺伝子の同定について報告し、HLA遺伝子研究の先駆者として、大きな成果を数多く挙げられました。

1984年には、東海大学医学部移植学教室に講師として移籍し、1986年東海大学医学研究科より医学博士を授与された後、1988年同教室の助教授に昇格されました。この頃はHLA遺伝子のクローニングとゲノム構造解析の研究の知見を駆使して臓器移植や骨髄移植におけるHLA遺伝子の適合性と予後との関連性、並びに乾癬、T細胞白血病、ナルコレプシー等の各種疾患とHLA遺伝子との関連性に関する研究を進められました。この間1986～1987年には、英国The Imperial Cancer Research Fund (ICRF)のJohn Trowsdale博士の研究室にVisiting Research Fellowとして留学され、HLA遺伝子のcDNAおよびゲノムクローニングとパルスフィールド電気泳動法を用いたHLA領域の構造解析に関する研究を進められました。

1992年、東海大学医学部分子生命科学部門の教授に昇格され、翌年から同大学医学部分子生命科学系・系長を務められました。その後、同大学の医学部長、理事・評議員（2006～2010年）、同大学総合医学研究所所長（2007～2012年）、2013年より同大学名誉教授を務められ、大学内の研究、運営に長年大きく貢献されました。HLA遺伝子の多型検出法の開発については、1980年代に同定されたHLA cDNAクローンやゲノムクローンの断片をプローブとして用いたGenomic hybridizationを開始されました。1980年代後半には、PCR法による増幅後の制限酵素切断パターンによりアレル判定を行うPCR-RFLP法についてクラスII遺伝子を中心に取組み、さらに、タイピングの精度や簡便化の向上を目指して、遺伝子座あるいはアレルグループ特異的プライマーを用いたPCR増幅産物と蛍光標識ビーズに固定したプローブの反応性に基づくPCR-SSOP-Luminex法も開発されました。2000年代からは、次世代シーケンサーを活用しphase ambiguityを排除したSS-SBT法を開発されました。すなわち、猪子先生はHLA-DNAタイピング法の黎明期から現在に至るタイピング法の変遷の歴史の中で、常に世界をリードする先進的なHLAタイピング法の開発に尽力され、数多くの重要な論文発表や特許の取得をなさいました。

1980年代から開始されたHLA遺伝子のクローニングについては、1998年にコスミド、YAC、BACクローンを用いたクラスI全領域1.8 Mbの物理的地図を完成されました。さらに、1999年にはサンガー研究所、ワシントン大学、フレッ

ドハンチンソンがん研究所と共同で3.6 MbのHLA領域の全ゲノム塩基配列決定を完了され、日本におけるヒトゲノムの解読4チームの一つとして、2003年のヒトゲノム全塩基配列決定に大きく貢献されました。その後、ポストゲノムシーケンシングプロジェクトとして、3万個のマイクロサテライトを用いてゲノムワイドな相関解析法を独自に確立され、生活習慣病などの多因子性疾患やベーチェット病、関節リウマチ、尋常性乾癬など数多くの疾患の感受性遺伝子やヒト複合形質の支配遺伝子並びに、移植関連遺伝子、薬剤応答性関連遺伝子、薬剤副作用関連遺伝子の同定に成功されました。

また、MHCの進化や染色体形成過程におけるMHCの役割等についても興味を広げて、HLA領域と他の動物種のMHC領域の比較ゲノム解析に取り組み、チンパンジー、アカゲザル、カニクイザル、ブタ、ラット、ウズラ、ニワトリ、ニジマス、サメ、ナメクジウオ等のゲノム塩基配列決定により、MHCの進化と形成の分子機序、ゲノム倍化の過程の解明に数多くの重要な知見を明らかにされました。さらに、脊椎動物の染色体の形成と進化の過程に重要な役割を担ったと考えられるMHC領域と相同性を示す染色体領域も検出されました。

一方、MHC遺伝子の新たな機能の解明を目指し、脳におけるMHC遺伝子の機能にも着目されていました。実際、マウスの脳にMHCクラスIb遺伝子の一部が発現していることを明らかにされ、この事実は脳内におけるMHC遺伝子の新機能の解明に展開しうることを示されました。

以上述べたように、HLA遺伝子とHLA領域の構造解析から開始された猪子先生のMHC研究は、HLA-DNAタイピング法の開発、組織適合性と移植後との関連性、疾患との相関解析と疾患関連遺伝子の同定、MHC領域の比較ゲノム解析、MHC領域の形成と進化の過程の解明、脳・神経系におけるMHC遺伝子の発現解析、行動や性格等の高次機能とMHC遺伝子との関連性の解析等、極めて幅広い分野に広がっており、常にこれらすべての分野を牽引して、国際的に優れた多くの成果を成し遂げられ、発表された論文数は600を超えています。

2002年には、これまでに培ってきたゲノム解析の実績と知見に基づき、東海大学発のバイオベンチャーとしてジェノダイブファーマ株式会社を設立され、迅速、正確なHLA-DNAタイピング検査やKIRタイピング検査、HLA抗体検査、Liquid Biopsyによる腫瘍の早期診断検査、ウシ白血病ウイルス遺伝子コピー定量とウシMHC遺伝子タイピングの受託検査等を国内外の医療機関や大学・研究所等の研究機関に提供なさいました。

国内外の学会の運営にも長年に渡り、多大な貢献をされました。本学会では、1993年の第7回大会（箱根）と2003年の第12回大会（軽井沢）の大会長、2001年～2005年まで理事長、2014年まで理事を務められました。2003年の第12回大会は、第7回アジア・オセアニア組織適合性学会との合同大会として大会長を務められ、国際組織適合性学会、アジア・オセアニア組織適合性学会のInternational Counselorとしても長年尽力なさいました。

また、後進の研究者の育成にも常に力を注ぎ、研究に意欲を持って猪子先生の元を訪ねた国内外の若い研究者に研究



写真① 1979年慶應義塾大学医学部分子生物学教室（後列左側：猪子先生，前列中央：ガーナからの研究生）



写真② 1984年9th International Histocompatibility Workshop and Conference参加者とミュンヘンのレストラン（左から2番目：猪子先生）



写真③ 1985年 東海大学医学部移植学教室員と大学近くの弘法山にてお花見（右から2番目：猪子先生、右端：辻先生）



写真④ 2016年 第25回日本組織適合性学会大会（札幌）参加者とサッポロビール園（前列中央：猪子先生）

室の扉を閉ざしたことがなく、できる限り研究の機会を提供されました。さらに、HLA 研究者や臨床、検査の現場において、次の時代を担う若手に育成の場を提供するために、関東 HLA 研究会の設立（2016年）に尽力され、初代の代表世話人を務められました。

学会では、会場での発表を聴く以外にロビーでの活動も非常に重要というお考えをお持ちでした。ロビーでは、知り合いの参加者間での情報交換はもちろん重要ですが、面識のない発表者でも発表後に会場からロビーに出られた時を捉えて、質問すると会場では話されなかったことを話して頂けることもあり、貴重な新情報や裏話が得られる場合や、こちらの研究に興味を持っていただいた場合はそこから共同研究が始まる場合もあり、特に若い参加者には学会時のロビーでの活動は重要です、という趣旨のことをよく仰っていました。私も若い頃は猪子先生のこの教えにしたがって学会のロビーで国内外の面識のない何人かの研究者と知り合うことができ、貴重な情報をいただく機会となった場合や、その後の共同研究に繋げることができたことがありました。コロナ禍以来、学会は Web 開催が増え、対面での開催が困難な状況が多い昨今ですが、この猪子先生のお考えは、学会や研究会が良い情報交換の場であり、また若手にとって良い育成の場であることを常に願っておられたことを示していると思います。

HLA の遺伝子研究を始められた慶応大時代から東海大の助教授時代頃まで、猪子先生は、早朝から深夜まで、腰に手ぬぐいを下げた独特のスタイルで連日精力的に実験をなさっていました。「オートクレーブ後の熱い試薬を持つときや実験中の色々な場面でこの腰手ぬぐいは一番便利」とよく仰っていましたが、研究室の他の方達にはこのスタイルは継承されず、このスタイルの猪子先生をご存知の方は、残念ながら今では私の周辺にほとんどいらっしゃいません。ICRF へ留学された猪子先生は、ロンドンを始めヨーロッパ各地の洗練されたファッションの影響を受けられたようで、おしゃれになって帰国され、トレードマークの腰手ぬぐいは消えました。帰国後は、猪子先生の指導を希望される学生や研究者の方々が国内外から続々と集まるようになり、研究室の実験スペースは常に足りない状況でした。猪子先生はこれらの方々の指導を始め、医学部学生の授業、学会活動、研究論文や依頼原稿の執筆等で以前にも増して多忙を極めるようになり、多くの仕事を抜群の集中力で連日精力的に行っておられました。頻繁な電話や来客への対応の後、見事な頭の切り替えで中断していた論文や原稿の執筆を瞬時に再開され、猛スピードで書き進められていた姿は大変印象的でした。

猪子先生の HLA 研究を始めとする科学研究に対する幅広い興味と探求心は、仕事以外の場でも大いに発揮され、興味を持ったことには、何事でも熱心に集中して精力的に楽しむという姿勢を常に貫かれていました。スポーツではゴルフや野球、山登りがお好きだったのは有名な話で、東海大学に移籍された当初、医学部内の各研究室対抗のソフトボール大会があり、猪子先生は移植学教室でチームを結成され、監督と打者として活躍されました。さらにこのチームが準優勝した年には研究室の皆で乾杯し、猪子先生を中心に大変楽しく盛り上がったことを今でも懐かしく思い出します。持ち前の好奇心と行動力から、国内外の学会出張などの際には、学会場での講演や座長等で終始活発に活躍される上に、

少しの空き時間でもじっとして過ごすということはまずなく、連日昼夜、精力的に動き回られるので、同行した時は各地で次々と大変楽しい経験ができましたが、猪子先生の元気さと活動量について行くには相当の体力が要求されました。

音楽では、時代により様々なレパートリーでカラオケを楽しまれた他、バイオリンを5歳から始められ、慶応大時代には、当時お住まいの町田市の町田フィルハーモニー交響楽団の第1バイオリンを担当されていたという腕前で、「昔はプロの道に進もうと思ったこともあった」と、お聞きしたことがあり、その多才な能力に感服するとともに、演奏をお聞きする機会がなかったことはとても残念です。

このように、猪子先生の楽しい思い出は尽きませんが、まとまりのない追悼の文章を書いているとちょっとお茶目に笑いながら「気合が入っていない文章じゃない？ それより、しっかり気合を入れて良い論文を早く書いたら！」という先生からの叱咤激励の声がどこからか聞こえてきそうですので、この辺りで筆をおきます。

猪子先生、長い間大変お世話になりました。心より感謝申し上げます。

「猪子英俊先生を偲んで」

信州大学医学部第二内科特任教授
太田 正穂

2022年3が日の明けた1月4日、携帯に思いもよらない悲報が届いた。30年来の友人である猪子先生の訃報である。2020年1月に松本でお会いして以来2年間コロナ禍で、お会い出来なかったことが心残りではない。先生は忙しい時間をやり繰りして信州を訪れ、冬はスキー、春夏秋はゴルフ等で、私達と楽しいひとときを分かち合っていたが、これからはそれが叶わなくなると思うとひととき寂しさと悲しさがこみ上げて来ます。

眼をつむれば、長年の先生との懐かしい思い出、ハプニングが数知れず浮かび上がってきます。先生との最初の出会いは、1987年プリンストン・ニューヨークで開催された10th IHWCでした。当時HLAタイピングは血清学的検査が主流であったが、先生はSouthern blottingを用いたHLA-DNAタイピング法開発の先端を走っていました。この学会では、1985年に開発されたPCR法を用いたHLA-DNAタイピングの原型が紹介されました。この方法は、増幅された多型HLAエクソンをアレル特異的オリゴヌクレチドでハイブリダイゼーション後、多型配列モチーフを判定して遺伝子型を決定する方法（PCR-SSO）でした。帰国後先生と私達は、早速SSO法とは異なる独自のタイピング法（PCR-RFLP）の開発を試み1991年にその成果を報告しました。現在の様な通信環境が整っていなかった時に、ファックスや電話で情報をやりとりして成し遂げた苦勞がいまでも鮮明に思い出されます。それから今日まで、先生のお陰で幾多の業績を残させて頂いた事に感謝しております。

顕著な多型性を示すHLA遺伝子は、多くの疾患と相関を示す疾患感受性遺伝子として知られておりました。先生は多因子性遺伝性疾患の、HLA以外の疾患感受性遺伝子検索にマイクロサテライトを用いた方法の開発を試みました。当時マイクロサテライトは、法医学で個人識別に用いるマーカーとして脚光を浴びておりましたが、使用されていたのは特定の遺伝子に局在する限られた数でした。先生は持ち前のパワーとアイデアでゲノム規模にわたるマイクロサテライトを検索し、27,000種以上のマイクロサテライトでゲノムワイド関連解析を行いました。先見の明に長けた先生は、次世代シーケンサーを用いた超高解像度DNAタイピング（SS-SBT）法の開発をいち早く行い実用化させました。勿論猪子先生はHLA-DNAタイピングだけではなく、HLA遺伝子のcDNAクローニング、HLAゲノム全領域3.6 Mbの完全塩基配列、HLA多型の機能的解析、HLA多型と疾患の相関の分子基盤の解明など、多くの業績を世界に発信し、HLA学に多大な貢献をなされてきた世界的なリーダーの一人でありました。これまで私を共同研究者として多くの研究課題に加担させて頂いたことに改めて感謝する次第です。

先生との思い出は語りつくせない程あります。毎年開かれる海外の学会（ASHI, EFI）、研究会、ストラスブール大学 Seiamak Bahram 教授との9年間におよぶ日仏共同研究事業への参加に、お誘いして頂き同行したことがつい最



写真1 10th IHWC (1987年, Princeton)
左より：太田、猪子先生、右端：大谷先生



写真2 Prof. Seiamak Bahram 研究室にて (1999年, Strasbourg)
左より猪子先生, Bahram 先生, 太田



写真3 ゴルフ場にて (2013年, 信州)
右より鈴木先生, 椎名先生, 猪子先生, 太田



写真4 Roche Tower 屋上にて (2016年, Basel)
猪子先生, 太田

近の出来事の様です。先生はロンドンの英国がん研究所 (Cancer Reserch UK, ICRF) に留学されていたことから、ヨーロッパではレンタカーを借りることが多く、さまざまな目的地まで得意げに運転され、私はナビゲーターとして助手席で先生が用意してあった地図をひたすら眺めていたことが、楽しかったひと時として懐かしく思い出されます。あらゆる面において先生の行動力に感服されましたが、今となっては笑い話となるハプニングも多かったです。その一つに2016年にStrasbourgを訪問している時、かつて猪子先生の研究室に来ていた日本人研究員がバーゼルのロッシュ本社とノバルティス本社に出向しているので、会いに行こうと誘われ、日帰りでバーゼルに行った帰りに起きたハプニングがあります。バーゼル駅で発車をまっていたのですが、突然先生はコーラを飲みたいと言い、ベンディン

グーマシンを探しに電車から降りてしまいました。その直後、私一人が電車に残され、電車はストラスブールに向かって発車してしまいました。時は21時過ぎだったと思います。発車後、後部席にいた2人の女性に、あなたの友人が電車から降りてしまったのだが、どうしたのですか、大丈夫ですかと言われ、ハット気付いたのです。先生は私に切符・パスポート・携帯電話が入ったハンドバッグを預けて降りてしまったのです。しかも、電車はストラスブールへの直行便としては最終便でした。私は大変焦り途方に暮れていましたが、さすが先生です、持ち前の機転と行動力でその夜1時頃ホテルに戻ってきておりました。

猪子先生とは「学」よりはむしろ「遊」で密につながっていたのではと感じるもので、より一層「唯一無二の友」を失った寂しさが募ります。2020年1月末「信州大」にSeiamakと来て頂いた後も、何度か信州でゴルフをする計画がありましたが、コロナ禍でキャンセルされてしまったのが誠に残念です。お亡くなりになるひと月前LINEで送った北アルプスの山々の写真を嬉しく眺め、春には信州でお会いしたいと返事を頂いたのが最後でした。

猪子先生、日本組織適合性学会と多くの研究者の育成に御尽力いただきましてありがとうございました。

長年のご厚誼に感謝し、謹んでご冥福をお祈りします。

花とおじさん —猪子 英俊 先生 追悼写真—

長崎大学熱帯医学研究所 原虫学分野
成瀬 妙子

私が東海大学医学部の猪子ラボを訪れたきっかけは、もちろん HLA である。当時兵庫県赤十字血液センターで HLA タイピングに従事していた私は、上司である能勢義介先生のもとで HLA-DP 抗原遺伝子の DNA タイピングに着手していた。当時は DP 抗原に関する情報がほぼ無いと言ってもよい状況で、次々に現れる新規アレルについては同定の仕様もないほどだった。そこで能勢先生が猪子先生に相談すると、「うちでクローニング&シーケンスをやればいいんじゃないの？」ということで、度々神奈川県までお邪魔していたのであるが、その後ミイラ取りがミイラになった。HLA に取りつかれたまま、私は今日に至る。

そのような訳で猪子教室での日々には多くの思い出があるが、今日は私が在籍した 1994～2004 年の写真で猪子先生を追悼したい。

第 12 回 国際組織適合性ワークショップ（フランス）（1996 年）



写真 1 パリからサンマロまでの 500 キロの道のりを、レンタカーで行こう！という猪子先生の提案で、太田正穂先生と筆者の 3 名で各地を回った。シャンポール城近くのレストランにて休憩中。



写真2 サンマロのシーフードレストランで、HLA 仲間と牡蛎とロブスターを頂く。酔っぱらって活ロブスターの水槽に“ご飯”と称してパンくずを与えた猪子先生は、店員に注意されていた。

第7回日本組織適合性学会大会（箱根・湯本富士屋ホテル）（1998年）

本大会は猪子先生が大会長を務められ、熱望されていた箱根での開催となった。



写真3 特別講演お越し下さった故大野 乾先生（前列左2番目）、根井正利先生（同右2番目）との記念撮影。



写真4 筆者は幹事を拝命したものの、観光温泉ホテルでの開催にはいろいろな障壁があり、あれこれ手探りであった。打ち上げでは教室員の皆様からの心のこもった表彰状を、猪子先生より頂いた。

長野オリンピックドーピングコントロールチーム参加（1998年）



写真5 ほとんどがアルペンスキー競技に配属だったが、なぜか猪子先生はクロスカントリー競技担当になり、宿舎も離れていた。が、夜には毎晩集まってにぎやかに。ある夜の白馬にて。

インド組織適合性学会大会（ISHI）（デリー）（2001年）



写真6 以前から交流のあるインドの Narinder K Mehra 先生主催の第1回 ISHI ミーティングにお招きいただいた。



写真7 All India Institute of Medical Sciences 所長の Narinder K Mehra 先生（右2番目）のオフィスで。

第7回アジア・オセアニア組織適合性ワークショップ（7th AOH）（2003年）

軽井沢プリンスホテルにて開催された本大会で猪子先生は大会長を務められた。筆者はまたも幹事を拝命、準備に3年間を費やした。

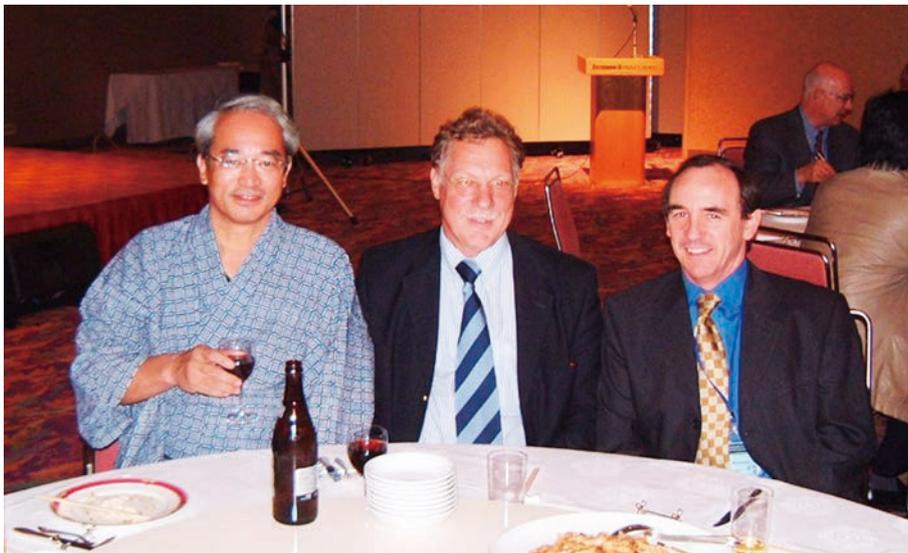


写真8 懇親会で。Mercel Tiranus 先生、オーストラリアの James McCluskey 先生と。猪子先生の浴衣はホテル寝まきではなく、自前である。



写真9 京都人である猪子先生のたつての希望で、懇親会ではNIPPONキモノカルチャー普及?のため浴衣&盆ダンス。曲もまたご本人の強い希望でなぜか炭坑節。歌：木村 彰方 先生（福岡人）、筆者（神戸人）。

番外編

猪子先生はヤキニク大好き、野菜大嫌いによく肉食獣とも言われていたが、本写真はパリ郊外の高速パーキングのカフェでなんと野菜を食べているという貴重な写真である。「フランスの野菜は素朴な味だから好き」とご本人がその理由を述べられていたことが印象的であった。



写真10 パリ的高速道路バイキングレストランにて（1996年）。お皿には自ら盛った生野菜が。

他にも猪子先生の好きなものとして有名なものはゴルフ、カラオケ、赤ワイン、クラブ活動等であるが、あまり知られていないのは「花好き」であること。特に赤いポピーは大好きだそうで、パリからの移動中にポピーの花を見つけると駆け寄って、「ねえ、写真撮って!」と言ってポーズをされ、「これは、花とおじさん」とタイトルまでお付けになった。その後長く机にも飾っておられた。それがこの写真である。

私は、在籍中の猪子先生からの言葉で今でも実践していることが2つある。1つは、旧姓使用である。結婚することを報告に行ったとき、すでに英語の論文業績が20ほどあったので、「日本は名字が変わってしまうと研究者としては不利になるから、論文を含めて名字は変えない方がいいよ」と旧姓使用を勧められた。当時はまだ旧姓使用が浸透してい



写真 11 花とおじさん

なかった時期であるが、私はこの時から旧姓使用を選択して現在に至っている。猪子ラボでは、在職中 60 余りの英雑誌論文に筆頭、共著としてかかわることができ、感謝申し上げる次第である。もう一つの言葉は、「人間、良いことも悪いことも、やったことは全て自分に還ってくる」である。この言葉は事ある毎に心で繰り返し唱えて過ごしている。猪子先生のご冥福を心よりお祈り致します。