

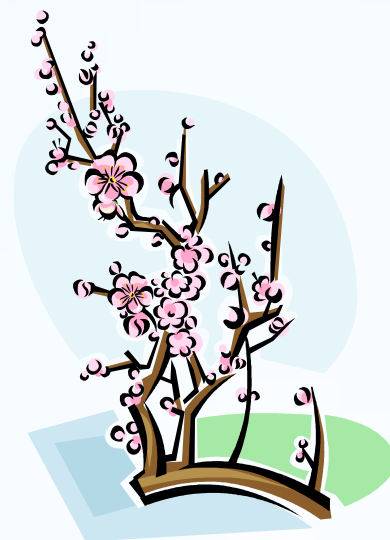
【発行元】東北大学 血液・免疫病学分野（東北大学病院 血液免疫科）

Address: 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 Tel: 022-717-7165 / Fax: 022-717-7497

Homepage: <http://www.rh.med.tohoku.ac.jp/>

【本号の内容】

1. 巻頭言
2. 当科関連行事予定
3. 学位報告
4. 受賞報告
5. 医局行事報告
6. 学術集会 発表予定演題
7. 業績紹介



1. 巻頭言

今回は、昨年末から本年にかけてのイベント特集です。研修医向け秋保セミナー、どんと祭、血免新年会とイベントが続きましたが、いずれも盛況に終わりました。これらのイベントは医局の activity の表れの一つであり、学術、臨床的な activity 同様に重要であると考えています。もちろん、イベント情報だけではなく、本年度の学位論文、受賞の記事も掲載しておりますので、学術的な activity につきましてもご安心いただければと思います。

前号で御紹介申し上げましたように、来年7月には日本検査血液学会、9月には日本鉄バイオサイエンス学会を仙台にて開催予定で、さらに8月には医局が新しく建設中の6号館に引っ越しの予定です。また、4月にはまた複数の先生方が新しい仲間として入局予定で、あわただしくもにぎやかな年になりそうです。粒ぞろいのスタッフとともにたくさんの成果をご報告できるように今年も頑張っていきたいと思っております。

先生方にとって良い年でありますよう心より祈念申し上げます。（張替 秀郎）

2. 当科関連行事予定

- 2014年2月19日(日) 第117回日本血液学会東北地方会
会長：張替 秀郎
於：仙台市情報産業プラザ「アエル」6F セミナールーム
- 2014年6月(日時・場所未定) 一研症例検討会
- 2014年7月20日(日)・21日(月)
第15回日本検査血液学会学術集会
会長：張替 秀郎 於：仙台国際センター
学会ホームページ：<http://www.c-linkage.co.jp/jslh2014/>
- 2014年9月6日(土)・7日(日)
第38回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会
会長：張替 秀郎 於：仙台国際センター
学会ホームページ：<http://jbis.sub.jp/fe/02-61/166.html>



3. 学位報告

(1) 井上 あい 先生

テーマ「赤血球分化における転写共役因子 LIM-only protein 2 (LMO2) の機能解析」

私は「赤血球分化における転写共役因子 LIM-only protein 2 (LMO2) の機能解析」というテーマで藤原亨先生のご指導のもと研究をさせていただきました。

造血には様々な因子が関与しますが、特に転写因子は時期特異的および細胞系列特異的に発現し血球系列の決定に寄与します。赤血球分化に必須である転写因子 GATA1 は、GATA-SCL/TAL1 複合体を形成し遺伝子発現制御を行います。その制御には複合体を形成する転写共役因子も重要な役割を担っており、私はこの複合体のアダプター蛋白である Lim-only protein 2 (LMO2) に着目しました。Lmo2 欠損マウスは胎生致死であることから、LMO2 は造血幹細胞や赤血球分化に必須であることが示唆されていましたが、ヒトの赤血球分化における LMO2 の機能の詳細は不明であり、本研究ではヒトの赤血球分化における LMO2 の機能を解析しました。

まず、K562 細胞を用いて siRNA による LMO2 ノックダウン後、ヘミン添加による赤血球分化誘導を行った結果、ベンジジン陽性細胞数は低下し、 β -globin (HBB) , α -globin



(HBA) γ -globin (HGB)遺伝子の有意な発現低下を認め、LMO2 が赤血球分化を促進する方向に働く可能性が示唆されました。次に、K562 細胞の LMO2 を siRNA でノックダウンし cDNA マイクロアレイ解析を行い LMO2 制御下の遺伝子発現プロファイルを検討しました。LMO2 の発現低下により、発現が上昇した遺伝子は 177 遺伝子、発現が低下した遺伝子は 78 遺伝子であり、発現が低下した遺伝子の中には赤血球関連遺伝子である HBB, SLC4A1 が含まれていました。また、cDNA マイクロアレイの結果と K562 細胞における GATA1 抗体を用いた ChIP sequence の結果を比較したところ、LMO2 低下により発現が上昇した遺伝子では 26.4 %、発現が低下した遺伝子では 23.1 %が GATA1 により直接制御されている可能性が示唆されました。GATA-SCL/TAL1 複合体の構成因子である GATA1, SCL/TAL1, LDB1 の発現は LMO2 の発現低下に影響されず、GATA1, SCL/TAL1, LDB1 のクロマチンへの結合が低下しており、LMO2 は GATA-SCL/TAL1 複合体の構成因子をクロマチンへ集め結合させることで GATA1 の標的である赤血球関連遺伝子の制御に寄与していると考えられました。最後にヒトの赤血球分化により近い細胞で解析を行うため、ヒト CD34 陽性細胞由来の赤芽球を用いて shRNA によるノックダウンを行ったところ、K562 細胞の結果と同様に GATA1 の発現量は維持されたまま、GATA1 標的遺伝子である HBB, HBA, SLC4A1 の発現は抑制されました。

以上より、LMO2 は GATA-SCL/TAL1 複合体の構成因子のクロマチンへ上での安定化に寄与しヒト赤血球分化に重要な役割を果たしていると考えられました。

大学院入学後、研究に行き詰まり休学し震災直後に石巻に派遣になるなど、血液免疫科の先生方には大変ご迷惑をおかけしました。今回、もう一度研究する機会を与えてくださった張替教授、また直接ご指導いただいた藤原先生に深く感謝申し上げます。

【発表論文】

1. Inoue A, et al. Elucidation of the role of LMO2 in human erythroid cells. *Exp Hematol*. 2013;41:1062-76.

(2) 市川 聡 先生

テーマ「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の新たな臨床病理学的表現型の探求」

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は最も多い非ホジキンリンパ腫の組織型ですが、その臨床病理学的特徴は一樣とは言えず、特異な特徴をもつ DLBCL の亜型の報告が相次ぐとともに、疾患分類は年々変遷し続けております。臨床的には特に予後不良の亜群の存在が問題となっており、必ずしも均一な疾患単位ではない DLBCL に対して一樣に R-CHOP 療法を標準療法とすることへの問題点が指摘されてきております。これらの問題を解決していくためには DLBCL の層別化が必要であり、そのアプローチとして臨床的特徴による層別化と病理学的・分子生物学的因子による層別化が考えられますが、本研究では、前者のアプローチとして副腎原発 DLBCL の病態的特性の解析、および後者のアプローチとして、B 細胞分化に関わる重要な転写因子である BACH2 の DLBCL における予後因子としての有用性を検討しました。

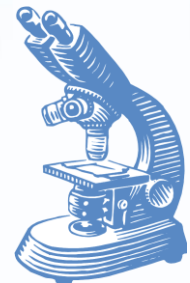
副腎原発 DLBCL は極めてまれな疾患で、予後不良性などが一部で報告されているものの、その臨床病理学的特徴は明らかになっていないとは言えません。今回 2008 年から 2011 年に診断された副腎原発 DLBCL 7 例の臨床病理学的特徴の解析を試みたところ、中枢神経(CNS)予防と rituximab 併用化学療法を完遂した症例は全て無再発生存しており、この治療戦略が副腎原発 DLBCL に対して有効である可能性を示していると考えられました。

DLBCL において高頻度に異常が見られる BCL6 遺伝子は、PRDM1 遺伝子を抑制して、B 細胞形質の維持に重要であり、リンパ腫において BCL6 の発現亢進は B 細胞の分化成熟停止とともに細胞の生存に寄与すると考えられています。B 細胞特異的転写因子である BACH2 も、PRDM1 遺伝子を抑制することで形質細胞への分化を抑制することが知られていますが、リンパ腫におけるその発現の意義は定かたっておりません。そこで今回、*de novo* DLBCL 94 例に対して BACH2 の免疫染色を行い、症例の臨床病理学的特徴、予後との関係を解析しました。総じて、BACH2 高発現群は予後不良となる傾向が示され、DLBCL における BACH2 発現は有用な予後予測因子となり得ることが示唆されました。

今回の研究にあたって、症例の臨床情報の解析等について関連病院の先生方に多大な御協力御支援を賜りました。この場をお借りして厚く御礼を申し上げますとともに、今後ともご指導ご鞭撻の程、何卒宜しく願い申し上げます。

【発表論文】

1. Ichikawa S, et al. Association between BACH2 expression and clinical prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Science*. (In press)
2. Ichikawa S, et al. Clinicopathological analysis of primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma: effectiveness of rituximab-containing chemotherapy including central nervous system prophylaxis. *Exp Hematol Oncol*. 2013; 2: 19.

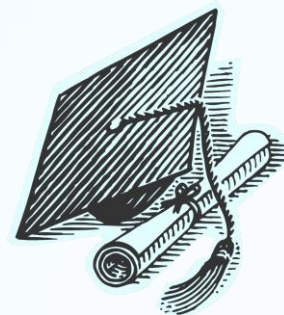


(3) 鎌田 真弓 先生

テーマ「転写調節因子 GATA2 による間葉系幹細胞の分化制御」

この度、「転写調節因子 GATA2 による間葉系幹細胞の分化制御」という題名で学位を提出させて頂きました。造血を支持する骨髄微小環境は骨髄間質細胞、脂肪細胞、骨芽細胞などにより構成されていますが、これらの細胞の多くは骨髄間葉系幹細胞 (BM-MSC) から分化した細胞です。骨髄微小環境の機能や形成機序を理解するためにはこの MSC の分化制御機構を明らかにすることが重要であると考えられますが、BM-MSC から脂肪細胞、骨芽細胞への分化の分化制御機構は十分に解明されてはいません。一方、造血幹細胞(HSC)の維持と増殖に必須の転写因子である GATA2 は脂肪前駆細胞にも発現していることが報告されており、GATA2 は

HSC だけではなく、MSC においてもその維持や分化に機能している可能性が考えられました。今回、BM-MSC の分化における GATA2 の役割を明らかにすることを研究課題として実験を行ってきました。この研究で GATA2 はヒト BM-MSC の脂肪細胞分化において抑制的に働く事がわかりました。また、BM-MSC の GATA2 発現抑制による骨髄支持能の変化を検討するために、CD34 陽性臍帯血単核球を GATA2 の発現を抑制した BM-MSC と共培養し、フローサイトメトリーとコロニーアッセイにて造血幹細胞/前駆細胞の数を評価したところ、対照細胞と比較して GATA2 の発現を抑制した BM-MSC と共培養した臍帯血単核球では HSC 分画の低下や造血コロニー形成能の低下が認められました。以上より、GATA2 は BM-MSC の分化を制御し、骨髄微小環境の形成や機能の維持に重要な役割をはたしている可能性が示唆されました。今後、BM-MSC における GATA2 の発現調節因子の同定を含めて GATA2 の発現制御機構を明らかにすることにより造血のマスター因子が同定され、骨髄不全症の根本治療につながればと思います。研究の機会を頂き、ご指導頂きました張替先生、藤原先生、沖津先生、そして支えて頂きましたすべての皆様に心から深謝申し上げます。



4. 受賞報告

(1) 藤原 亨 先生 | 第 42 回かなえ医薬振興財団助成金 |

この度、第 42 回かなえ医薬振興財団助成金を受賞いたしました。過去には北里大学の高橋伸一郎教授をはじめ、多くの諸先生方が受賞されている歴史ある助成金であり、大変光栄に思います。ご指導・ご推薦を賜りました張替秀郎教授、また研究活動におきまして様々なサポートを頂いております血液免疫科の皆様にご感謝申し上げます。

今回採択されたテーマは、以前より当科で精力的に取り組んでおります「再生不良性貧血の病態解明と新規治療法の開発」に関する内容です。再生不良性貧血患者におきましては、造血幹細胞と間葉系幹細胞の両者において転写因子 GATA-2 の発現低下を認め、これが病態の形成に深く関わりうると考えられております。今後は、GATA-2 発現低下が引き起こされる機序の解明から、さらに新たな分子標的薬の開発を目指しております。当科のスタッフ及び大学院生とともに本課題を推進し、臨床の現場に役立てるような研究成果をご報告できるように努力してまいります。



(2) 中村 恭平 先生 | 東北医学会奨学賞 |

このたび、東北医学会奨学賞をいただき、大変光栄に思います。対象となった研究において、NK細胞・がん細胞間の免疫シナプス形成におけるダイナミックな細胞間膜分子の移動が、NK細胞死を媒介することを明らかにしました^{1,2}。また有難いことに河北新報、毎日新聞、科学新聞、Nature Japan News に研究内容を紹介する記事が掲載されました。



今回の研究のご指導を賜った加齢医学研究所生体防御学分野の小笠原教授とスタッフの方、ご助言をいただいた血液・免疫科の皆さま、そして本賞に推薦してくださいました張替教授に深く感謝いたします。大学院生活も残り半年ですが、たくさんの失敗を経験できる環境で学べることに感謝しています。本気の失敗には価値があることを信じて、これらも研究に励んでいきたいと思っております。

【受賞論文】

1. Nakamura K, et al. Fratricide of natural killer cells dressed with tumor-derived NKG2D ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110: 9421-26.
2. Nakamura K, et al. NK-cell fratricide: Dynamic crosstalk between NK and cancer cells. *Oncolmmunology*. 2013; e26529.

【学会発表・受賞】

1. Natural Killer Cell Death Mediated By NKG2D-Trogocytosis.
(55th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting)
55th ASH Abstract Achievement Awards (Selected for 2014 Highlight of ASH in Asia)

(3) 小林 匡洋 先生 | 18th EHA Congress travel award |

この度、ストックホルムで開催されました第18回ヨーロッパ血液学会(EHA)のEHA Travel award に選ばれ、EHAで研究発表の機会をいただきました。EHA Travel awardは、日本血液学会のEHA参加支援事業で、年5件の採択があり、前々回は血液免疫学分野の藤原亨先生が受賞されております。今回は、鉄欠乏時にヘム結合転写因子 Bach1 が遺伝子発現を変化させヘムとグロビンの均衡を保つこと、Bach1 がオートファジーに関連する可能性がある



こと、Bach1 がヘプシジンの発現を制御することなどを発表しました。他の発表では、鉄過剰マウス、ヘプシジン遺伝子発現、転写因子 NF-E2 などについての、私の研究に関わる興味深い報告もありました。振り返りますと、張替教授のご紹介で、五十嵐和彦教授の生物化学分野で研究をさせていただきましたことが始まりでした。五十嵐教授の研究の積み重ねと、張替教授、藤原亨先生の導きによる受賞であると思っております。大勢の聴衆を前にした会場で発表の機会をいただき、東北大学が世界に注目される一歩となればうれしく思います。最近の学生を見ますと非常にレベルが高く、今後も後輩の皆様から国際学会での発表が続くことと期待しております。ご指導をいただいた張替教授、藤原先生に厚くお礼申し上げますとともに、ご指導やご助言をいただいた血液・免疫学分野の諸先生方にもお礼申し上げます。

5. 医局行事報告

(1) 血液免疫病学セミナー (2013年11月9日～10日)

今年度も秋保ホテルニュー水戸屋にて第8回血液免疫病セミナーを開催し、研修医23名、医学生7名を含む計69名の方々にご参加頂きました。

最初は石井先生より「最新のSLE治療」と題して、現在のSLE治療の現状と問題点（関節リウマチに比べてSLE治療がいかに進歩していないか）、今後の治療の展開、当科で行うボルテゾミブ療法について話しました。続いて血液チームによる「血液ビジュアルクイズ」では簡単な現病歴、血球の写真から診断名を答えてもらうというもので、アンサーパッドを用いて解答してもらいましたが少ない情報ながらも皆の正答率の高さに驚きました。次に大西先生から「造血幹細胞移植の可能性」と題した講義で、血液疾患に対する治療を毛利元就の「三本の矢」に例え、その一本である造血幹細胞移植のイメージとその実際を、また、造血幹細胞移植が驚くべき効果をもたらした3例についても紹介してもらいました。中村先生には「膠原病患者の診かた・考え方」と題して、難しいと思われがちな膠原病の診療を系統立ててアプローチしていく方法についてわかりやすく解説してもらいました。



続いての研究紹介では、藤原亨先生より血液グループで取り組んでいる GATA-1 による赤血球分化における転写制御ネットワークと、再生不良性貧血と MonoMAC 症候群における GATA-2 異常の役割について、藤井より免疫グループで取り組んでいる抗血管内皮細胞抗体の対応抗原の同定、SLE における形質芽細胞を標的とした治療法の開発について紹介しました。恒例の症例検討では市川先生による DIC と硬膜下血腫を合併した APL、治療に苦慮した ITP の 2 例を、渡部先生からは不可解な血小板数変動を伴ったクリオグロブリン血症、シェーグレン症候群の提示を行いました。かなり示唆に富むこれらの症例を、その時何を考えたかなど盛り込みながら臨場感あふれる内容でした。



Evening seminar では愛媛大学名誉教授・東北大学客員教授の能勢真人先生に「膠原病の魅力」と題して御自身の研究の道筋を話ししていただきました。能勢先生の恩師である京極万久先生(元東北大学第一病理教授)は常に研究に対して「何でや?」と問う姿勢を持ち、能勢先生自身も「疾患の起こる必然性」を追究してきました。多様な病変をきたすループスモデル動物である MRL/lpr と出会い、その多用性の源はゲノムにあることを長年追究し徐々に明らかにしていったプロセスを興味深く語っていただきました。進化における生存のために形成されたゲノム多型がその組み合わせにより膠原病を発症とすることになるという「膠原病発症の必然性」の結論は生命の本質に迫るものであると思います。



その後の宴会では恒例の皆さんの自己紹介プロフィールを紹介しながらの人名ビンゴゲームを行い 1 位のタラバ蟹セットをはじめとする数々の豪華賞品が贈呈されました。二次会にも多くの医局員，研修医の先生方に参加していただき夜半まで懇親が行なわれました。今年の血液免疫病セミナーも充実した内容で無事終えることが出来ました。

来年も楽しく実り多いセミナーを準備いたしますので，奮ってご参加頂ければ幸いです。（藤井 博司）

(2) どんと祭 （2014 年 1 月 14 日）

今年のどんと祭，裸参りに参加した新入局員の先生方の感想です。

- 今回初めて当科恒例のどんと祭裸参りに参加させて頂きました。当初はとても無理ではないかと思いましたが当日は天候もよく風も穏やかで参道の声援とホカロンもあり何とか無事完遂することができました。また機会があれば参加させて頂きたいと思います。
（加藤 浩貴）
- 2 年前に続いて 2 回目の参拝になりました。今年は降雪がなく，風も穏やかで，裸で臨む我々にとってはありがたい天候でした。今年一年よい年であるようにお祈りし，無事に帰還しました。来年の参加については…検討しておきます。（長谷川 慎）
- どんと祭は毎年小正月に行われる仙台で馴染み深い行事です。正月送りの行事で，一年の無病息災・家内安全を祈願し行われます。恒例の白鉢巻き・白さらしを巻き，口には神に息を吹きかけないように，私語厳禁のためなど由来はいくつもあります。「含み紙」を咥え，八幡宮へ向かいます。今年は風がそれほど強くなく，なんとか耐えられる寒さでした。患者さんの一日も早い退院できるよう無事に祈願して参りました。（大橋 圭一）
- 密かに楽しみにしていたどんと祭に参加させて頂きました。寒い中，厳かな雰囲気新年を迎えることが出来，良い 1 年のスタートを切ることが出来ました。（近藤 愛子）



(3) 医局新年会 (2014年1月25日)

本年も勝山館にて血液免疫科年次報告会新年会が開催され、例年より厳しい寒さの中48名の先生方に参加して頂きました。医局行事報告、人事異動、新入局員の紹介、今年度医学博士を取得した井上あい先生、取得予定の市川聡先生、鎌田真弓先生らによる学位取得報告、藤井先生による免疫グループ基礎研究紹介の後、大西先生による当科における造血幹細胞移植の報告がありました。



平成元年に当科で造血幹細胞移植開始後、昨年末まで315例の移植がなされ、症例の積み重ねと体制の整備により年々移植の質、量ともに向上してきていることが示されました。最後は張替先生による平成25年度の業績総括が報告されました。まだまだ若輩者の多い教室ですが、OBの先生方の御支援のもと成果を上げつつあります。続いての新年会では遠方よりお越しいただいた柴田昭先生、三浦亮先生をはじめとする御来賓の先生方より近況報告、一研創生期のお話をさせていただき盛会のうちに終えることができました。今年も血液免疫科とOBの先生方のますますの御発展と御健勝を祈念いたします。(藤井 博司)

6. 学術集会 発表予定演題

近日開催される学術集会にて当科から発表する予定の演題を紹介いたします。

(1) 第36回日本造血細胞移植学会学術集会

(2014年3月7日～9日・沖縄)

- 非寛解期血液悪性疾患に対する臍帯血移植の成績：単一施設50例の後方視的検討
(長谷川 慎／口演)
- 同種造血幹細胞移植におけるポリコナゾール血中濃度測定とその有用性についての後方視的検討
(加藤 浩貴／口演)
- T細胞性急性リンパ性白血病/リンパ芽球性リンパ腫に対する造血幹細胞移植13例の後方視的解析
(近藤 愛子／口演)

- マントル細胞リンパ腫に対し自己末梢血幹細胞移植後に成人 T 細胞性白血病/リンパ腫を発症した HTLV-1 キャリアの一例 (大橋 圭一/ポスター)
- 成人再生不良性貧血の生着不全に対する 2 回目同種造血幹細胞移植の検討 ー日本造血細胞移植学会 成人再生不良性貧血 Working Groupー (大西 康/口演)

(2) 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会

(2014 年 4 月 24 日～26 日・東京)

- 日本人 SLE 患者における大腿骨頭壊死の検討 (渡部 龍)
- 骨からみた関節リウマチの基礎と臨床 (石井 智徳/ランチョンセミナー)
- 膠原病に合併する臓器障害の最新治療 -meet the expert- 難治性 SLE (石井 智徳/イブニングセミナー)
- MRI で筋膜炎を呈した重症多発性筋炎の一例 (藤田 洋子)
- アミロイドーシス 2 症例における非侵襲的 BF-227-PET によるアミロイド計測の試み (城田 祐子)

7. 業績紹介

2013 年 10 月～2014 年 1 月に当教室および共同研究教室より報告された論文を紹介いたします。

- Nakamura K, Nakayama M, Kawano M, Ishii T, Harigae H, Ogasawara K.
NK-cell fratricide: Dynamic crosstalk between NK and cancer cells.
Oncoimmunology. 2013 Nov 1;2(11):e26529. Epub 2013 Oct 10.
- Ichikawa S, Fukuhara N, Katsushima H, Takahashi T, Yamamoto J, Yokoyama H, Sasaki O, Fukuhara O, Nomura J, Ishizawa K, Ichinohasama R, Muto A, Igarashi K, Harigae H.
Association between BACH2 expression and clinical prognosis in diffuse large B-cell lymphoma.
Cancer Sci. 2014 Jan 23. doi: 10.1111/cas.12361. [Epub ahead of print]
- Nakajima S, Ohguchi H, Fujiwara T, Onishi Y, Kamata M, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Harigae H.
Induction of thymic stromal lymphopoietin in mesenchymal stem cells by interaction with myeloma

cells.

Leuk Lymphoma. 2014 Jan 10. [Epub ahead of print]

- Kato H, Onishi Y, Nakajima S, Okitsu Y, Fukuhara N, Fujiwara T, Yamada-Fujiwara M, Kameoka J, Ishizawa K, Harigae H.

Significant improvement of Takayasu arteritis after cord blood transplantation in a patient with myelodysplastic syndrome.

Bone Marrow Transplant. 2013 Dec 9. doi: 10.1038/bmt.2013.198. [Epub ahead of print]

- Watanabe R, Hirabayashi Y, Okuno H, Ishii T, Harigae H.

Dramatic radiographic repair by tocilizumab in a very elderly patient with rheumatoid arthritis.

Mod Rheumatol. 2013 Oct 21. [Epub ahead of print] No abstract available.

- Fujiwara T, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H.

Expression profiling of ETO2-regulated miRNAs in erythroid cells: Possible influence on miRNA abundance.

FEBS Open Bio. 2013 Oct 11;3:428-32. doi: 10.1016/j.fob.2013.10.004. eCollection 2013.

- Shirai T, Fujii H, Ono M, Watanabe R, Shirota Y, Saito S, Ishii T, Nose M, Harigae H.

A novel autoantibody against ephrin type B receptor 2 in acute necrotizing encephalopathy.

J Neuroinflammation. 2013 Oct 18;10:128. doi: 10.1186/1742-2094-10-128.

