



Tohoku Univ.
Dept. Hematology
and Rheumatology

血液免疫科 ニュースレター

Vol. 18
(2016年2月)

【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/>

巻頭言

年が明けあつという間に2月になりました。ここにきて急に雪・寒さが本格的になり本来の冬が来たようです。皆さま、お変わりなくお過ごしでしょうか？今更の感もありますが、今年もどうぞよろしく願い申し上げます。

さて、今年も大きなイベントが待っています。3月には新内科専門医のプログラム申請、4月には東北医科薬科大学の開学、診療報酬改定が予定されています。当科としても移植拠点病院事業が実質的な2年目に入り、成果が求められることでしょうか。新しい医師主導治験も始まります。もちろん、当科の使命である先進医療、臨床・基礎研究もより一層進めていかなければなりません。「東北大学」の臨床講座として求められる実績と領域はますます高く、そして広くなっていくことと思えます。

諸先輩が第二内科第一研究室として築き上げた貴重な歴史があるとはいえ、東北大学血液免疫病学分野という講座の歴史は、東北大学の他の臨床講座もしくは他のリーディング大学の血液学・免疫学講座と比して、まだまだ浅いことは否めません。講座として独立しそのプレゼン

スは確立しましたが、東北大学というブランドに手助けされた発展でもあり、本当の国力はまだです。今後、名実ともに当科が日本のリーディング講座となって期待に応えていくにはどうすればよいか、それは良い意味でリアリストである必要があると思えます。東北大学血液・免疫病学分野が果たすべき役割(地域)とその目指すところ(世界)を明確にし、そのために自分たちに足りないものは何かを冷静に考え、埋めていく謙虚な態度と、優れているものは何かを見極め、延ばしていく積極性を持つことが重要です。この真摯な態度は個々の研究・臨床においても重要であることは言うまでもありません。当科の研究・臨床のレベルはアカデミアとして十分なレベルに達していると思えます。ただ、その先に行くには何が必要かを常に考えていかなければならないということです。

明治の日本は急速に国力を伸ばし短期間で欧米の列強に伍するようになり、日露戦争に勝利しました。ただし、この明治の日本の発展には冷静なリアリストとしての資質と明確な方向性を持った指導者の存在が不可欠でした。このような客観性と俯瞰

今号の内容

巻頭言	p1
イベント報告① 血液免疫病セミナー	P2-3
イベント報告② 松焚祭・裸参り	p3
イベント報告③ 新年会	p4
学位報告	P4-5
リレーエッセイ	P6-7
人事異動・業績紹介	p8

瞰性をもつ指導者を欠いた日本は日露戦争以降道を見誤り、第二次世界大戦の敗戦へと不幸な転帰をたどります。開国後の日本のように当分野も急速に確実に力をつけてきました。当分野の高いポテンシャルをさらに正しい方向に伸ばすために、冷静なリアリストであるとともに将来を俯瞰できる指導者であるよう今年も努力していきたいと思えます。

(張替 秀郎)



イベント報告① ～血液免疫病セミナー2015～

平成27年11月28日、秋保ホテルニュー水戸屋にて血液免疫病セミナーが開催され、研修医15名、医学生5名を含む総勢55名の方々に参加して頂きました。おかげさまで今回で第10回を迎えた本セミナーですが、今年は“Tough, but Curable”をキャッチフレーズに、クイズと症例検討形式で血液病・免疫病の実施診療上のtipと考え方を提示しました。まずは、小林先生による「血液クイズ」で、血液疾患にまつわる話を問題形式で答えてもらいました。教科書に出てこないような話もあり、血液疾患に対する理解も深まったと思います。次に藤井先生により、抗核抗体



についての話です。抗核抗体といえば膠原病の代名詞のイメージもありますが、実際には何が測定されており、結果の解釈をどうするかについて、陽性でも膠原病と診断されないときの対応について問題形式で紹介しました。続いては、毎年恒例の症例検討です。市川先生より「血球貪食症候群を呈したびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の一例」を基に不明熱に対するアプローチ、年齢や家族背景まで考慮した治療の選択についてグループでディスカッションを行いました。各グループ様々な意見が出され、発表してもらいました。医学生の方も臆することなくマイクを持って意見を述べていました。藤井、武藤先生より「関節リウマチの治療中に多発性筋炎、間



質性肺炎を発症。治療経過中にTMAとなった一例」をもとに、自己抗体測定の筋炎診断における重要性と膠原病治療中に起こることに対するアプローチについても議論してもらいました。いずれもタフな症例ですが、活発な議論を通して血液病、免疫病の診断と治療の実際を体験してもらえたかと思います。イブニングセミナーでは、石井先生、大西先生により、自己免疫疾患、血液疾患の現在までと未来への展開についての話をして頂きました。両疾患ともcureを目指してどんどん新しい治療法が出ており、治験などで当教室もその最前線で次々と新しい治療を行っています。最後は張替先生による当教室の基礎研究の紹介です。GATAファミリーによる血球分化制御、ヘム合成異常疾患の病態解明と治療、自己抗原の同定と自





己抗体産生の制御を柱として、病気の新たな診断と治療の開発にむけて血液免疫科ならではの取り組みを紹介しました。その後の宴会では恒例の人名ビンゴゲームを行い、松阪牛、ディズニーランドチケットなどの豪華賞品が贈呈されました。二次会の部屋飲みでも多くの研修医と医局員の先生方に参加していただき、夜中まで懇談できました。おかげさまで第10回血液免疫病セミナーも充実した内容で無事終わることが出来ました。参加していただいた先生方、会の準備進行を行なってくれた医局員、スタッフの皆様深く感謝させていただきます。本セミナーは東北地方における血液・免疫疾患診療を若い先生方に啓蒙しその

レベルアップを目的としております。今後も微力ながらその役に立てればと思いますので御指導御鞭撻のほどよろしくお願ひします。

(藤井 博司)



イベント報告② ～松焚祭・裸参り～

今年もどんと祭（松焚祭）が1月14日に行われ、大崎八幡宮の御神火を目指して「裸参り」を行いました。寒気も迫り気温は低かったのですが、幸い風雪は免れ、みな事故なく参拝を終えることが出来ました。私は幸か不幸か（?）、これまで諸事情により参加がかなわず、今年初めての参拝となりましたが、今年は学生さんも多数参加してくれ、例年よりも賑やかな裸参りとなったようです。個人的な話になりますが、昨年の「プラタモリ」で仙台が特集されて以来、仙台の歴史民俗に興味を持ち折に触れて



文献を読んだりしているもので、仙台市の無形民俗文化財にも指定されているこの伝統行事に参加できたことは、この街の歴史の息吹に少し触れられた感じもして、嬉しくもありました。今年一年の皆様の無病息災・御多幸、そしてこの混沌・殺伐とした世の中が少しでも良い方向に向かうことを願っております。

(市川 聡)



イベント報告 ～新年会～

去る2016年1月30日、勝山館にて血液免疫科年次報告会新年会が開催されました。午前中は雪でしたが、53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、新入局員照会、今年度医学博士を取得した八田俊介先生、那須健太郎先生らによる学位報告を行いました。続いて一昨年12月より山形大学医学部血液細胞治療内科学教授に就任された石澤賢一先生より山形の血液診療事情について、張替秀郎先生より当教室の今年度の仕事の総括と差し迫る新専門医制度についての解説がありました。その後の宴会では、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をして頂き、来年度以降東北医科薬科大学医学部教授に就任予定の高橋伸一郎先生、亀岡淳一先生より抱負を述べて頂きました。今年も

血液免疫科の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)



学位報告

八田 俊介 「遺伝性鉄芽球性貧血の疾患特異的iPS細胞の樹立とiPS細胞由来赤芽球の特性解析」

私は「遺伝性鉄芽球性貧血の疾患特異的iPS細胞の樹立とiPS細胞由来赤芽球の特性解析」というテーマで学位を取得いたしました。

鉄芽球性貧血は骨髄における環状鉄芽球の増加を特徴とする難治性貧血で先天性と後天性に分類されます。最も頻度の高い遺伝性鉄芽球性貧血はX-linked sideroblastic anemia (XLSA)であり、ヘム合成の初発酵素である5-aminolevulinic acid synthase 2 (ALAS2)が原因遺伝子であることが報告されています。XLSA症例の約半数においてはビタミンB6の大量投与が有効であるものの、残りの不応例においては有効な治療法がないのが現状です。XLSAの病態解明及び新規治療法の開発においては疾患モデルの作成が有用ですが、現在のところ有用なモデル細胞及び動物は存在しません。induced pluripotent stem (iPS)細胞の樹立以降、様々な疾患特異的iPS細胞が作製され、病態の一部を再現できたという報告が多数なされています。マウスでの遺伝子機能解析はノックアウトマウスの作成により可能ですが、ヒトでの同様のアプローチは不可能であることから、特定の遺伝子変異を有する先天性疾患の疾患特異的iPS細胞が、ヒトでの遺伝子機能解析や病態の解明に有力な手段として注目されています。そこで、本研

究では、XLSAと診断された患者より疾患特異的iPS細胞を樹立し、赤血球へ再分化させることで、XLSAの病態を再現し解析を行うことを目的としました。

ALAS2遺伝子のエクソン11に変異 (c.T1737C, p.V562A) を有するXLSA患者由来の骨髄単核球より骨髄間葉系幹細胞を作製し、同細胞に初期化因子を組み込んだエピソーマルベクターを導入すると、XLSA患者と同様の変異を有するES細胞様のコロニーが多数出現しました。G分染法にて正常核型が確認されたiPS細胞株に対して特性解析を行い、この細胞株がES細胞と同様に*NANOG*, *OCT3/4*, *SOX2*等の未分化マーカー遺伝子の発現を有し、かつ三胚葉への分化能もつiPS細胞であることを確認しました。最終的にXLSA患者由来のiPS細胞(XiPS)を2クローンと、健康人由来iPS細胞(NiPS)を1クローン樹立しました。樹立したiPS細胞株をBMP4, VEGF, SCF等のサイトカインを含む無血清培地により赤血球に再分化させると、分化誘導後15日前後で、赤血球系の表面マーカーであるCD235a陽性細胞が浮遊し始めました。これらの細胞の形態をメイ・ギムザ染色で確認すると、好塩基性～正染性赤芽球の段階でした。また、

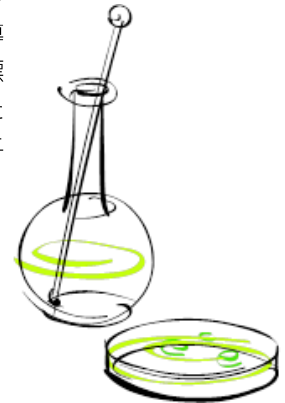


定量RT-PCR法にて各グロビンの発現を解析した結果、成人型グロビンであるβグロビンを発現していないことから、iPS細胞由来赤芽球はprimitive erythroblastである可能性が示唆されました。また、XLSA-iPS由来赤芽球はXLSA患者と同様の変異を有しているもののPrussian blue染色で確認しても、環状鉄芽球は観察されませんでした。一方で、得られたiPS細胞由来赤芽球を用いたマイクロアレイ解析の結果、XLSA-iPS細胞由来赤芽球においては、*HBE1*、*HBG1*等の各種グロビン遺伝子の発現や*GATA1*、*TALI*等の赤血球関連転写因子群が低下していることが示されました。

今回の研究では、XLSA患者細胞から疾患特異的iPS細胞を樹立しました。この疾患特異的iPS細胞は赤血球へ再分化可能であり、ALAS2活性低下等の特性を一部再現

していると考えられることから、今後疾患モデルとしても応用が期待できると考えられました。

本研究を遂行するにあたり、先端医療センターに温かく迎え入れてくださり、御指導を賜りました川真田伸先生（先端医療センター／再生医療基盤研究グループ）に心より感謝申し上げます。また、多くのアドバイスをくださり、御指導して頂きました藤原亨先生、組織標本についてアドバイスをいただいた一迫玲先生、そして研究の機会を与えてくださいました張替教授に深く感謝申し上げます。



那須 健太郎 「成人T細胞白血病リンパ腫（ATLL）におけるCarbonic Anhydrase IX（CA9）の造腫瘍性に関する研究」

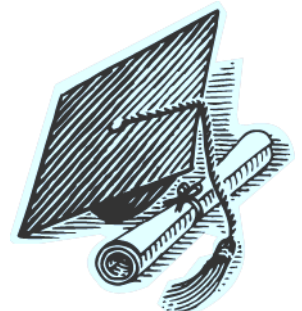
この度私は「成人T細胞白血病リンパ腫（ATLL）におけるCarbonic Anhydrase IX（CA9）の造腫瘍性に関する研究」という題で学位論文を提出し、学位を頂ける見込みとなりました。

本論文の研究テーマは宮城県がんセンターで從事させていただいたATLLの発症および悪性化に関する研究の中で方針付けられました。超免疫不全マウスであるNOGマウスにATLL細胞株を移植したところ、強い腫瘍形成能を有する集団が分画できました。これについて遺伝子的発現の検索を行ったところCA9遺伝子及びタンパクの上昇を認めました。そこで私は、CA9という炭酸脱水酵素について、ATLLの皮膚病変やリンパ腫の形成といった性質との関わり等における知見の広がり期待しながら、CA9の研究を進めました。NOGマウスに対して、CA9遺伝子導入ATL細胞株を移植しそれらを比較することで、CA9の発現が確かにNOGマウスにおいて腫瘍増殖に寄与していることが示され、また遺伝子改変CA9導入ATL細胞株を作成し、そのCA9の機能解析を行ったところ、CA9に関して酵素活性部位およびプロテオグリカン領域がその造腫瘍性に寄与していることが示唆されました。臨床検体においてもATLLリンパ腫型症例に関して蛍光免疫染色を行ったところ一部にCA9の発現を認め、臨床におけるATLLのリン

パ腫形成においても何らかの役割を担うことが示唆されました。以上が研究の概要となります。

先人の体験通り、実験が思うような結果でないこともしばしばありましたが、折しも世間では研究の捏造の事件も発生し、慎重に事実を積み重ねて評価する姿勢の重要さを強く自覚しました。また、研究課程でのDNAマイクロアレイの実験や講義を通し、バイオインフォマティクスや統計的な解析に対する興味をより強くすることが出来、今後の学問的な興味も強くしました。

本研究を遂行するにあたり大勢の方々に助けて頂き、また血液免疫科のスタッフの方々にも蔭ながらのご助力をいただきありがとうございました。大変丁寧な御指導を賜りました山口壹範先生、菅村和夫先生（宮城県立がんセンター研究所／発がん制御部門）、佐々木治先生（宮城県立がんセンター血液内科）をはじめとしたがんセンターの先生方、ならびにご指導を賜りました張替秀郎先生に深謝致します。





当科ホームページ上で昨年末から、印象深かった症例、医療に対する意見、人生観など、自由なテーマで、スタッフの雑感を掲載する「リレーエッセイ」を始めましたので、ご紹介いたします。

「その先の向こうへ」

今、この原稿をアメリカ血液学会で滞在中のフロリダで、時差ボケで目覚めた真夜中に書いている。真夜中に目覚めて考えることといえば、昔のことであり、入局した頃はアメリカ血液学会に来るなんて思いもよらなかったなどから始まって、昔はどんな治療をしていたか、病棟はどんな感じだったか、どんな患者さんがいたかなど、つらつらと思い出している。私が血液を始めたころは、治療薬といえば昔ながらの抗がん剤であったし、そもそも標準治療という概念もなかった。まだ造血器腫瘍を治すというより治ってほしいという意識であったように思う。

あれから30年近くが過ぎ、分子標的薬なるものが出た間にやら出てきて、リンパ腫が治るようになり、あのころ全滅であったCMLが慢性疾患となって、治療さえも望める時代になった。そして、骨髄移植と呼んでいた治療法が造血幹細胞移植という治療法となり、毎週のように行われるルーティーンとなった。化学療法よりも早く退院していく患者さんもいるし、社会復帰が当然となった。まさに隔世の感がある。

振り返ると、骨髄移植は当科が第二内科と言っていた時代に始まった。初期のころは年間数例で、移植が決まると無菌室のアルコール消毒から始まり、アルコールに弱い看護師さんは真っ赤になって倒れた。患者さんは無菌室の向かいの浴槽でヒビテン風呂につき、タオルに包まれレッドカーペットを歩き、無菌室

に入った。入ってからは患者さんから長く伸びて前室に届くカテーテルから採血を行い、医師・看護師は週2度宇宙服のような恰好をして無菌室に入った。だから、患者さんは、どんなにつらくても身の回りは自分でするしかなかった。治療を受ける側にとっても治療を行う側にとってもつらい治療だった。

そのような試行錯誤のような移植でも生き抜く患者さんは必ず現れ、たまたま駆け出しの私が主治医であった女性が当科の最初の成功例となった。彼女は嫁いで姓が変わり仙台を離れ、外来からも離れた。その彼女とも思いもよらず2年ほど前に仙台駅で再会した。里帰りでもたまたま仙台に来たという彼女は思いのほか、あの当時の面影を残していた。相変わらずウィッグだと笑っていたし、お子さんもできなかったと思うけれど、それでもあれからの人生が歩めたことは悪いことではなかったと思う。

30年前より明らかに治る血液患者は増えてきた。それでもなお、亡くなる患者さんはいる。だから、みんな何とかしなければと頑張っている。今から振り返ると30年前の移植はなんと無駄で野蛮なことをしていたと思うけれど、その時代なりに医学はいつも高みを目指している。そして、この「医学」という言葉は「それぞれの医師」に読み変えてもよいと思っている。

(張替 秀郎)

「M3来た！」

医師になって3年目の秋、内科レジデントとして血液疾患を中心に様々な症例を担当しながらそれなりに多忙な毎日を過ごしていた、ある水曜日の午前だった。突如として電話が鳴り、指導医からの一言「市川、M3(の患者さんが)来た！！」——それは長く苦しい戦いが始まる狼煙であった。M3＝急性前骨髄球性白血病。一応の教科書的な知識での心得はあったが、まだ急性白血病の患者さんの治療を担当したことはなく、「急性白血病の患者さんを担当すると、一般の入院患者さんの5人分くらいは手のかかる大変な治療になる」という、以前に指導医から聞いた話が頭の片隅にあったものの、実感は湧くはずもなかった。どのようなことがこれから起こるのか、胸の内では不安もいっぱいだった

たが、同時に戦うべき時が来たという覚悟とともに武者震いを覚えた。骨髄穿刺を行い、検鏡してやはりM3に間違いないと確信、当日からの治療を始めるべく、大急ぎで様々な処置や指示を行っていく。この患者さんの診療には一から携わりたいと思い、少ない時間で資料を用意して病状説明もさせて頂いたが、緊張もあり言葉がうまく繋がらずしどろもどろで、結局指導医に大半をお願いせざるを得なかった。患者さんは当時女子高生。入院時既に感染を合併して高熱を出し全身状態不良。この若い患者さんの命運を自分が握っているかと思うと、アドレナリンが体中から湧き出た。当日から早速化学療法開始。同時に強力な抗生剤投与を始めたが、いくら使っても熱は下がらず、患者さんは半ば意識朦朧状態。それで



も患者さんは文句何一つ言わず、大事な薬は内服してくれ、処置にも協力的で、生きようと必死に頑張っていた。月経は止まらず、連日大量輸血。これほどに急性白血病の治療は大変なのかと思知らされ、遅くまで病棟に残り、夜中でも病棟から連絡があれば駆けつける日々が続いた。3週間熱で苦しみ、4週間ほどたったところようやく正常な血球が増え、熱も下がり、次第に患者さんが元気になってきたときには涙が出るほど嬉しかった。それから3コースの化学療法をおこなって元気に退院。患者さんはその後再発なく経過、進学・就職を果たし、元気に生活されていると聞く。

血液腫瘍、特に急性白血病の治療は、治療強度が強い

「患者申出療養制度」

最近、一般の人々のあいだでも、新しい治療法に対する要求が高まっています。確かに、関節リウマチや多くの悪性腫瘍に対して、これまでの製薬技術では作ることができなかった画期的な薬剤が開発され、大きく疾患の予後を改善しているのも確かですが、最新医療情報は盛んにマスコミにより報道され、またネット情報として駆け巡り、患者さんの期待を現実以上に大きく盛り上げているようにも思います。

さて、そんななか新しい制度として政府主導で進められている患者申出療養制度が4月からはじまると告知されています。この制度は簡単に言えば体裁を整えた混合診療のひとつです。現在の国民皆保険の保険診療制度においては、保険医療と自費の医療を混ぜて支払いをする混合診療は基本的に認められていませんが、患者さんが自分でお金を払って保険収載されていない最先端の医療を、一定の条件のもと混合診療として認めようというのが今度の制度です。現在も新しい治療に対してのみ混合診療が認められています。例えば治療や先進医療などは、この代表例ですが、こうした治療は、結局のところ企業や医師が、ものになりそうなものを自分たちの考えで臨床研究として行うものですが、患者療養制度は患者さんが、この治療をやってほしいと要求が起点になって始まる臨床研究です。

患者さんが、どうしてもやってほしいと思う保険収載されていない最新治療を保険診療と併用しながらできるということで、特に死に直面しているような、わらにもすがりたい患者さんにとっては一見とても良い制度のようにみえます。ところが問題は制度の中身で、実際にはこれを行うことを考えた施設は先進医療を申請する時に要求されるのと同様な複雑で時間がかかる仕事を同じようにしなくてははいけません。政府主導で実現に向かっている制度ですが、実施する医療施

ため合併症も多く、更に月～年単位の長い治療になるため、患者さんにとっても医療者にとっても決して楽なものではないが、苦難に満ちた長い道のりの先に「治癒」、そして新たな人生という光り輝くゴールが見えているということ初めて実感させて頂いた症例であった。

今でも、急性白血病の患者さんを初診で診させて頂くとき、あの日の指導医の「M3来た！」という言葉とともに感じた武者震いを思い出す。それは、血液内科医としての「原点」だと思っている。

(市川 聡)

設にとっても、また、これを統括する厚生労働省や、その関連機関にとっても、とても負担が重い、難しい制度になってしまっています。良かれと思って言い出した新しい仕組みが、公共の制度となるとこれまでの制度との整合性を取りながらのバランスが必要になり結局はうまくいかないという、現在の社会の縮図のような状況になりつつあります。

受益者であるはずの患者さんにとっても、上述のように実際治療を受けるまで時間もかかり、また、その費用負担が莫大になる可能性も高く良いことばかりではありません。患者さんにとってメリットのある制度として、うまく動いてくれることを願わずにはいられません。

(石井 智徳)





人事異動

2015年11月～2月の当科の人事異動についてお知らせいたします。

【2016年1月】

八田 俊介 (南三陸診療所 勤務 <MMB クリニカルフェロー>
→ 東北大学病院血液免疫科 助教 <MMB助教>)

【2016年2月】

病棟医長 沖津 庸子 → 市川 聡

業績紹介

2015年11月～2016年1月の当科からの発表論文をご紹介します。

1. Ichikawa S, Takahashi T, Katsushima H, Fukuhara N, Ichinohasama R, Harigae H.
Advanced Lymphocyte-rich Classical Hodgkin Lymphoma Complicated with Fatal Hemophagocytic Syndrome.
Intern Med. 2016;55(2):191-6. 3.
2. Ohguchi H, Hideshima T, Bhasin MK, Gorgun GT, Santo L, Cea M, Samur MK, Mimura N, Suzuki R, Tai YT, Carrasco RD, Raje N, Richardson PG, Munshi NC, Harigae H, Sanda T, Sakai J, Anderson KC.
The KDM3A-KLF2-IRF4 axis maintains myeloma cell survival.
Nat Commun. 2016 Jan 5;7:10258.
3. Saito S, Ishii T, Kamogawa Y, Watanabe R, Shirai T, Fujita Y, Shirota Y, Fujii H, Ito K, Shimokawa H, Yamaguchi T, Kawaguchi Y, Harigae H.
Extracorporeal Shock Wave Therapy for Digital Ulcers of Systemic Sclerosis: A Phase 2 Pilot Study.
Tohoku J Exp Med. 2016;238(1):39-47.
4. Nakamura K, Kawakami T, Yamamoto N, Tomizawa M, Fujiwara T, Ishii T, Harigae H, Ogasawara K.
Activation of the NLRP3 inflammasome by cellular labile iron.
Exp Hematol. 2016 Feb;44(2):116-24.

