



Tohoku Univ.
Dept. Hematology
and Rheumatology

血液免疫科 ニュースレター

Vol. 21
(2017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

明けましておめでとうございます。今年もよろしくお願い申し上げます。

年末の12月はアメリカ血液学会に続き、共同研究のためインドに行かなければならなかったため、いつもにも増して仕事が積み上がり、年が改まった感覚もなく連続して大学にいたような気がします。このメリハリのない年末年始の過ごし方は、気持ちを変え一年の目標をしっかりと立てるには不適當で、褒められたものではありません。とはいえ、恒例のどんと祭を迎え、学位の最終審査書類を整えていると、また一年が始まったことが実感として湧いてきます。

昨年は、中国に二回、インドに一回出張しましたが、いずれの国もヒトに満ち溢れていました。ヒトだけではなく活力や熱気に満ち溢れており、勿論これは気温だけの問題ではありません。中国の都市は欧米を意識した人工的な建築物が立ち並び、生活レベルも急速に向上しているようです。中国血液学会もアメリカ血液学会で行っているようなデイリーニュースを学会中毎日配信し、国外から多くの講師を招き国際化を積極的に進めています。拠点研究所には

集中的に研究費が投下されるとともに最新の研究施設・機器が整えられ、極めて効率的に研究が進められています。インドも街中はカオスの状態でしたが、もともと英語圏であり研究者のレベルが極めて高いこと、中国同様に拠点研究所にはたくさんの解析検体が集まっていることなどから、やはり急速に研究成果がでてきています。中国・インドの経済発展や人口を考えると、今後教育水準が上がりすべての国民が日本と同じ学力を持つようになった時には、日本はとて太刀打ちできなくなるように思います。現在の日本は、便利な生活、清潔な環境、整ったインフラを持つようになり、皆が満足してこれ以上を求めることがなくなりしました。しかしながら、いつまでも日本が最先端を行っているわけではなく、すでにいろいろな点で追いつかれ追い越され始めています。実際に中国やインドは後進国ではありません。日本がこれまでの成功に縛られていろいろな制度が硬直化しているのに対し、他の国は柔軟でダイナミックです。この危機感を実際に行ってみないとわかりません。幸い私の入局した時代とは比べ物にならないほど海外の学会への参

今号の内容

| | |
|--------|-------|
| 巻頭言 | p1 |
| イベント報告 | p2-5 |
| 学位報告 | p5-10 |
| 人事異動 | p10 |
| 関連病院探訪 | p11 |
| 業績紹介 | p12 |

加の敷居は低くなっています。これから日本を支えていく人材には是非とも積極的に海外を見てもらいたいと思います。

さて、今年は酉年です。酉でニワトリをイメージすると、いつも落ち着かなく首を延ばしてえさをついばんでいる姿を思い浮かべますが、もともと酉は首の細い酒ツボが語源で単に干支の動物としてニワトリをあてはめただけのようです。酉年だからと言って、せっかちに成果を求めてあちこちついでむのではなく、じっくりと血液免疫科の本筋を求める年にしたいと思っています。

(張替 秀郎)



イベント報告① ～血液免疫病セミナー2016～

平成28年11月19日・20日、秋保温泉ホテルニュー水戸屋にて血液免疫病セミナーを開催し、研修医15名、医学生7名を含む総勢62名の方々に参加して頂きました。おかげさまで開催回数も10回を超え、恒例化している本セミナーですが、今年は幹事を藤井先生から市川が引き継ぎ、企画立案運営をさせて頂きました。今年は「時代のキーワードはいつも血液免疫病学から」をキャッチフレーズに、日常診療において役立つ血液免疫病のノウハウから、血液免疫病研究の最前線まで、講義とカンファレンスを織り交ぜてセミナーを進行いたしました。



アンサーパッドを用いたクイズを主体としたClinical pearlsセクションでは、まず免疫グループ若手の星先生と石井（悠）先生から、膠原病を疑う場合にピットフォールとなる各種内科疾患との鑑別や、抗核抗体の扱い方を中心に、密度の濃い講義が行われました。つづいて市川の方から「血算トリビア」と題して、日常診療で出会うことのある各種血液疾患の血算・血液像+αの情報から疾患を考えるクイズを出題し、その解説を行いました。

続いてCase conferenceのセクションでは、参加の学生・研修医の方々には4つのグループに分かれて頂き、血液、免疫から各々1症例ずつ、1時間ずつ時間をかけてグループディスカッションを行って頂きました。市川（血液）および白井先生（免疫）がプレゼンターとなり、血液の方からは診断・治療に難



渋した重症血栓性血小板減少性紫斑病の1例について、免疫の方からは腸管虚血をきたし診断・治療に難渋した血管炎の1例について、stepwiseに症例を提示し、症例の診断、治療のアプローチをどう進めていくか、考えて頂きましたが、研修医・学生の皆さんの知識の豊富さ、洞察の深さに驚かされました。いずれもtoughな症例でしたが、活発な議論を通して我々が日常的に行っている診断と治療の一端を体験してもらえたかと思えます。

次に、今年は、Special lectureとして、来年度から東北医科薬科大学へ異動される亀岡先生にご講義頂きました。亀岡先生ご自身のhistoryからはじまり、大球性貧血についての研究成果、そして臨床教育に関する知見など、多岐にわたるお話を頂きました。若手医師・学生さんへのメッセージとのことでしたが、我々医局員としても大変興味深いお話しでした。

夕方のMeet the expertのセクションでは、藤井





先生、福原先生より、自己免疫疾患、悪性リンパ腫の研究及び臨床の現状、未来への展望についてのお話を頂きました。最後は張替先生から、現在における医療を取り巻く現状、諸問題に対し、我々がどう立ち向かい、今後どのような医療を行っていくべきかといった大きな視点から、示唆に富むお話を頂きました。

その後の夕食、宴会では石井（悠）先生の司会のもと、毎年恒例の人名ビンゴゲームを行い、今年も豪華賞品が贈呈とともに大いに盛り上がりました。二次会の部屋飲みでも多くの研修医、学生、看護師の皆さんと医局員の先生方に参加していただき、楽しく夜中まで懇談ができました。

おかげさまで第11回血液免疫病学セミナーも充

実した内容で無事終わることが出来ました。参加して頂いた皆様、そして準備、進行に携わって頂いた医局員・スタッフの皆様がこの場をお借りして深く感謝いたします。そして来年以降も本年同様あるいはそれ以上に充実したセミナーを企画していきたいと考えておりますので、皆様の御協力を頂ければと思います。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、今後も微力ながらその役に立てればと思いますので、今後とも御指導御鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

(市川 聡)





イベント報告② ～松焚祭・裸参り～

学生の頃からみていた仙台の伝統祭りの一つ。寒そうだと思ってみていたが、ついに自分でも参加する日がやってきた。中学生のころからこの手の珍イベントには縁があり、禪一丁で海を泳いだり、深夜に山越えしたり、山の中にこもったり多くの経験をしてきた。入局時にこのイベントについて聞いてまたかと感じていた。腐れ縁。今回は寒さとの闘い。どうなることか。

さてそんななどと祭とは、どんな祭かという、平安時代に坂上田村麻呂が鎮守八幡宮を創祀したことに始まり、伊達政宗に始まり歴代伊達家当主により尊崇されてきた大崎八幡宮という神社で行われる祭りである。三百年の歴史があり、正月祭りや古神札などを焼却する正月行事であり正式名称は松焚祭という。一説では火を焚く勢いを表す擬音からどんど祭といわれるようになった。その中に裸参りがある。寒い時期に仕込みに入る酒杜氏が安全・醸造祈願のために行われたのが始まりで江戸時代から行われていた。

白い鉢巻にさらしを巻き、含みがみという紙を加えて右手に鐘、左手に提灯を持ち、大学病院から神社までの約2kmを歩いていくという行事である。（大崎八幡宮HP参照）

今年是最強寒波到来といわれ、苦戦の予想。肌を刺すような寒さだが、幸い雪は降らず、地面は乾いていた。慣れない衣装に着替えて、写真を撮り、景気づけに日本酒とおでんを頂き、いざ出発。口に含み紙を加えた瞬間から話すことすらできない。口をつぐんでいると、寒さから鼻水が垂れて、息ができず、意識が薄らぐ。一歩外へ出た瞬間、体表からどんどん体温が奪われる。右手にデイリーヤマザキが見えたころには、寒さには少しなれて、その代わりに鼻水が垂れ酸素が足りず、口によだれがたまり、寒さが気にならなくなった。含み紙を唇で加えていたが、唾をのみこみ、歯で加えたら息ができるようになり、真っ白な吐息を一気に吐き出した。酸素を十分取り込んだころには、八幡coopが見えてきた。参拝客が増えて人が増えたおかげで温かみが増した。そこからはラストスパート、土曜日開催であり、多くの裸参り参



加者が日中に参拝していたようで境内に入ってからスムーズに御社殿まで到達し、周りをぐるぐる回り、焦らされたあと宮司さんの祈禱を受けてお神酒をいただき、参拝を終えた。そのあと名前の由来となったお焚き上げで腰に付けたしめ縄と今年の神札を焼納した。その炎の温かいこと温かいこと、心に沁みました。

なんといっても、医局に戻って暖房のきいた部屋に戻った時、文明の利器に心から感謝した。温かいことの幸せを心から感じながら、苦難を乗り越えたメンバーでその健闘を称え、夜更けまで飲み明かした。より一層絆が深まり、今後の仕事にもいい影響があることだろう。医局行事のよいところである。

ちなみにこの行事、噂によれば3年連続で参加するとご利益があるらしい。あと2年。...

(石井 悠翔)



イベント報告③ ～新年会～

平成29年1月28日に、勝山館にて血液免疫科年次報告会、新年会が開催され50名の先生方に参加して頂きました。人事異動報告、新入局員紹介、医局行事報告の後、今年度学位を取得した池田朋子さん、加藤浩貴先生、近藤愛子先生、長谷川慎先生、氷室真仁先生らによる学位報告、続いて張替秀郎先生より当教室の今年度の業績と総括報告が行われました。その後の新年会では柴田昭先

生、山田明之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ました。最後は玉手英一先生より、柴田昭先生との昔の思い出の話の後に万歳三唱の音頭で会を閉めました。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)





加藤 浩貴 「転写因子Bach1及びBach2による赤血球分化制御機構 とその感染応答の解明」

私は「転写因子Bach1及びBach2による赤血球分化制御機構とその感染応答の解明」というテーマで学位を提出させていただきました。

造血幹細胞は自己複製能と多分化能を有し、一度分化方向へ傾くと徐々にその多分化能を失いながら造血前駆細胞をへて成熟血球へと分化します。極少数の造血幹前駆細胞から極めて複雑な造血系が構築されるダイナミックな過程は、転写因子により厳密に制御されていると考えられていますが、感染症を初めとする環境変化で血球分化が大きく変化する仕組みには未だ不明な点が多く残っています。転写因子Bach1及びBach2（以下Bach因子群）は、これまでにリンパ球系前駆細胞でミエロイド系遺伝子を抑制しリンパ球系分化を促進する事が示されていました。また、様々な鉄関連遺伝子を制御し、自身もヘムにより抑制される事から、赤血球系細胞の分化にも関与している可能性が考えられていました。そこで、本研究ではBach因子群の赤血球造血及びミエロイド造血に果たす役割を解明する事を目的としました。

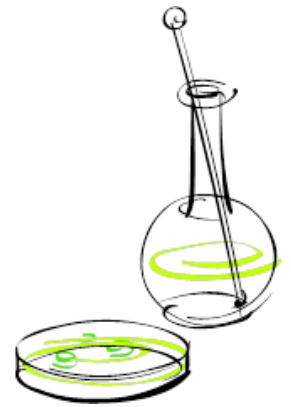
まず、Bach1^{-/-}Bach2^{-/-}（double knockout; DKO）マウスを作成しその表現型を評価した所、DKOマウスは野生型（wild type; WT）マウスと比較して軽度の貧血を呈することが分かりました。さらに、骨髄での造血能を評価した所、DKOマウスではミエロイド系前駆細胞数と比較して赤血球系前駆細胞数が低下しており、DKOマウスの赤血球造血障害は赤血球-ミエロイド分岐点から惹起されていると考えられました。WTマウス及びDKOマウスの造血幹前駆細胞を用いた移植実験やBach因子群を過剰発現した造血幹細胞を用いた移植実験でも本所見は支持され、Bach因子群は造血幹前駆細胞の赤血球-ミエロイド分化を調整していると考え

られました。更に、Bach因子群のChIP-seq（chromatin immunoprecipitation followed by sequencing）解析結果とDKOマウスの赤血球とミエロイ

ド系細胞の共通前駆細胞を用いた網羅的トランスクリプトーム解析結果からBach因子群はミエロイド系造血に重要なC/EBP β を含む多数のミエロイド系遺伝子及び炎症関連遺伝子を抑制し、逆にKlf1を含む多数の赤血球系遺伝子を活性化することでミエロイド分化を抑制し赤血球分化を促進していると考えられました。また、LPSやヘム等の感染性/炎症性刺激によりBach因子群が抑制される事から、Bach因子群は赤血球-ミエロイド分岐点において、定常状態では、その機能を維持する事で赤血球系遺伝子の発現促進及びミエロイド系遺伝子の発現抑制を介してその分化を赤血球産生に促し、逆に感染症状態では、その機能が抑制される事でミエロイド産生をもたらすと考えられました。

本研究により、Bach因子群が造血幹前駆細胞の定常状態及び感染症状態での分化決定において重要な役割を果たしている事が明らかになりました。本知見が、感染症下の貧血やその他の難治性貧血などの病態の理解や新規治療法の確立へとつながる事が期待されます。

本研究を行うにあたり、温かいご指導/ご助言を賜りました五十嵐和彦先生（東北大学大学院医学系研究科/生物化学分野）及び研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。そして、このような研究の機会を与えて頂きました張替秀郎先生及びご指導/ご助言を頂きました血液免疫科の皆様にご深く感謝申し上げます。





長谷川 慎 「転写因子GATA2による造血微小環境の維持機構の解明」

私は「転写因子GATA2による造血微小環境の維持機構の解明」というテーマで研究を行い、学位を頂ける見込みとなりました。

間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell; MSC) は、間葉系細胞への分化能と自己複製能を持つ幹細胞の一種です。造血幹細胞 (hematopoietic stem cell; HSC) は、MSCがその主な構成要素であるHSCニッチにより増殖と分化を支持されていることから、造血機能に対して骨髄MSC (bone marrow MSC; BM-MSC) が果たす役割は大きいと考えられます。

一方、GATA2はHSCの維持と血球系の分化に必須の転写因子ですが、BM-MSCを含めた骨髄微小環境における機能はまだあまり知られていません。近年、再生不良性貧血患者のMSCではGATA2発現が低下していること、またin vitroでGATA2をノックアウトしたMSCは脂肪化が促進され、HSC支持能が低下することなどが発見され、MSCにおいてもGATA2は造血機能の維持のために重要な機能を果たしていることが分かってきました。

そこで本研究では、遺伝子変異マウスを用いたMSC選択的Gata2ノックアウトを行い、in vivo BM-MSCにおけるGATA2の機能について明らかにすることを目的としました。

はじめに、MSC選択的Gata2ノックアウトモデルとして、Gata2fl/fl/Nes-CreERマウス、Gata2fl/fl/Prx1-Creマウス、Gata2fl/fl/Lepr-Creを作成し、その造血機能への影響の解析を行いました。いずれのマウスにおいても有意な変化は見られませんでした。

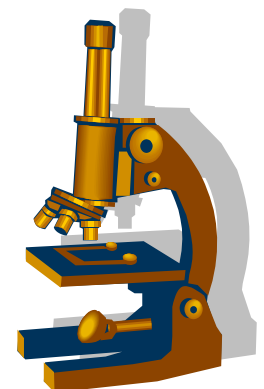
次のモデルとして、全ての細胞でGata2をノックアウトできるGata2fl/fl/ER-Creマウスに対して正常骨髄を移植することにより、骨髄微小環境側でGata2のノックアウトを行いました。その解析の結果、骨髄微小環境でGata2をノックアウトすると、骨髄造血前駆細胞比率のうち骨髄球系共通前駆細胞 (common myeloid progenitor; CMP) が有意に低下し、リンパ球系共通前駆細胞

(common lymphoid progenitor; CLP) が上昇する傾向が認められました。この結果から、MSCにおいてもGATA2がHSCの分化調節に関与している可能性が考えられました。

Gata2ノックアウトMSCを用いたGATA2制御遺伝子発現プロファイル解析では、細胞接着や走化性などに関わる遺伝子群の発現低下を認め、GATA2がMSCの持つHSCニッチとしての機能を制御している可能性が示唆されました。Gata2ノックアウトMSCにおいて発現が低下した遺伝子の中でも特に、細胞増殖に関わるインテグリン $\alpha 1$ 、HSCの静止期への維持に関わるTGF- β (transforming growth factor β) を活性化するインテグリン $\beta 3$ 、およびHSCのニッチからの遊走に関わるカテプシンGは、MSCにてGATA2が制御する造血支持機構において重要な役割を果たしうると考えられました。

以上の結果より、GATA2は造血微小環境の機能維持に重要な役割を果たしており、その機序の1つとして細胞接着因子や走化性に関わる遺伝子群の制御を介している可能性が示唆されました。

本研究を始めるにあたり、研究の機会と丁寧なご指導を賜りました張替秀郎先生に心より御礼申し上げます。また、研究を遂行するにあたり、数多くのアドバイスと励ましを頂きました藤原亨先生、貴重なマウスを提供してくださいましたDr. Sally A. Camper (ミシガン大学) および清水律子先生 (分子血液学分野)、マウス骨髄移植の手技を明快にご教示いただいた佐藤勇樹先生 (生物化学分野) にも深く御礼申し上げます。





近藤 愛子 「新規ミトコンドリア蛋白質FAM210Bの同定とその機能解析」

私は「新規ミトコンドリア蛋白質FAM210Bの同定とその機能解析」というテーマで研究を行って参りました。

赤血球の分化において、転写因子GATA-1は重要な役割を担っていることが知られています。GATA-1は、赤血球系転写因子やグロビン、シグナル伝達分子、膜蛋白等の多くの赤血球関連遺伝子群の発現を制御していることがこれまでの報告から示されています。

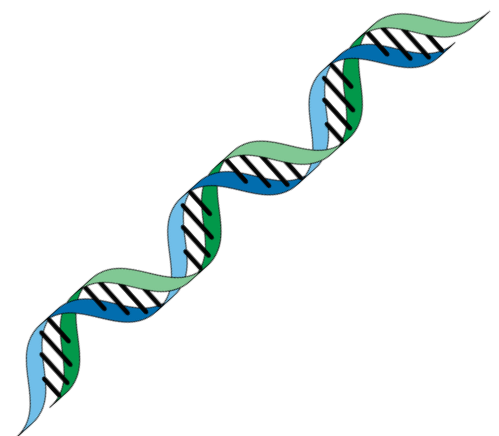
GATA-1 ChIPシーケンスを用いた網羅的な解析を通じて、既知の赤血球特異的遺伝子の他に、多数のその機能が未だ明らかでないGATA-1制御下遺伝子群も同定されました。GATA-1に制御される遺伝子群のその機能の多様性から、未知のGATA-1制御下遺伝子の機能を解明することにより、赤血球分化機構や遺伝性貧血の病態生理における新たな発見につながるかもしれません。そこで本研究では、未知のGATA-1制御下遺伝子群のうち、FAM210B遺伝子に着目して解析を行いました。

初めにFAM210B遺伝子がGATA-1に直接その遺伝子発現を制御されていることを確認しました。GATA-1 ChIPシーケンスの結果をもとに、クロマチン免疫沈降法及びプロモーター解析を行った結果、FAM210B遺伝子の転写開始点から4.0 kb下流のイントロン1領域にGATA-1が結合することによりFAM210Bは活性化されると推測されました。また定量リアルタイムPCR解析の結果、FAM210Bは赤血球系細胞特異的な発現を示し、さらにヒト末梢血由来CD34陽性細胞の赤血球分化系において赤血球分化後期にその発現が上昇することが示されました。FAM210Bの局在を明らかにする目的で、FAM210B発現細胞を細胞質、核、ミトコンドリア分画に分けてウェスタンブロットング解析を行った結果、本蛋白質はミトコンドリアに局在することが示唆されました。さらに、ミトコンドリア内における局在を検証するため、ミトコンドリア内膜・外膜の分離後ウェスタンブロットング解析を行った結果、FAM210Bはミト

コンドリア内膜に局在する可能性が示唆されました。ヒト赤血球系細胞株であるK562細胞とヒトiPS (induced pluripotent stem) 細胞由来赤血球前駆細胞であるHiDEP (Human induced pluripotent stem cell-derived erythroid progenitor) 細胞においてFAM210Bの発現をノックダウンした結果では、 γ -globin (HBG), α -globin (HBA), 5-aminolevulinic acid synthase 2 (ALAS2) の発現が有意に低下しました。さらに、K562細胞においてFAM210Bの発現をノックダウン後に、ヘミンによる赤血球分化を誘導した結果、ヘモグロビン陽性細胞割合の優位な低下を認めました。以上の結果より、FAM210Bは赤血球分化において重要な役割を果たしている可能性が示唆されました。

FAM210Bの更なる機能解析により赤血球造血における新たな知見、延いては遺伝性貧血の病態解明につながるかもしれません。

最後になりましたが、本研究を遂行するにあたりご指導を賜いました張替秀郎教授、藤原亨先生をはじめ、スタッフの皆さまに深く感謝いたします。





氷室 真仁 「再発・難治性濾胞性リンパ腫に対する放射免疫療法の最適化の検討」

このたび、『再発・難治性濾胞性リンパ腫に対する放射免疫療法の最適化の検討』というテーマで学位を取得することになりました。その内容を簡略に述べさせていただきます。

濾胞性リンパ腫 (FL) は、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (DLBCL) に次いで2番目に多い組織型のリンパ腫であり、罹患数は増加傾向にあります。臨床的には低悪性度リンパ腫に分類されますが、再発を繰り返し治療は困難な難治性疾患です。治療選択肢としては、リツキシマブ、化学療法、放射線照射などが挙げられますが、再発・難治性FLに対する標準療法は存在せず、治療による有害事象を最小限に抑えつつ、QOLを維持することが求められています。そのような状況下で2008年には再発・難治性低悪性度B細胞性リンパ腫を対象に、初の放射免疫療法として90イットリウム・イブリツモマブ・チウキセタン (90yttrium ibritumomab tiuxetan: 90YIT) が薬事承認されました。90YITは、抗CD20モノクローナル抗体に放射性同位元素の90Yttriumを結合し、CD20陽性リンパ腫細胞にβ線を照射し抗腫瘍効果を得るというユニークな治療法です。

しかし、再発・難治性FLでは標準治療が存在しないため、90YIT療法の位置づけが不明確です。そこで、FLの疫学的調査および再発・難治性FLに対する90YIT療法を後方視的に解析しました。2004年から2015年に当院で90YIT療法を行った28例を対象とし、①90YIT単独療法群 (n=14) と②90YIT地固め療法群 (n=14) の二群に分け解析を行いました。患者背景は両群に有意差を認められず、治療効果では①単独療法群がORR85%、CR割合71%、PFS 15.0ヶ月、②地固め療法がORR71%、CR割合64%、PFS 18.3ヶ月でした。予後良好因子として、90YIT療法後のCR到達、腫瘍径5cm未満およびIPIがlow riskであることが抽出されました。さらに、90YIT地固め療法群を寛解導入療法別に解析したところ、フルダラビンとリツキシマブ併用療法 (FR) 群では、アルキル化剤を含む多剤併用療法群よりもPFSが良好である可能性が

示唆されました。

上記の結果を踏まえて、再発・難治性FLに対する90YIT地固め療法に寛解導入療法としてFR療法の至適用量を決定する第Ⅰ相試験を計画しました。90YIT療法後の血球回復遷延を主要評価項目として、level 1 (n=4) ではFR療法2コース後に90YIT地固め療法を施行し、全例で血球回復遷延を認めませんでした。Level 2 (n=6) ではFR療法3コース後に90YIT地固め療法を施行し、3例がFR療法後の有害事象のために90YIT地固め療法は施行中止となり、FR療法3コース後90YIT地固め療法を施行した3例中1例に血球回復遷延を認めました。以上から、再発・難治性FLに対する90YIT地固め療法の寛解導入療法は、FR療法2コースが推奨されるという結論に至りました。本試験は用量決定を目的とした第Ⅰ相試験であり、治療効果を検討することはできないため、長期毒性などを鑑み第Ⅱ相試験を検討する必要があると考えられました。

以上になりますが、御指導くださった張替先生、福原先生、市川先生、一迫先生、勝寫先生、心から感謝申し上げます。





池田 朋子 「ループモデルマウスを用いた難治性SLEに対するボルテゾミブ療法の研究」

私は「ループモデルマウスを用いた難治性SLEに対するボルテゾミブ療法の研究」をテーマとし、藤井博司先生のご指導のもと4年間研究をさせていただきました。SLEの治療にはステロイドに加えて、シクロフォスファミドやタクロリムスなどの免疫抑制剤が併用されていますが、寛解導入・寛解維持が困難な症例も存在するため新規治療法の開発が望まれています。

近年、抗体産生細胞の形質細胞を標的とした、プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブを用いたSLEに対する有効性が検討されています。本研究では、ループモデルマウスであるMRL /Mpl-lpr/lpr (MRL /lpr)マウスを用いて、ボルテゾミブの治療効果・毒性効果について検討しました。

まず、実験に用いたマウスですが、SLEの活動性がある週齢から実験を開始するため、10週齢と14週齢MRL/lprマウスのプロファイリング解析を行った結果、14週齢マウスでは、血清抗dsDNA抗体値、イムノグロブリンサブクラス濃度が高値を示し、本研究においては14週齢マウスを用いることが適当であると考えられました。ボルテゾミブ投与により、抗dsDNA抗体値の低下、脾臓細胞の減少、糸球体腎炎の改善が認められましたが、炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- α) が

高値を示しました。

また、投与継続中は抗dsDNA抗体値の低値を維持できましたが、投与中止により再上昇しました。

以上より、ボルテゾミブは高疾患活動性のMRL/lprマウスにおいて、抗dsDNA抗体産生の制御や腎組織変化を改善させることができましたが、血清炎症性サイトカインが上昇し、ボルテゾミブは治療効果が高く、疾患活動性を制御するには有効ではありますが、SLEの新規治療薬として応用するためには、毒性効果の機序の解明と予防的方法の開発が必要であると考えられました。

本研究の機会を与えてくださった張替秀郎先生、研究全般にわたり、ご指導頂きました藤井博司先生、実験系の作成から終始、ご指導頂きました能勢真人先生、そして、支えてくださいました皆様に心から深く感謝申し上げます。



人事異動

2016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12月】

- 那須 健太郎 (東北大学病院血液免疫科 医員
→ 南三陸診療所 勤務 <MMB クリニカルフェロー>)
- 鈴木 由美子 (造血細胞移植コーディネーター)



関連病院探訪 ～第2回 大崎市民病院 血液内科, リウマチ科～

当院は宮城県北・岩手県南の膠原病内科・血液内科診療の要として、日々診療にあたっております。膠原病内科は高井 修 副院長が100人の膠原病内科患者の外来を連日行っておりましたが、近年は大学からの外来の応援も頂きながら診療をされております。血液内科は高橋・小野寺の体制で診療しております。昨年までは朝に病棟で医者同志が顔を合したきり、後はお互い頑張れ（生きて帰ってこい）といった感じで夕方までお互い何をしているかわからない程に忙しいこともありましたが、最近血液内科も大学からの外来の応援を頂けるようになり、また今年には後期研修医の李 尹河(り ゆな)医師が加わり、以前よりは幾分はゆとりができ、お互いの生死確認は頻回にできるようになりました（高井先生には以前久しぶりに病院内ですれ違った際に、お生きていたのかと言われたこともありました）。

そんな当院ではありますが、2014年に新病院に建て替えとなりました。それに伴い千手寺町から穂波地区へ移転となりました。以前は病院の横が寺・墓地という状況でお盆にはあたり一帯が線香のにおいが立ち込め煙たくなっており、患者さんに、きつと治りますとはなかなか言えない状況でしたが、穂波地区は周囲に田んぼが広がるのどかな環境となり診療がしやすくなりました。しかしながら昨年は病院周囲の小川が氾濫し、病棟からの光景はさながら水攻めの様な状況となったり、秋には稲わらを焼く煙のにおいが血液病棟内に充満するなど、穂波地区

ならではの悩みもあります。血液病棟は新病院になり混合病棟から単科での29床の病棟となり、無菌病棟(クラス100・8床)と一般血液病棟とに看護勤務体制を分けて診療しており、高齢者の終末期治療から若年者の白血病まで幅広く対応が可能となっております。2003年度より始まった移植の件数は自家移植75件、血縁者間同種移植20件、臍帯血移植13件と計108件になります。新病院になり今後の病院の発展を期待したいところではありますが、医療環境の変化に伴い様々な悩みもあります。

血液内科では造血細胞移植学会の方針により施設要件がかなり厳しくなるため、ここ2年の間に臍帯血移植の認定の取り消しは避けられそうにありません（こればかりは当院の規模的にはなす術がなさそうであります）。膠原病内科は県北の要として生物学的製剤を含めた第一線の治療を行ってきたとの誇りが高井先生にはあるとのことですが、あと数年で定年退職となるにあたり、現在の当院の患者さんをどうしていけばよいのかと日々悩まれています。病院自体は他科との連携が非常にスムーズであり働きやすい環境が整っており、いい病院になっていることは確かです。症例も豊富で勉強になることばかりです。病院紹介が医師募集アピールになってしまいましたが、いい病院ですよ。勤務医募集です！



前列左より：

小野寺 晃一（血液内科）

高井 修 副院長（リウマチ科）

高橋 太郎（血液内科）

李 尹河（後期研修医）

後列左より：

高橋 直樹（初期研修医）

大槻 泰史（初期研修医）



2016年11月～2017年1月の当科および関連部局からの発表論文をご紹介します。

1. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. *Genet Med*. 2017 Jan 19. doi: 10.1038/gim.2016.197. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28102861.
2. Nasu K, Yamaguchi K, Takanashi T, Tamai K, Sato I, Ine S, Sasaki O, Satoh K, Tanaka N, Tanaka Y, Fukushima T, Harigae H, Sugamura K. Crucial role of carbonic anhydrase IX in tumorigenicity of xenotransplanted adult T-cell leukemia-derived cells. *Cancer Sci*. 2017 Jan 11. doi: 10.1111/cas.13163. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28075522.
3. Kobayashi M, Kato H, Hada H, Itoh-Nakadai A, Fujiwara T, Muto A, Inoguchi Y, Ichiyonagi K, Houjou W, Tomosugi N, Sasaki H, Harigae H, Igarashi K. Iron-heme-Bach1 axis is involved in erythroblast adaptation to iron deficiency. *Haematologica*. 2016 Dec 7. pii: haematol.2016.151043. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27927768.
4. Shoji N, Endo Y, Iikubo M, Ishii T, Harigae H, Aida J, Sakamoto M, Sasano T. Dentin hypersensitivity-like tooth pain seen in patients receiving steroid therapy: An exploratory study. *J Pharmacol Sci*. 2016 Nov;132(3):187-191. doi:10.1016/j.jphs.2016.10.004. PubMed PMID: 27842970.

お知らせ：内科学会東北地方会

本年と来年、日本内科学会東北地方会の開催主幹が当科になります。関連病院の皆様からの積極的な演題登録、御協力をよろしくお願いいたします。



2017年1月某日 荘厳な雰囲気漂う瑞鳳殿の石段