

## 巻頭言

猛暑がやっと過ぎたと思っていたら、あっという間に秋の学会シーズンとなり、今年も残り時間がもう少しとなくなってしまいました。あわただしい毎日をご過ごされている先生方も、時間が過ぎるのが本当に早いと感じられているのではないかと思います。

専門的な論文を読む時間もままならない中、本を読む時間を取るのには本当に厳しいところですが、久しぶりに一気読みをした本があります。いわゆる小説ではないのですが、「目のみえない人は世界をどう見ているのか」(伊藤亜紗著、光文社新書)という本です。生物学から美学へ転向した研究者が、目の見えない人はどのようにものを見ているのかという視点で展開した身体論です。我々のとらえる視覚障害者は、椅子で例えると4本足の椅子の1本の足が欠けたバランスが取れない椅子ですが、筆者の考える視覚障害者は3本の足を三角に配置した機能する椅子です。我々はすべての情報の8割を視覚から得るとされており、その情報は我々の世界を維持するために必須ですが、無駄な情報も氾濫しており、脳は飽和している状態です。一方、視覚障害者が得られる情報は限られている

ものの、その脳には余裕があり、足を感じ覚器官として用い、触覚で読み、聴覚で眺めることにより、我々が見得ない別の世界を構築しているようです。新しいアプローチと切り口で視覚障害者の「見える」世界を表現した本で、障害者をステレオタイプで定義しがちな我々にとって、目からウロコの的な本といってもよいかもしれません。専門書ではありませんので、寝転んで読んでも、移動の新幹線で読んでもOKです。ご興味がありましたら、是非どうぞ。

さて、今回の日本血液学会学術集会以アナウンスされた通り、2021年の日本血液学会学術集会在仙台で開催することになりました。これまで東北では、昭和61年に第28回日本臨床血液学会を秋田大学真木正博教授(産婦人科)が、平成11年に第41回日本臨床血液学会を秋田大学三浦亮教授(第三内科)が主催されていますが、いずれも日本臨床血液学会で、旧日本血液学会、統合後の日本血液学会が東北で開催されたことはありません。ある意味、東北の血液内科学教室、血液内科医にとって、日本血液学会の東北開催

## 今号の内容

巻頭言	p1
学位報告	p2
受賞報告	p3
学会報告	p4
イベント報告	p5
関連病院探訪	p6
人事異動	p7
業績紹介	p7-8

は長年の悲願であったといってもよいかもしれません。東北で初となるこの学術集会是、東北6県の血液内科学教室、血液内科医が一つとなって主催する学術集會を目指したいと考えています。先生方におかれましては本学術集會の成功に向けて、ご支援・ご指導賜りますよう、心よりお願い申し上げます。

(張替 秀郎)

町山 智章 先生

## 「マウス肺炎症におけるTRAF5によるオンコスタチンMの機能制御」

私は「マウス肺炎症におけるTRAF5によるオンコスタチンMの機能制御」というテーマで学位論文を提出させて頂きました。

オンコスタチンM(OSM)はIL-6ファミリーに属するサイトカインであり、間質性肺炎や炎症性腸疾患など様々なヒトの炎症性疾患での関与が報告されています。したがって、関節リウマチに対するIL-6阻害薬などと同様に、ヒト疾患において治療標的になりうる可能性が示唆されますが、シグナル制御などに不明な点も少なくありません。そこで、主にOSM受容体や、関連するアダプタータンパク質に焦点を当て解析を行いました。

アダプタータンパク質TRAF5はシグナル伝達分子gp130に会合することでIL-6受容体シグナルを阻害し、これによりTh17細胞の分化を抑制することが明らかになっています。OSM受容体はgp130とOSMRβのヘテロダイマーで形成されることから、IL-6シグナルと同様にTRAF5はOSMシグナルに対して抑制的に作用することが当初予想されましたが、TRAF5はOSMによる肺炎症を接着因子VCAM-1の発現誘導を介して正に制御していることを新たに発見しました。

本研究では、まず第一にフローサイトメトリー解析によりマウスの肺ではOSM受容体は内皮細胞と間質細胞に最も顕著に発現していることを明らかにしました。そして、TRAF5欠損マウスの肺から採取した線維芽細胞では、野生型マウスと比較してin vitroでOSMにより誘導されるVCAM-1の発現の有意な低下が認められました。更に、OSMをマウスに経鼻投与することで誘導される肺炎モデルにおいて、野生

型マウスと比較してTRAF5欠損マウスでは好酸球浸潤の有意な減弱が認められました。in vitroでのマウス線維芽細胞の実験結果と同様に、経鼻投与によるマウス肺の内皮細胞や間質細胞上のVCAM-1発現はTRAF5欠損マウスでは有意な低下が認められ、好酸球浸潤の減弱の一因と考えられました。

これらの結果から、TRAF5はOSMによる炎症をVCAM-1の発現を介して制御していることが明らかとなり、OSMやTRAF5がヒト肺疾患においても治療標的となりうる可能性が示唆されました。OSMによるVCAM-1発現の制御メカニズムとして、IL-6シグナルとは異なるシグナル伝達系を介して作用する可能性が考えられましたが、本研究では詳細を明らかにするまでには至らなかったため、今後の課題であり更なる解析が必要です。

最後になりましたが、本研究を行うにあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました免疫学教室の石井直人先生、宗孝紀先生をはじめとする研究室の皆様にも深く感謝を申し上げます。また、このような機会を与えてくださった張替秀郎先生、ご指導を賜りました血液免疫科の皆様にも、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。





## 受賞報告

### 加藤 浩貴 先生 「日本血液学会奨励賞受賞」

この度、第80回日本血液学会学術集会にて日本血液学会奨励賞を受賞致しましたので、謹んでご報告申し上げます。本賞は私の大学院での研究に基づくものであり、手厚いご指導を頂きました張替秀郎教授、五十嵐和彦教授（生物化学分野）をはじめ、大変お世話になりました研究室の皆さまに改めて御礼申し上げます。本研究は、環境の変化に応じた造血幹・前駆細胞の分化調節機構の解明に挑戦したもので、まだまだ不明な点が多く残っているのが現状ですが、今後の更なる研究により白血病や貧血などの血液疾患の理解・治療につながれば幸甚です。

現在私は貴重な機会を頂きまして、2018年6月より米国ボストンにて博士研究員として白血病及び腫瘍免疫に関する研究を行なっております。新たな環境で研究をスタートさせるには、自分の実力が全く足りていない事を日々痛感しております。まだまだ今後の研究の方向性など五里霧中といった状況ではありますが、本賞を励みとして、エキサイティングでかつ臨床にも応用可能な研究ができるように頑張っていきたいと存じます。

今回、この様な素晴らしい機会を頂きましたことをご関係者の皆様に改めて御礼申し上げます。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

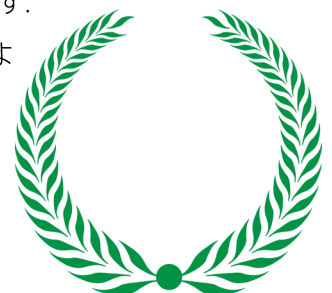
### 齋藤 慧 先生 「日本鉄バイオサイエンス学会学術奨励賞」

この度、第42回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会にて、学術奨励賞を受賞することができましたので、ご報告させていただきます。今回受賞した演題の題名は「X連鎖性鉄芽球性貧血モデルの樹立及び特性解析」です。これは私の大学院の学位論文のテーマであり、また長らく当科の研究室で行われてきた研究テーマの一環でもあります。

当研究室ではヘム合成の律速酵素であるALAS2遺伝子の変異が原因となるX連鎖性鉄芽球性貧血(XLSA)を研究テーマとしてきました。これまで当科ではin vivo, in vitroともに少数の環状鉄芽球を再現することはできていましたが、その詳細な病態生理の解析を行えるような安定した実験系を確立することはできていませんでした。そこでまず、ヒト赤芽球細胞株にゲノム編集技術であるCRISPR/Cas9システムを用いることにより、以前当科で報告したXLSA家系に認められた変異と同様の、

ALAS2遺伝子イントロン1のエンハンサー領域を欠損した変異細胞株を樹立しました。さらにその変異株を分化促進することで、環状鉄芽球の安定的な再現に成功し、またその形成や病態に関わる因子についての新たな知見を得ることができたために、今回の発表に至りました。これはひとえに張替教授、藤原亨先生をはじめとした多数の先生方のご支援とご指導の賜物であり、深く感謝しております。ただし、この実験系の改良点や未だに解明されていないことも多数残されていることから、今後とも他の先生方と協力しつつ、実験を進めていきたいと考えております。

今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願いたします。





第80回日本血液学会学術集会が10月12～14日に大阪市で開催され、当科からは下記の演題を発表いたしました。会期中は天候にも恵まれ清々しい雰囲気の中で、各々のセッションでは活発な討議が行われていました。

- 鈴木 琢磨 先生  
[OS1-11A-3] Scurfyマウスにおける全身性のNRF2活性化がもたらす炎症抑制作用の解析
- 市川 聡 先生  
[PS3-16-4] びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるsIL-2R値の層別化予後因子としての意義
- 佐野 沙矢香 先生  
[PS1-24-6] 成熟T細胞性リンパ腫に対する臍帯血移植：10例の報告
- 齋藤 慧 先生  
[OS1-8A-5] X連鎖性鉄芽球性貧血の細胞モデルの解析
- 小林 匡洋 先生  
[PS3-26-6] ダラツムマブ投与中にサイトメガロウイルス抗原血症陽性化を示した多発性骨髄腫の2例
- 大橋 圭一 先生  
[PS2-2-3] 転写因子GATA-2の制御因子同定のためのスクリーニング法の確立
- 大西 康 先生  
[OS2-11C-6] T-LGL白血病に対するシクロスポリンA治療：単施設の経験
- 大地 哲朗 先生  
[OS2-7B-6] CD56陽性皮膚T細胞リンパ腫6例の後方視的解析
- 福原 規子 先生  
[OS1-8D-4] 日本人再発難治性MCL患者に対するIbrutinibの第II相試験：最終解析結果  
[OS1-8D-5] 再発または難治性の日本人低悪性度B細胞リンパ腫患者に対するコパンリシブの第Ib相試験



加藤 浩貴 先生 日本血液学会奨励賞受賞式にて  
張替教授、五十嵐教授とともに



## イベント報告 ～芋煮会2018～

2018年10月8日(月) 体育の日に広瀬川牛越橋付近にて「第3回東北大学病院 血液免疫科・東14階病棟 大芋煮会」が開催されました。昨年度はあいにくの台風到来で開催できませんでした。本年度も台風が来て心配しておりましたが、幸い前日に通過し、やや暑いぐらいの秋晴れの中で行うことができました。

宮城風、山形風芋煮に加えて、例年お世話になっております山形市立病院済生館 木村 淳先生より今年も旬の秋刀魚やカレー、すき焼き、張替教授の奥様より栗ご飯、他参加者の皆さんからも果物など食欲の秋を代表する旬の食材を差し入

れていただき堪能することができました。

医局、病棟、関連病院より多くの方々に参加していただき、本年度も芋煮会を盛大に執り行うことができました。お陰様で3年前に続きテレビ取材を受けさせていただき (<http://ox-tv.jp/nc/p/movie/?t=w&d=20181008&no=17>)、仙台の秋の風物詩を楽しむ様子をお伝えさせていただくことができました。来年度以降も秋を感じながら交流を深める場として開催していければと思いますので、皆様是非ご参加ください。

(石井 悠翔)





## 関連病院探訪 ～石巻赤十字病院 血液内科～

当院は血液内科を扱う中核病院として県内で最も東に位置し、石巻・登米だけでなく気仙沼地域を含めた血液疾患の診療にあたっています。これまで「東北一、活気ある病院」が当院の目標像でしたが、2018年度からは日本を飛び越え「世界一強く、そして優しい病院」が新たな目標像になりました。新設された三陸自動車道の石巻女川ICからおりてすぐであり、三陸自動車道の延伸・交通アクセスの向上に伴い患者数は増加の一途です。職員は皆がんばっていると思います。血液内科も高川、中嶋の2人体制でがんばっています。

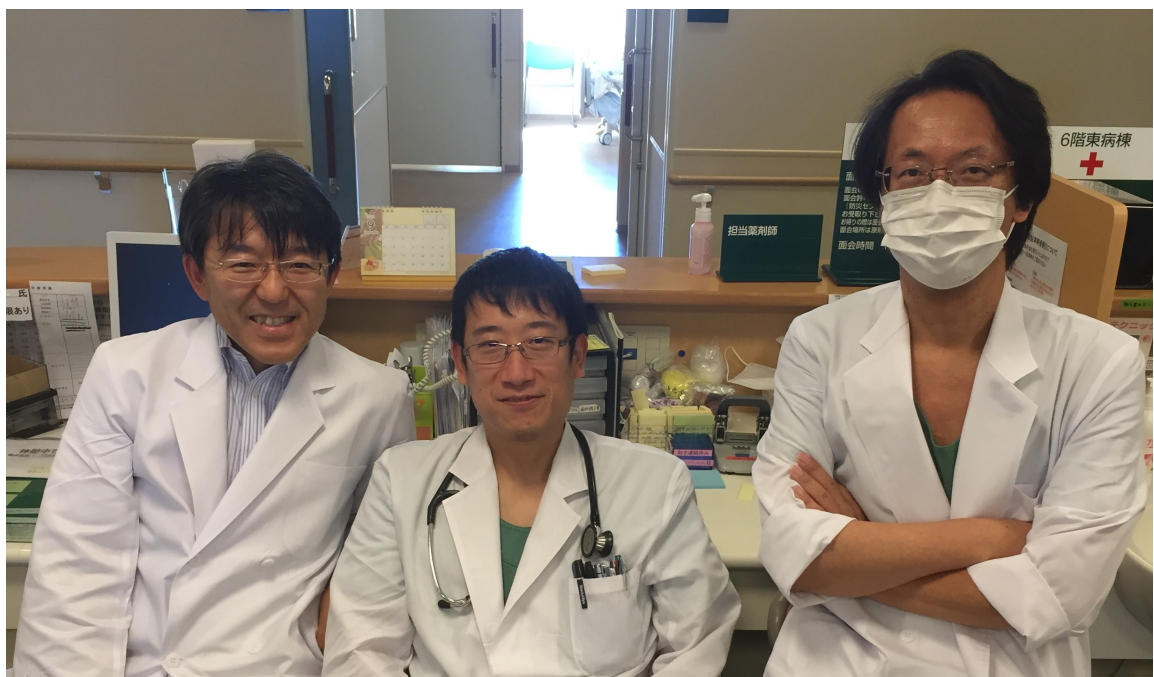
入院診療は造血器腫瘍を中心に血液疾患全般に対応し、年齢や疾患に偏りのない幅広い症例が集まります。病棟は6階、腫瘍内科、乳腺外科との混合病棟で、血液内科の規定病床は無菌2床、セミクリーン6床を含んだ13床ですが、常に18～20人前後の入院患者さんがいます。当院は「断らない救急」を掲げており（救急車を断ることは実際にはほぼゼロのようです）、病床稼働率が今年度は98%台が続いており、入院適応のハードルを上げ

ないといけないことも時々あります。外来では週に延べ150人の患者さんを診療していますが、大学から週に3回の手厚いサポートをいただき対応できています。

造血幹細胞移植にも積極的に取り組んでいます。骨髄バンクおよび臍帯血バンクの移植認定施設ではないので同種移植は血縁ドナーに限られますが、ここ数年間は年に同種2-3件、自家4-6件の移植を行っています。バンクからの移植が必要なケースでは、東北大学病院を中心とした関連病院と連携して診療にあたっています。

当院は県内あるいは東北でみても人気の初期研修病院です。後期研修（新内科専門医制度）にも対応しています。各科充実しており、連携も非常にスムーズです。仙台からも意外と近いです。見学がてら一度遊びにいらしてください。

(中嶋 真治)



血液内科病棟にて 左から張替教授、中嶋先生、高川先生



## 人事異動

この秋の当科および関連病院の主な人事異動をご報告いたします。

### 【転出】

城田 祐子 先生 (血液免疫科 院内講師 → 東北医科薬科大学 内科学第三)

### 【内部】

外来医長： 城田 祐子 先生 ⇒ 白井 剛志 先生

## 業績紹介

2018年3月～10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. Ochi T, Onishi Y, Nasu K, Onodera K, Kobayashi M, Ichikawa S, Fujiwara T, Fukuhara N, Yamada-Fujiwara M, Harigae H. **Umbilical Cord Blood Transplantation Using Reduced-intensity Conditioning without Antithymocyte Globulin in Adult Patients with Severe Aplastic Anemia.** Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Oct 3. pii: S1083-8791(18)30606-2. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.039. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30292011.
2. Kato H, Itoh-Nakadai A, Matsumoto M, Ishii Y, Watanabe-Matsui M, Ikeda M, Ebina-Shibuya R, Sato Y, Kobayashi M, Nishizawa H, Suzuki K, Muto A, Fujiwara T, Nannya Y, Malcovati L, Cazzola M, Ogawa S, Harigae H, Igarashi K. **Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage 'choice' to cause anemia.** Nat Immunol. 2018 Oct;19(10):1059-1070. doi: 10.1038/s41590-018-0202-3. Epub 2018 Sep 24. PubMed PMID: 30250186.
3. Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H. **Sustained Remission of  $\gamma\delta$  T-Cell Lymphoma by Graft-Versus-Lymphoma Effect That Relapsed Early After Cord Blood Transplantation.** Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Sep;18(9):e369-e372. doi: 10.1016/j.clml.2018.06.019. Epub 2018 Jun 27. PubMed PMID: 30017597.
4. Fujiwara T, Harigae H. **Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia.** Free Radic Biol Med. 2018 Aug 8. pii: S0891-5849(18)31355-8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.008. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30098397.
5. Shirai T, Hanaoka R, Goto Y, Kojima I, Ishii Y, Hoshi Y, Fujita Y, Shiota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H. **Takayasu Arteritis Coexisting with Sclerosing Osteomyelitis.** Intern Med. 2018 Jul 1;57(13):1929-1934. doi: 10.2169/internalmedicine.0329-17. Epub 2018 Feb 9. PubMed PMID: 29434141; PubMed Central PMCID: PMC6064701.
6. Ono K, Onishi Y, Kobayashi M, Hatta S, Nasu K, Watanabe S, Ichikawa S, Okitsu Y, Fukuhara N, Harigae H.  **$\gamma\delta$  T cell clonal proliferation early after PD-1 blockade.** Ann Hematol. 2018 Jun 26. doi: 10.1007/s00277-018-3406-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29946908.
7. Machiyama T, So T, Okuyama Y, Kobayashi S, Phung HT, Asao A, Harigae H, Ishii N. **TNF receptor associated factor 5 controls oncostatin M-mediated lung inflammation.** Biochem Biophys Res Commun. 2018 May 15;499(3):544-550. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.186. Epub 2018 Apr 2. PubMed PMID: 29596835.
8. Shimada S, Nakamichi T, Yamada G, Narumi K, Usubuchi H, Yamamoto T, Ichikawa S, Fukuhara N, Miyazaki M, Harigae H, Sato H, Ito S. **Concurrent isolated IgG2-positive membranous nephropathy and malignant B-cell lymphoma.** CEN Case Rep. 2018 May 15. doi: 10.1007/s13730-018-0336-z. [Epub ahead of print] PubMed PMID:29766466.



9. Ishida H, Imamura T, Morimoto A, Fujiwara T, Harigae H. **Five-aminolevulinic acid: New approach for congenital sideroblastic anemia.** *Pediatr Int.* 2018 May;60(5):496-497. doi: 10.1111/ped.13558. PubMed PMID: 29878633.
10. Mishima E, Suzuki T, Takeuchi Y, Seiji K, Fukuhara N, Takase K, Harigae H, Abe T, Ito S. **Renovascular hypertension associated with JAK2 V617F positive myeloproliferative neoplasms treated with angioplasty: 2 cases and literature review.** *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018 Apr;20(4):798-804. doi:10.1111/jch.13257. Epub 2018 Apr 14. PubMed PMID: 29656438.
11. Ishii Y, Shirai T, Hoshi Y, Fujita Y, Shiota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H. **Nasal Septal Perforation in Propylthiouracil-Induced Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis.** *Case Rep Rheumatol.* 2018 Mar 22;2018:8192021. doi: 10.1155/2018/8192021. eCollection 2018. PubMed PMID: 29765786; PubMed Central PMCID: PMC5885392.

今年も、恒例の血液免疫病学セミナーを右記の日時、場所で開催いたします。毎年、医局員一同でいろいろな工夫を加えて、参加していただく研修医の先生方、学生さんに我々の科の診療のactivityを感じてもらえるよう、試行錯誤しています。

今年も、"impressive cases"と題して、若手の先生からベテランの先生まで、それぞれに印象深かった症例、言わば"インスタ映え"するような症例、"劇的ビフォアアフター"を見られる症例、教訓を得られた症例などをフランクに提示して、血液免疫疾患診療の醍醐味を感じてもらおうというセッションも準備しています。

**血液免疫病学  
セミナー 2018**

**2018年11月3日(土) 4日(日)**  
12:00 p.m. START 10:00 a.m. FINISH

会場: ホテルニュー水戸屋 (太白区・秋保温泉)  
参加費: 2000円 (宿泊代込)

micro, macro, and kaleidoscopic  
~ 多彩な視点から考える血液免疫病学 ~

- ★ Clinical pearls  
明日からの診療に使える知識・コツを伝授
- ★ Clinical conferences  
研修医・学生参加での問題解決型参加型講義
- ★ Impressive cases  
印象深い経験談や耳寄りな小話がたくさん

事務局: 東北大学病院 血液・免疫科  
市川 聡  
E-mail: satoshi.ichikawa.b4@tohoku.ac.jp  
TEL: 022-717-7165  
URL: http://www.rh.med.tohoku.ac.jp

申し込み締切 2018年9月28日(金)まで

主催: 東北血液免疫病学研究会  
共催: 公益財団法人 一迫記念 READ血液アカデミー