

## 巻頭言

季節外れの暖冬に新型コロナウイルスの出現と波乱含みの年明けとなりました。これ以上の天変地異が起きないことを祈るのみです。

さて、今年から旧第二内科は元日の賀詞交歓会をやめて、1月第4週土曜日に新年会を開催することとなりました。新たな行事日程の変更にもかかわらず、多数のOBの先生方にご参加いただきましたことを厚く御礼申し上げます。

本号では、この新年会の様子に加え、学位報告、論文紹介を掲載しました。紹介論文はNature Communication誌に受理された当科免疫グループの武藤先生、白井先生、藤井先生らの論文です。血管炎患者血清からオリジナルの方法で自己抗体が認識する抗原を同定し、その病的意義を明らかにした研究で、今後、新たな診断法、治療法の確立につながるだけでなく、新たな疾患分類への展開が期待される価値の高い研究です。また、学位報告として載せた研究も一流誌への投稿を予定している

レベルの高い研究です。是非、記事をご一読ください。

臨床に関しては、診療体制に大きな変化があり、4月から血液・免疫科を血液内科・リウマチ膠原病内科に再編することといたしました。それぞれサブスペシャリティとして確立された領域であり、他の大学病院・中核病院ではそれぞれ独立した診療科として標榜している診療科なので、自然の流れといえますが、それぞれの診療科が見える化されたこととはいろいろな意味で、大きな意義があると思います。来年度内には病棟も2診療科に分けて再編する予定です。この再編を機に、それぞれの専門領域の重要性と必要性を十分にアピールし、血液内科学、リウマチ・膠原病内科学のさらなる発展を目指していければと思います。なお、医学系研究科・医学部の分野は血液・免疫病学分野のままで、医局もこれまで通りで変わりがないことを申し添えます。

今号の内容	ページ
巻頭言	1
学位報告	2-3
イベント報告	4-5
論文紹介	6
業績紹介	7-8

さて、来年はいよいよ日本血液学会総会を仙台で開催します。本格的な準備も始まりましたが、気候変動・感染症と何が待ち構えているかわかりません。今年も気が休まることのない一年になりそうですが、年の終わりに「また一歩進めた」ということが実感できる年になればと思います。OBの先生方にはおかれましては、引き続きご支援・ご指導賜りますようお願い申し上げます。

(張替 秀郎)



石井 悠翔

### 「メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ2aを介したB細胞活性化抑制機構と全身性エリテマトーデス治療への応用」

私は大学院で「メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ2aを介したB細胞活性化抑制機構と全身性エリテマトーデス治療への応用」というテーマで研究をさせていただき、学位を取得させていただくことになりました。

遺伝子発現変化は、細胞外刺激が、様々なシグナルを介して、クロマチン構造の変化や転写因子の局在を変化させることで起こり、遺伝子自体に影響せず、発現量を変化させることから「エピジェネティクス」と言われます。メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ2a (Mat2a)はメチオニンとATPからS-アデノシルメチオニン (SAM)を合成する酵素です。エピジェネティック修飾の一つであるメチル化反応の大部分は、メチル基転移酵素が、SAMからメチル基をDNAやヒストンといった基質に転移させることで生じます。

これまで、マクロファージやT細胞が活性化する際に、メチオニンの取り込みが上昇し、SAM合成が上昇することやB細胞活性化の際に、DNAやヒストンのメチル化が主要な活性化に関連する遺伝子の発現に関与することが報告されていました。しかし、B細胞でのメチオニン代謝系の役割は明らかではありませんでした。そこで、B細胞におけるMat2aの役割を明らかにして、新たな治療標的としての開発を試みました。

マウス脾臓B細胞でLPS+IL-4刺激により誘導されるIgG1へのクラススイッチは、複数のMat2a阻害剤やメチオニン制限により抑制されました。これよりMat2a阻害によりクラススイッチが抑制されることが示唆されました。

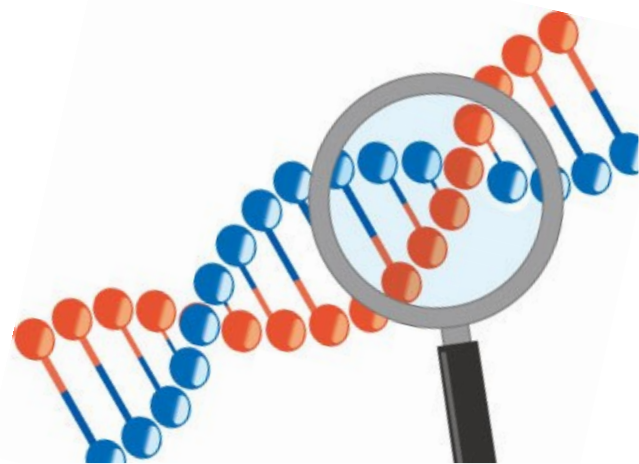
この機序を明らかにするため、クラススイッチの過程で上昇するgermline transcriptの発現をみると、その発現はMat2a阻害で有意に減少していま

した。次にIghg1 germline transcriptのSwitch領域の、遺伝子発現の促進に働くヒストンのH3リジン4トリメチル化(H3K4me3)修飾に注目すると、減少していました。他にも、遺伝子組換えや形質細胞分化に大事な遺伝子がH3K4me3修飾の減少とともに、発現を抑制されており、Mat2a阻害によるSAMの減少でH3K4me3修飾が減少し、一部のB細胞活性化関連遺伝子の発現が低下すると考えられました。

以上よりMat阻害が、自己抗体産生と全身の臓器障害が特徴である全身性エリテマトーデス(SLE)の病態を改善させることが期待されました。この仮説を検証するため、ループモデルマウスMRL/lprマウスにMat阻害剤を投与しました。著明な脾腫、リンパ節腫大や腎病理所見の改善、自己抗体産生の低下を認め、Mat阻害がSLEの病態を改善しました。

本研究により、B細胞におけるメチオニン代謝系の重要性が明らかになり、Mat2aのSLE治療に対する新たな治療標的としての可能性が見出されました。

最後に、本研究を行う上で、研究の場と貴重な経験の機会を与えていただき、ご指導いただいた生物化学分野 五十嵐和彦先生、研究の機会を与えてくださり、ご助言いただいた血液免疫病学分野 張替秀郎先生、石井智徳先生、藤井博司先生、他両分野の先生方に深く御礼申し上げます。



秋田 佳奈恵

## 「B細胞の活性化におけるインターフェロンαによるpretreatment作用と活性化B細胞に対するForkhead box M1阻害薬の効果の研究」

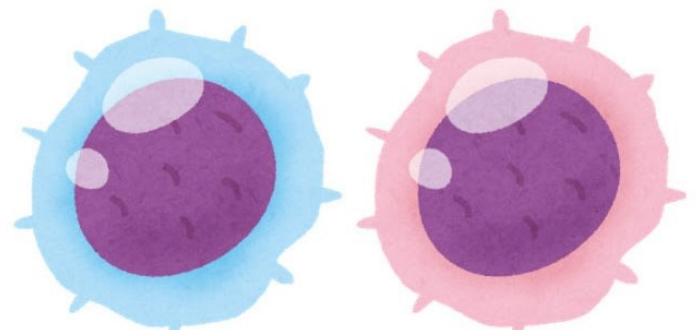
私は「B細胞の活性化におけるインターフェロンαによるpretreatment作用と活性化B細胞に対するForkhead box M1阻害薬の効果の研究」というテーマで学位論文を提出させて頂きました。

全身性エリテマトーデス (SLE) では抗二本鎖DNA抗体を始めとする自己抗体が産生され、腎臓、皮膚などの組織にそれらの自己抗体が沈着することにより炎症性病変を形成します。SLE患者の末梢血ではB細胞の異常な活性化により形質芽細胞が増加して自己抗体が産生されますが、その機序にはI型インターフェロン (IFN) の関与が示唆されています。マイクロアレイ解析にて、SLE患者のナイーブB細胞、メモリーB細胞、形質芽細胞のいずれも健常人に比べてType I IFN signatureが有意に上昇しており、SLE患者の形質芽細胞ではcell cycle signatureが有意に上昇していることを確認しました。また、upstream解析にてSLE患者の形質芽細胞では転写因子であるFOXM1の発現が有意に上昇していることを見出しました。FOXM1は腫瘍領域では治療標的として報告はされているものの、膠原病領域での報告は少数であり、特にSLEについては未報告です。B細胞の分化や生存におけるFOXM1の機能的役割を解明できれば、新たなSLE治療法の開発につながる可能性があると考え、本研究ではB細胞の活性化におけるIFNαのpretreatment作用の意義を検証し、FOXM1阻害薬が活性化B細胞へ及ぼす効果について検討しました。

健常人末梢血からB細胞を分離し、抗IgG+IgM抗体にてB細胞受容体 (BCR) を、CpGにてToll様受容体9 (TLR9) を刺激後、B細胞の活性化に対するIFNαのpretreatment作用をフローサイトメトリーにて評価し、FOXM1の発現に対するIFNαの

pretreatment作用をRT-PCRにて評価しました。そして、BCR刺激により活性化したヒトB細胞において、IFNαのpretreatment作用の有無によるFOXM1阻害薬のFDI-6の効果について、FOXM1の発現をRT-PCRにて定量し、細胞死の誘導をフローサイトメトリーにて評価しました。健常人のB細胞をBCRで刺激した場合、細胞サイズ、CD86の発現、細胞増殖においてIFNαのpretreatmentによる促進作用を認めましたが、TLR9で刺激した場合はこれらの効果を認めませんでした。BCR刺激による活性化B細胞では、IFNαのpretreatment作用によりFOXM1の発現は有意に上昇しました。また、活性化B細胞にFDI-6を添加することにより、FOXM1の発現が低下し、未刺激B細胞に比べて高率にアポトーシスが誘導されることを確認しました。さらに、FDI-6によるアポトーシス誘導効果はIFNαによるpretreatmentを行った活性化B細胞においてより強く認められました。

本研究では、I型IFNのpretreatmentによりBCR刺激後のB細胞活性化が促進し、FOXM1を阻害することによりIFNαのpretreatmentを行った活性化B細胞において高率にアポトーシスが誘導されました。今回見出されたIFNα pretreatment-FOXM1-cell activation/survivalのaxisはSLEにおけるIFNα signatureの新たな病的意義を示唆しており、新たな治療標的になる可能性が示唆されました。最後に、本研究を遂行するにあたりご指導を賜りました、張替秀郎先生、藤井博司先生をはじめとする研究室の皆様には心から感謝申し上げます。





## イベント報告① ～第二内科医局新年会～

今年度より腎・高血圧・内分泌科と合同で、勝山館にて第二内科新年会を令和2年1月25日に開催しました。約100名の先生方に参加して頂き、道又勇一先生、柴田昭先生、佐々木毅先生、伊藤貞嘉先生、張替秀郎先生ご挨拶のあと、千田典夫先生の乾杯の御発声で始まりました。約2時間の盛況な懇談の後、最後は宮崎真理子先生の締めのお言葉でお開きとなりました。来年度も今年度と同様第2内科新年会を1月第4土曜日に開催予定としております。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）



## イベント報告② ～どんと祭～

本年よりどんと祭実行委員を務めさせていただいております大学院生の渡邊です。去る1月14日(火)に松焚祭裸参り(どんと祭)に参加いたしまして、おかげさまで無事に参拝を終えましたのでご報告させていただきます。本年は数年ぶりの平日開催となりましたが、総勢21名、血液・免疫科医師、看護師をはじめ、検査部検査技師、学部生、留学生など多くの方にご参加いただきました。平日ということもあり業務終了後の午後7時ごろに医局を出発し、病棟にて患者様に出発の挨拶および安全祈願をし、大崎八幡宮へと向かいました。道中ですが、当日の天気は下り坂で夜にかけて雨もしくは雪という予報もあったので心配しておりましたが、幸い天候には終始恵まれ凍えるような寒さを感じることはほぼありませんでした。例年は境内に到着してから本殿周辺で待機する時間があり最も寒さが身に染みる時間なのですが、本年はピークの時間より遅く出発したこともあり、到着と同時にご祈禱をいただきまし

た。参拝者全員でお神酒をいただき、神主様よりご祈禱いただき本年の医局繁栄と病棟安全を祈願いたしました。

仙台の冬の伝統行事とも言えるどんと祭、私個人としては5回目の参加となりました。冬空の下寒さは少なからずありますが、伝統的な装束に身を包み、含み紙をくわえ無言のまま鐘の音のみが響く中を歩いていると無心になることができ、新たな気持ちで1年を過ごすことができるように毎年感じております。

最後になりましたが、平日にもかかわらずご参加いただきました皆様、事前準備をお手伝いいただきました皆様に厚く御礼申し上げます。来年以降も参拝いたしますので是非お気軽にご参加お待ちしております。

(渡邊 正太郎)





### 高安動脈炎における新規自己抗体

この度、高安動脈炎における新規自己抗体についての論文が、Nature Communications誌に掲載されました。本研究は、私が大学院時代に藤井博司先生のご指導のもと行っていました。抗血管内皮細胞抗体の研究に端を発しております。当時、種々の膠原病において抗血管内皮細胞抗体活性を測定しましたが、高安動脈炎では過半数に活性が認められました。入局後に石井智徳先生と高安動脈炎の超音波の検討をしていた事もあり、大型血管炎に興味があったこと、また高安動脈炎には疾患標識マーカーがないことから、高安動脈炎における自己抗体の対応抗原同定に本格的に取り組むこととしました。藤井先生とSARFと名付けた、レトロウイルスベクターとフローサイトメトリーを用いた発現クローニングシステムを用いて同定を試みましたが、かなり難易度が高く、2年間ほど同定できずに試行錯誤しました。当時の新規手法でcDNAライブラリーを作成し、かなり細かく条件設定をした事が功を奏し、大学院修了後の2012年にプロテインC受容体 (EPCR) とスカベンジャー受容体 (SR-BI) の2種を高安動脈炎の主要な自己抗原として同定することができました。その後留学のため一時休止しておりましたが、帰国後に武藤智之先生が大学院生としてこの研究に参加し、これらの自己抗体を種々の膠原病で測定するとともに、その病態への関与についての検討を進めました。膠原病において、各自己抗体は高安動脈炎に特異的かつ排他的（各々1/3程度に検出）で、各自己抗体陽性群に異なる臨床的特徴を



有する可能性が考慮されました。また、自己抗原はvasa vasorumと呼ばれる微小血管（血管の栄養血管）の内皮細胞で発現亢進を認めることも分かりました。基礎的検討では、EPCRとSR-BIは共に血管炎症を抑える作用を有しており、各自己抗体はその抑制作用を阻害するという結果が得られました。本論文では、同定した自己抗体の血管炎症持続への病的意義を、これまでにはなかった機序で提唱しております。

今後は、国内外の多施設の検体を用いての妥当性確認が必要ですが、臨床応用に向けての開発を進めております。また、抗EPCR抗体は、高安動脈炎と合併することが知られている潰瘍性大腸炎においても検出されるため、微小血管炎症性疾患としての包括的な病態解明を行っていきたいと考えております。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（16H06642, 18K16136）およびかなえ医薬振興財団助成金、難病医学財団医学奨励助成金の支援を受けて行われました。張替教授をはじめ、非常に多くの先生方やスタッフの方々、そして多くの患者様のご支援とご協力を頂いており、この場をお借りして改めて感謝申し上げます。

（白井 剛志）

東北大学プレスリリース <https://www.med.tohoku.ac.jp/news/4342.html>

**Title:** Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis

**Authors:** Tomoyuki Mutoh, Tsuyoshi Shirai, Tomonori Ishii, Yuko Shirota, Fumiyoshi Fujishima, Fumiaki Takahashi, Yoichi Kakuta, Yoshitake Kanazawa, Atsushi Masamune, Yoshikatu Saiki, Hideo Harigae, and Hiroshi Fujii

掲載誌名: Nature Communications <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15088-0>



## 業績

最近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. Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shiota Y, Fujishima F, Takahashi F, Kakuta Y, Kanazawa Y, Masamune A, Saiki Y, Harigae H, Fujii H. **Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis.** Nat Commun, 2020 [in press]
2. Mutoh T, Ishii T, Shirai T, Akita K, Kamogawa Y, Fujita Y, Sato H, Shiota Y, Fujii H, Harigae H. **Refractory Takayasu arteritis successfully treated with rituximab: case-based review.** Rheumatol Int. 2019 Nov;39(11):1989-1994. doi: 10.1007/s00296-019-04390-w. Epub 2019 Aug 6. Review. PubMed PMID: 31388749.
3. Mutoh T, Shirai T, Fujii H, Ishii T, Harigae H. **Insufficient Use of Corticosteroids without Immunosuppressants Results in Higher Relapse Rates in Takayasu Arteritis.** J Rheumatol. 2020 Feb;47(2):255-263. doi: 10.3899/jrheum.181219. Epub 2019 May 15. PubMed PMID: 31092708.
4. Ichikawa S, Saito K, Fukuhara N, Tanaka Y, Lee Y, Onodera K, Onishi Y, Yokoyama H, Fujiwara M, Harigae H. **Successful Treatment of Life-threatening Bleeding Caused by Acquired Factor X Deficiency Associated with Respiratory Infection.** Intern Med. 2020 Feb 5. doi: 10.2169/internalmedicine.4142-19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32023586.
5. Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Yokoyama H, Onodera K, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H. **Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma after sustained remission of T-cell prolymphocytic leukemia with alemtuzumab.** Leuk Lymphoma. 2020 Jan 21:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1713322. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31960738.
6. Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Onodera K, Shirai T, Onishi Y, Yokoyama H, Fujii H, Ichinohasama R, Harigae H. **Successful treatment of methotrexate-associated classical Hodgkin lymphoma with brentuximab vedotin-combined chemotherapy: a case series.** Int J Hematol. 2020 Jan 18. doi: 10.1007/s12185-020-02822-z. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31955346.
7. Ichikawa S, Fukuhara N, Watanabe S, Okitsu Y, Onodera K, Onishi Y, Harigae H. **Long-term survival after cord blood transplantation for acute myeloid leukemia complicated with disseminated fusariosis.** J Infect Chemother. 2020 Feb;26(2):292-295. doi: 10.1016/j.jiac.2019.08.022. Epub 2019 Sep 28. PubMed PMID: 31570321.
8. Ichikawa S, Sasaoka A, Fukuhara N, Okitsu Y, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H. **Primary ovarian diffuse large B-cell lymphoma preceded by autoimmune hemolytic anemia.** J Hematopathol. 2020;13(1):63-67. doi: 10.1007/s12308-019-00377-5.
9. Takahashi T, Ichikawa S, Ichinohasama R, Harigae H. **BCR-ABL1 positive lymphoblastic lymphoma - should it be treated like a B-lymphoblastic leukemia with t(9;22);BCR-ABL1?** Leuk Lymphoma. 2019 Dec 26:1-3. doi: 10.1080/10428194.2019.1706736. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31876209.
10. Takahashi T, Ichikawa S, Harigae H. **Successful cord blood transplantation for a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria complicated with Budd-Chiari syndrome and myelodysplastic syndrome.** Ann Hematol. 2019 Oct;98(10):2427-2428. doi: 10.1007/s00277-019-03781-0. Epub 2019 Aug 9. PubMed PMID: 31399806.
11. Shirai T, Murakami K, Fujii H, Ishii T, Harigae H. **Comment on: Aortarctia: a rare manifestation of relapsing polychondritis.** Rheumatology (Oxford). 2020 Feb 5. pii: keaa019. doi: 10.1093/rheumatology/keaa019. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32025723.
12. Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Suzuki C, Sasaki K, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujimaki S, Tanaka T, Tamura H, Fujiwara M, Harigae H. **Flow Cytometry-Based Photodynamic Diagnosis with 5-Aminolevulinic Acid for the Detection of Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma.**



- Tohoku J Exp Med. 2019 Sep;249(1):19-28. doi: 10.1620/tjem.249.19. PubMed PMID: 31511451.
13. Okazaki S, Watanabe R, Harigae H, Fujii H. **Better Retention of Abatacept Is Associated with High Rheumatoid Factor: A Five-Year Follow-Up Study of Patients with Rheumatoid Arthritis.** Tohoku J Exp Med. 2020;250(3):153-159. doi: 10.1620/tjem.250.153.
  14. Kondo H, Watanabe R, Okazaki S, Kuriyama K, Harigae H, Fujii H. **Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is still rare in the biologic era: Report of seven cases and literature review.** Mod Rheumatol. 2019 Oct 30:1-2. doi: 10.1080/14397595.2019.1682795. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31625433.
  15. Akaiishi T, Yasaka K, Abe M, Fujii H, Watanabe M, Shirai T, Ishizawa K, Takayama S, Kagaya Y, Harigae H, Ishii T. **Protein-losing gastroenteropathy with severe hypoalbuminemia associated with Sjögren's syndrome: A case report and review of the literature.** J Gen Fam Med. 2019 Oct 16;21(1):24-28. doi: 10.1002/jgf2.281. eCollection 2020 Jan. PubMed PMID: 31911886; PubMed Central PMCID: PMC6942935.
  16. Nakamura N, Izumi R, Hoshi Y, Takai Y, Ono R, Suzuki N, Nagai T, Ishii Y, Ishii T, Harigae H, Okada S, Aiba S, Okiyama N, Fujimoto M, Kuroda H, Tateyama M, Aoki M. **FDG-PET detects extensive calcinosis cutis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis.** Rheumatology (Oxford). 2019 Oct 1;58(10):1888. doi: 10.1093/rheumatology/kez083. PubMed PMID: 30879053.
  17. Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP, Madkaikar MR. **Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach.** Int J Hematol. 2019 Nov;110(5):618-626. doi: 10.1007/s12185-019-02716-9. Epub 2019 Aug 10. PubMed PMID: 31401766.

