



血液免疫病学ニュースレター

Vol. 35 | 2022年3月

【発行元】 東北大学 血液免疫病学分野 (東北大学病院 血液内科・リウマチ膠原病内科)

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

第6波とともに新年が始まりました。2022年が先生方にとって良い年でありますようお願い申し上げます。

Covid-19が襲来してすでに2年が経過し、社会が大きく変わりました。我々の診療、研究、教育といった基本的な仕事の内容は、大きく変わっていませんが、やはり医局生活には大きな影響が出ています。なんとといっても、歓送迎会や忘年会・新年会といったイベントが全く開けなくなり、医局員同士の交流の機会が失われたことです。もちろん、日常的に一緒に診療・研究をしているので、普段の会話はありますが、大声で笑って一緒に飲み食いをするということがありません。さらに、いつもマスクをしているので、顔全体を見ることがなく、特に新しく入った先生方については、マスクを外した顔をほとんど見たことがないという異常事態です。今後、Covid-19がいなくなっても、マスクが好きな日本人はマスクを着け続けると思います。お互いの表情が見えないということは、決していいことではありません。メールやウェブ会議だけで本当の用事が済むのかといえば決してそうではなく、会話して、お互いの表情を見て初めて理解できるということが多くあります。これから社会はアバターでバーチャル空間での交流という時代になっていくのかもしれませんが、医師にとっては、患者さんの顔を見て、マズい、大丈夫という肌感覚が診療上とても大事です。近いうちに、お

【目次】

| | | |
|------------------|---|-----|
| 巻頭言 | … | 1 |
| 学位報告 | … | 2-4 |
| 受賞報告 | … | 5-6 |
| 学会報告 | … | 7 |
| Impressive cases | … | 8-9 |
| 業績紹介 | … | 10 |

互いの顔と体温が感じられるような日々が戻ってくることを心から期待しています。

昨年は、日本血液学会という大きなイベントがありましたが、今年は早々に石井智徳先生が日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会を主催されました。4月には例年にも増して多くの新人が入ってくる予定で、上昇気流に乗った年になりそうです。

さらに教室の推進力を高めるべく、先生方におかれましては、引き続きよろしくご指導・ご支援の程、お願い申し上げます。

(張替 秀郎)

渡邊 正太郎 先生

「低腫瘍量濾胞性リンパ腫における遺伝子発現に基づく新規予後予測モデルの構築」

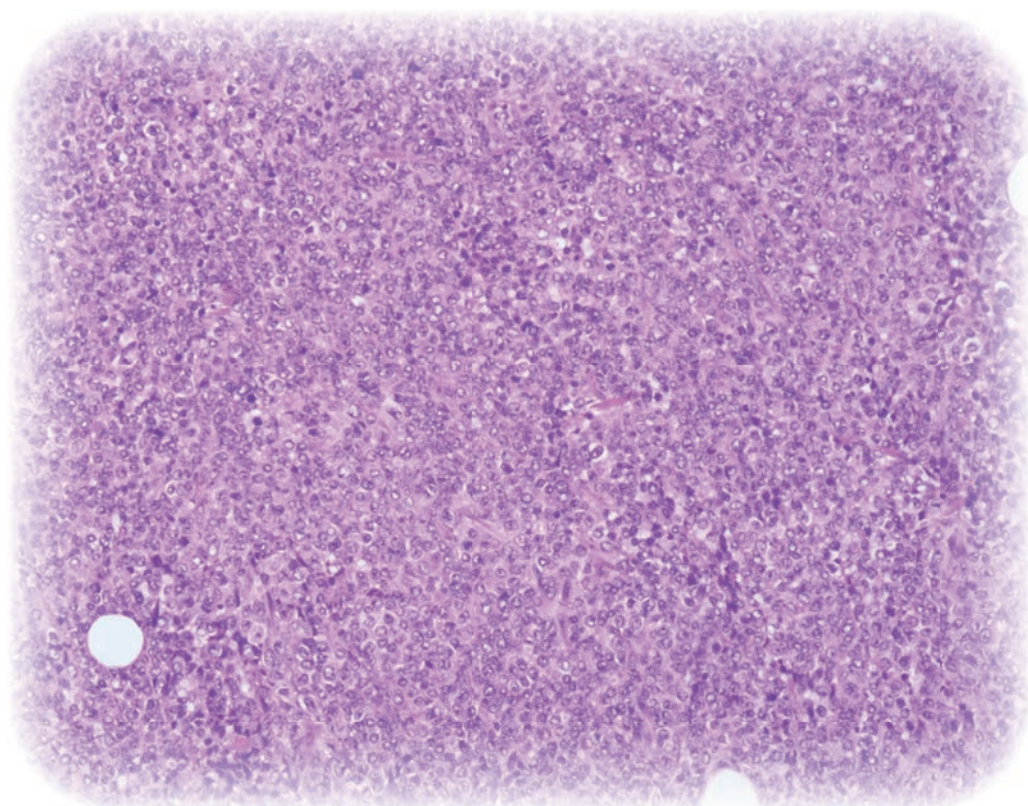
私は大学院で「低腫瘍量濾胞性リンパ腫における遺伝子発現に基づく新規予後予測モデルの構築」というテーマで研究させていただき、学位論文を提出いたしました。

濾胞性リンパ腫 (FL) は年単位に進行する低悪性度リンパ腫の代表的な病型であり、診断時に直ちに化学療法を必要とする高腫瘍量群から無治療経過観察が標準治療である低腫瘍量群まで幅広い病態をとるため、病態に応じて過不足なく治療を行うことが求められています。近年分子病態に基づいた予後因子が必要と考えられ、高腫瘍量群では遺伝子変異・発現をベースとした予後モデルが提唱されておりますが、低腫瘍量群では報告されておられません。また、低腫瘍量群の約 2 割において自然退縮を認めることから、腫瘍細胞の免疫微小環境が病態に深く関わっていると考えられております。以上から、本研究では低腫瘍量 FL を対象に、腫瘍免疫に関連した遺伝子発現をベースとした新規予後モデルを構築することを目的としました。

2010 年 1 月から 2020 年 3 月の間に宮城県内の 3 施設において診断された低腫瘍量 FL55 例のホルマリン固定パラフィン包埋標本から RNA を抽出し、Nanostring デジタルカウント遺伝子発現解析により主に腫瘍免疫に関連する 730 遺伝子の発現量を測定しました。単変量 Cox 解析から 5 つの予後良好因子 (ATG10, CAMP, CD1D, IL27, KIR3DL1) および 1 つの予後不良因子 (IRAK2) が抽出さ

れ、L2 正則化回帰分析によりこれら 6 遺伝子の発現量を基にした予後予測モデルを作成しました。この 6 遺伝子発現モデルは、低腫瘍量群を治療成功期間から Low risk 群と High risk 群の 2 群に有意に層別化し、検証コホートにおいても同様の傾向が認められました。また、抽出した 6 遺伝子の免疫組織化学染色を行ったところ、CD1D 強陽性群で有意に予後が良好であり、IL27 陽性群においても予後良好の傾向を認めました。この新規発現モデルにより、低腫瘍量 FL において長期間進行せず無治療経過観察が最適な一群を同定できる可能性が示唆されました。また、このモデルは本解析で抽出された CD1D の免疫組織化学染色所見に変換可能な可能性が示唆され、臨床現場においてより簡便に長期の無治療経過観察が可能な症例の予測に有用と期待されます。

本研究の機会を与えてくださり、また、懇切丁寧なご指導を賜りました張替秀郎教授に厚く御礼申し上げます。また、造血器病理学共同研究部門の一迫玲教授には病理標本の作成から所見の評価まで重要な教唆を賜りましたことを深く感謝申し上げます。最後に、福原規子先生はじめ血液・免疫病学分野の先生方・スタッフの皆様、本研究にご参加いただいた各施設の先生方、その他この研究に携わってくださったすべての方々に心より感謝申し上げます。



大地 哲朗 先生

「骨髄異形成症候群における鉄芽球形成機序の解明」

私は大学院で「骨髄異形成症候群における鉄芽球形成機序の解明」というテーマで研究を行わせて頂き、学位論文を提出させて頂きました。

鉄芽球性貧血 (sideroblastic anemia : SA) はミトコンドリアにおいて異常に鉄が沈着した環状鉄芽球 (ring sideroblasts; RS) の出現を特徴とする貧血の総称であり、先天性と後天性に分類されます。後天性 SA の殆どはビタミン B12 欠乏などの明確な原因の存在しない特発性であり、多くは骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndromes: MDS) に関連します。RS 増加を伴う MDS (MDS-RS) では RNA スプライシング関連遺伝子 SF3B1 の変異が高頻度に認められ、p.K700E 変異が半数以上を占めます。MDS-RS の病態形成において SF3B1 変異による異常 RNA スプライシングが重要な役割を果たすと考えられています。

ミトコンドリア内膜に存在する ABCB7 は先天性 SA の原因遺伝子として知られており、酸化リン酸化をはじめとする様々な化学反応に関わる蛋白質の補因子として機能する鉄-硫黄クラスターをミトコンドリアから細胞質に輸送する機能を有します。臨床検体の解析によりスプライシング異常を介した ABCB7 発現抑制と MDS-RS の相関を示した報告は多く存在しますが、変異 SF3B1 発現および ABCB7 発現抑制による RS 形成機序を探求した *in vitro* の研究は限られています。そこで、成熟赤血球まで分化誘導可能なヒト臍帯血 CD34 陽性細胞由来赤芽球系前駆細胞 (HUDEP-2 細胞) を用いて *in vitro* で RS 形成を再現可能な

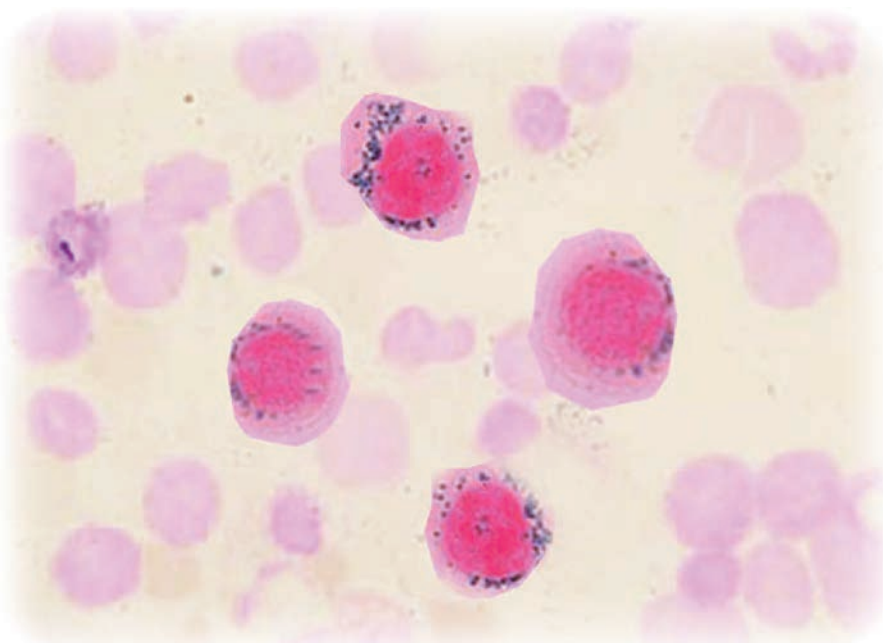
SA モデル細胞を樹立し、解析を行いました。

まず、SF3B1K700E 安定発現 HUDEP-2 細胞を樹立し、既知の ABCB7 スプライシング異常および ABCB7 発現抑制を確認しました。続いて鉄存在下でマウス間葉系細胞 OP-9 細胞との共培養による分化誘導を行い、SF3B1K700E 発現株における RS 割合の増加を確認しました。

次に、shRNA 導入により ABCB7 ノックダウン HUDEP-2 細胞を樹立して同様の方法により分化誘導を行った所、SF3B1K700E 発現 HUDEP-2 細胞よりも顕著な RS 形成傾向を示しました。更に遺伝子発現解析により ABCB7 ノックダウンが翻訳抑制を介して ALAS2 発現抑制を引き起こしている可能性が示唆されました。ALAS2 はヘム合成における律速酵素であり、ALAS2 翻訳抑制の機序としては ABCB7 機能低下が細胞質の鉄硫黄クラスター減少を引き起こし、ALAS2 mRNA 5'UTR に存在する翻訳調節領域 iron responsive element への結合能を有する iron regulatory protein 1 を増加させることが推測されます。

in vitro で RS 形成を再現可能な SF3B1K700E 変異 MDS-RS モデル細胞はこれまでに報告がなく、後天性 RS においても先天性 SA の原因遺伝子である ABCB7, ALAS2 が重要な役割を有している可能性が示唆されたことが新規知見と考えております。

最後に本研究を行う機会を与えて下さり、御指導賜りました血液・免疫病学分野 張替 秀郎 先生、藤原 亨 先生をはじめとする研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。



井樋 創 先生

「ミエロイド系細胞における抑制性レセプター LILRB4/gp49B-フィブロネクチン-インテグリン連関に関する研究」

私は「ミエロイド系細胞における抑制性レセプター LILRB4/gp49B-フィブロネクチン-インテグリン連関に関する研究」というテーマで学位論文を提出させていただきました。

免疫細胞における抑制性受容体は、T細胞のCTLA-4やPD-1が「免疫チェックポイント受容体」として注目されていますが、これらは細胞内ドメインにITIMモチーフ(Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif)、あるいはITSMモチーフ(Immunoreceptor tyrosine-based switch motif)をもつことで特徴づけられます。同じくITIMレセプターに属するものに白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーB(Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B: LILRB)があります。私はこのうちのLILRBメンバー4(LILRB4)を研究対象としました。

LILRBレセプターは、LILRB1-LILRB5の5種類があり、このうちLILRB1、LILRB2、LILRB5はMHCクラスIがそのリガンドとして知られています。LILRB1、LILRB2とMHCクラスIの結合は細胞-細胞間のトランス結合(trans interaction)に加えて、同一細胞上でシス結合(cis interaction)をし、これによりLILR細胞内ドメインの恒常的なリン酸化から細胞の活性化の閾値をあげることで末梢性免疫寛容に寄与するものと考えられてきました。

LILRB3、LILRB4はその生理的リガンドはこれまで不明でしたが、最近LILRB4およびそのマウス相同分子gp49のリガンドとして細胞外マトリックスの構成要素であるフィブロネクチン(Fibronectin: FN)を当研究室にて同定しました。FNの受容体として細胞接着・遊走に重要な役割を果たすインテグリン分子(Integrin)が知られており、LILRB4とのIntegrinの相互関係は興味深いテーマと考えました。LILRB1、LILRB2はそのリガンドと直接にシス結合していますが、同じくITIMレセプターのFcγRIIBでは免疫複合体が介在してFcγRIIBとB細胞受容体(BCR)が架橋する例が知られていましたので、LILRB4はFNが介在する形でIntegrinと架橋するという仮説をたて、この相互関係(LILRB4/gp49B-フィブロネクチン-インテグリン連関)を検証することとしました。

研究対象としてマウス腹腔マクロファージを選択しま

した。マウス腹腔マクロファージは常在性マクロファージであるLarge peritoneal macrophage(LPM)、炎症時に多く動員されるSmall peritoneal macrophage(SPM)という2つのサブセットがあることが知られています。前者は腹腔洗浄により回収し、後者はマウスへのチオグリコレート注射により誘導後に同様に回収し得ました。私の研究ではこれらの常在性マクロファージ(Primary Peritoneal Macrophage; PEM)と、チオグリコレート誘導マクロファージ(Thioglycollate-elicited macrophage: TEM)についてマクロファージ特異抗原であるF4/80で分取(ソーティング)し解析を行いました。

フローサイトメトリー解析にて、PEMとTEMはいずれもgp49Bを同様に発現するものの表面のFN発現レベルは著しく異なり、PEMでのみFNが観察されることが明らかとなりました。TEMは定常時はFNを表面に有さないものの、インテグリンを活性化条件にする二価カチオンであるマンガン(Mn²⁺)存在下でFNを液相で添加すると細胞表面にFNを発現することが確認されました。

これに加えて、共焦点顕微鏡観察を行いました。PEMおよびTEMに関して免疫染色後の観察で、浮遊細胞では細胞辺縁、接着細胞では細胞を横断する領域を切り出し蛍光強度から2蛍光の共局在を数値化して評価しました。その結果、PEMではgp49、FN、Integrin β1の3つに関してどの2種も弱い正の相関をもって共局在すること、TEMではgp49、Integrin β1に関してFNの存在下で相関が上昇することがわかりました。

今回の結果はLILRB4のマウス相同分子gp49に関して、新規リガンドであるFNが腹腔マクロファージにおいてLILRB4とインテグリンの架橋を担うという仮説を支持する結果となり、これによりLILRB4/gp49の機能性を説明する新たな分子的基盤としての可能性が見いだされました。

最後に、本研究を行う上で、ご指導を賜りました加齢医学研究所遺伝子導入研究分野 高井俊行先生、遠藤章太先生、蘇美慈先生、東北学院大学 坂本讓先生、ご助言いただきまし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。

加藤 浩貴 先生 『東北大学医学部奨学賞 銀賞』

この度、令和3年度東北大学医学部奨学賞（銀賞）を受賞させて頂きましたのでご報告させて頂きます。

この医学部奨学賞は、東北大学医学部と同窓会により昭和23年度から実施されている大変由緒あるもので、なかでも銀賞は東北大学医学部のなかで実施され、学問的価値が高い業績に対して贈られるものと位置づけられております。今回は、主に私が大学院生時代に実施させていただいた、転写因子 BACH1 と BACH2 による造血細胞分化制御に関する研究 (1-3) をご評価いただき、誠に僭越ながら本賞を授与いただきましたため、下記に簡単ではありますが研究の要旨を述べさせていただきます。

造血組織は、一つの造血幹細胞が徐々にその多分化能を失いながら多様な成熟細胞へ分化することで構築されています。同一のゲノム情報を持つ細胞が、多様な細胞へ分化するには、DNA やヒストンのメチル化などといったエピゲノム修飾で、遺伝子の発現が適切に調整される必要があります。この遺伝子発現制御を担う中心的な因子として転写因子がありますが、私たちの研究グループではこれまでに、造血で重要な転写因子として、BACH1 および BACH2 (BACH 因子群) に着目し研究を行ってきました。BACH 因子群はヘムにより抑制されるというユニークな特徴を持ち、BACH1 は鉄代謝やヘモグロビン合成の調整に重要なこと、BACH2 はリンパ球系細胞分化に重要であることなどがわかってきました。さらに、最近の研究で、BACH 因子群はリンパ球系細胞とミエロイド系細胞（顆粒球やマク

ロファージなどの自然免疫細胞）の分化の分岐点でミエロイド系細胞への分化に必要な遺伝子（ミエロイド系遺伝子）の発現を抑制することで、リンパ球系細胞分化を支持していることがわかってきました。これらのことから、BACH 因子群は（鉄・ヘム代謝がその造血に重要な）赤血球系細胞とミエロイド系細胞の分化の分岐点においても重要である可能性を考え、今回の研究を行いました。

まず、フローサイトメトリー解析などにより、BACH 因子群を欠損したマウス (*Bach1^{-/-}Bach2^{-/-}* マウス) では野生型マウスと比較して、赤血球系細胞とミエロイド系細胞の分化の分岐点である骨髄球系共通前駆細胞 (common myeloid progenitor: CMP) から、赤血球造血障害が起きていることが明らかになりました。さらに、網羅的遺伝子発現解析や (BACH1 および BACH2 のゲノム上での作用部位を明らかにするために行なった) 免疫沈降シークエンス解析などにより、BACH 因子群はミエロイド系細胞の分化に重要な転写因子の一つである C/EBP β と拮抗することで、ミエロイド系遺伝子の発現を抑制していると考えられました。さらに、各種感染性刺激により BACH 因子群の機能や発現が抑制されることが、感染症時のミエロイド系細胞造血の促進および赤血球系細胞造血の抑制 (貧血) につながると考えられました。くわえて、BACH 因子群を欠損したマウスで認められる赤血球系細胞造血の障害とミエロイド系細胞造血の促進およびサイトカイン産生の亢進などの表現型が、骨髄異形成症候群の病態と類似していたため、骨



受賞報告（続き）

髄異形成症候群において BACH 因子群の発現が抑制されている可能性を考えました。この仮説を検証するために、骨髄異形成症候群を対象とした複数のコホート解析を再解析したところ、実際に骨髄異形成症候群では健常者と比較して BACH 因子群の発現が低下していることが明らかとなりました。このことから、骨髄異形成症候群の病態形成に BACH 因子群の発現低下が関わっている可能性が考えられました。

今回の研究により、BACH 因子群が赤血球系細胞とミエロイド系細胞の分化の分岐点でミエロイド系細胞分化を抑制していることがわかりました。BACH 因子群がリンパ球系細胞とミエロイド系細胞の分化の分岐点でミエロイド系細胞分化を抑制しているというこれまでの知見とあわせて考えますと、BACH 因子群は、ミエロイド系細胞分化の抑制というある程度普遍的な機能を持っている可能性が考えられます。これは、造血細胞分化の基本型がミエロイド分化であるとするミエロイド基本型モデルを説明する分子機序の一つである可能性も考えられます。すなわち、もともと貪食細胞しか持たなかった生物が赤血球や獲得免疫細胞を進化の過程で獲得する際に、本来備えていたミエロイド系細胞への分化のプログラム（"inner myeloid"）を抑制する因子が重要であった可能性があり、BACH 因子群が生物進化の過程でも何か重要な役割を果たしていた可能性が想定されます。今後の研究により、環境変化に応じて造血細胞分化がどのように調節されているのか、そこに関わる因子が生物の進化で果たしてきた役割は何か、そして、その破綻が造血疾患の病態にどう関わるのか、さらに明らかになることが期待されます。

最後に、この度このような研究の機会を与えて頂き、また研究の遂行に多大なるご指導・ご支援をいただきました。

張替秀郎先生ならびに五十嵐和彦先生（生物化学分野）に心より御礼申し上げます。今回の経験で培ったさまざまな技術や得られた知見をもとに、造血組織における遺伝子発現制御機構の解明とその破綻としての造血器腫瘍の克服に向けて、研究・臨床にますます精進して参りたいと存じます。今後とも何卒よろしく御願申し上げます。

1. 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., and Igarashi, K. (2018) Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage 'choice' to cause anemia. *Nature immunology* 19, 1059-1070
2. Itoh-Nakadai, A., Matsumoto, M., Kato, H., Sasaki, J., Uehara, Y., Sato, Y., Ebina-Shibuya, R., Morooka, M., Funayama, R., Nakayama, K., Ochiai, K., Muto, A., and Igarashi, K. (2017) A Bach2-Cebp Gene Regulatory Network for the Commitment of Multipotent Hematopoietic Progenitors. *Cell reports* 18, 2401-2414
3. Kato, H., and Igarashi, K. (2019) To be red or white: lineage commitment and maintenance of the hematopoietic system by the "inner myeloid". *Haematologica* 104, 1919-1927



第31回日本リウマチ学会 北海道・東北支部学術集会

2022年1月15日から16日にかけて、石井智徳先生を会長として、第31回日本リウマチ学会 北海道・東北支部学術集会が仙台国際センター展示棟で開催されました。現地とWeb参加のハイブリッド形式での開催形式としていましたが、開催直近にオミクロン株の流行があり、Web参加を主に推奨しての開催となりました。例年は300名程の参加者となりますが、Webでの参加が可能であることもあり、他地域からの参加もいただき、約400名弱の参加となりました。

近年、リウマチ膠原病領域では、関節リウマチ以外の様々な疾患において分子標的薬が使用されるようになっていきます。そのため、本会のテーマを「分子標的薬時代の最適化医療」とし、関節リウマチ、脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、血管炎症候群、膠原病関連間質性肺炎などにおいて、どのように分子標的薬を使用していくことが望ましいかについての理解を深めることを目的としました。

学会では、一般演題、シンポジウム、若手リウマチ医セッション、臨床研究推進委員会教育講演、共催セミナーといった様々な発表がありました。コロナ禍では、ポスター発表や録音での発表となることが多く、若手医師の学会発表機会が減っていることが言われておりますが、本会ではZoomを使用する事でリアルタイムにて発表を行うことができました。

現地開催とのハイブリッドとしていたため、座長には宮城県や近県の先生を中心として依頼をさせていただきましたが、多くの先生に快諾いただきまして感謝申し上げます。また、設定した共催セミナーや展示にも、早期より申し込みをいただき、十分な運営が可能となりました。会の運営は東北共立社に依頼し、国際センターやWebの準備、当日の運営に多大なご尽力をいただきました。多くの参加していただいた先生方や関係者の方々に併せて感謝申し上げます。（白井 剛志）

第31回 日本リウマチ学会
北海道・東北支部学術集会

HOME >

会長挨拶 >
開催概要 >
プログラム >
オンライン参加登録 >
一般演題募集 >
一般演題採択演題 >
参加者の皆様へ >
座長・演者の皆様へ >
取得単位のご案内 >
抄録ダウンロード >
リンク集 >

第31回 日本リウマチ学会 北海道・東北支部学術集会

分子標的薬時代の最適化医療

会期 2022.1.15(土)・16(日)
会場 仙台国際センター 展示棟
HYBRID開催
会長 石井 智徳 (東北大学病院
リウマチ膠原病内科)

第31回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 閉会の御挨拶

第31回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会は、多数の参加者を迎え、無事盛会裏に終了することができました。コロナウイルス感染症再拡大の中、開催方針の変更などによりご不便をおかけしたことがあるかと思いますが、ご参加いただきました皆様、協賛企業の皆様、関係各位に心より御礼申し上げます。

会長 石井 智徳

① 臍帯血移植により持続的寛解を得られた治療抵抗性血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫

症例：50代，女性

主訴：発熱，皮疹

現病歴：X年9月末から四肢体幹の紅斑，10月下旬から発熱が出現し全身状態不良となり，全身性のリンパ節腫大も認められ11月上旬当院入院となった。

入院時所見：血算・血液像では好酸球増加，好中球増加のほか，貧血，血小板減少を認め，生化学検査ではLDH，CRP，可溶性IL-2受容体値の著明上昇(>20000 U/mL)，低アルブミン血症を認めた。CTで全身性リンパ節腫大，著明な肝脾腫を認め，腋窩リンパ節生検にて血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL)の診断に至った。皮膚および骨髄生検でも浸潤が認められ，臨床病期IV-Bと判断した。

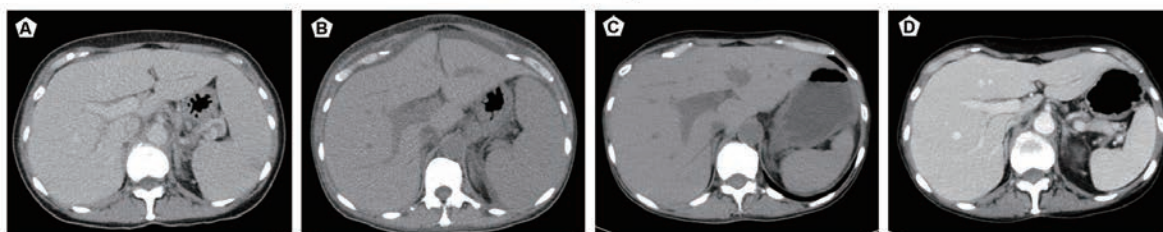
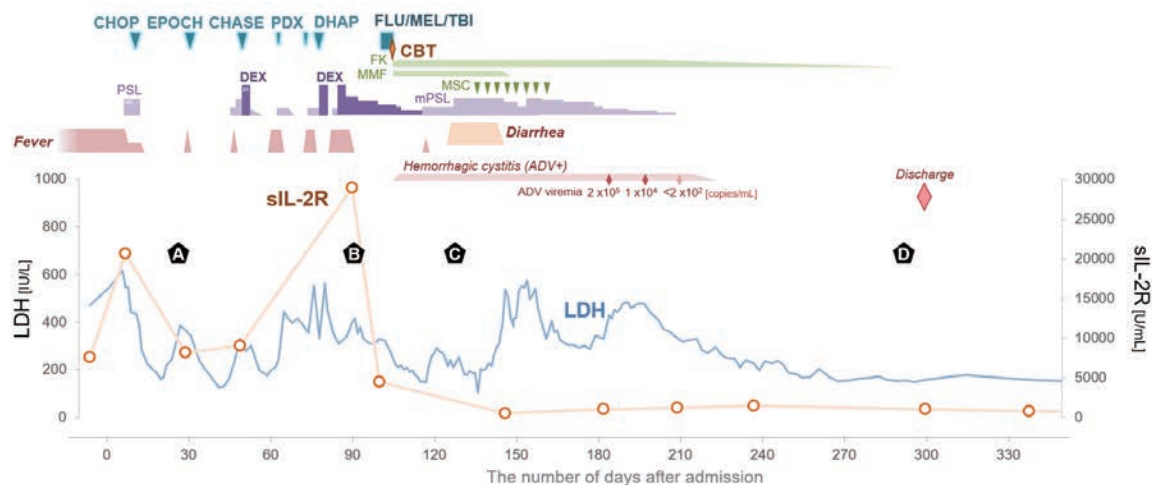
経過：CHOP療法を開始したが効果は一過性で，以後EPOCH療法，CHASE療法，pralatrexate，DHAP療法と様々な化学療法を行ったが，十分な奏効を得られず病勢再燃を繰り返した。救命のため同種造血幹細胞移植の方針となったが，移植前の病勢コントロールに難渋した。ステロイド大量投与にてようやく一定の病勢コントロールを得られたと判断し，速やかに臍帯血移植を施行したところ，順調にドナー生着と持続的な病勢コントロールを得られた。重症急性性移植片対宿主病(GVHD)やアデノウイルス血症など様々な合併症にて長期入院治療を余儀なくされたが，いずれも改善を得られ，移植後およそ半年で退院した。免疫抑制剤も中止し，3年以上にわたり再発を認めていない。

診断：治療抵抗性血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (primary refractory AITL)

解説：一般的に，AITLに対してはCHOP療法を基本とした多剤併用化学療法が行われるが，治療抵抗例や再発例が多く，5年全生存率30%程度と予後不良である。特に化学療法抵抗性AITLの予後は極めて不良であり，大量化学療法・自家移植の効果も乏しいとされる一方で，同種造血幹細胞移植を施行した例においては，移植片対リンパ腫(GVL)効果により長期無病生存を達成しうるとする報告が散見される。近年では，臍帯血移植により長期無病生存を得られたとの報告も見られる。今回，臍帯血移植により長期無病生存を達成した治療抵抗性AITLの一例を経験した。同種造血幹細胞移植は再発難治性AITLに対する有望な治療手段と考えられるが，適時的にHLA一致ドナーを得られない場合も少なくない。代替手段としての臍帯血移植について，本疾患における報告はまだ僅少であるものの，長期的な病勢コントロールを達成しうるとする有望な治療手段である可能性が示唆された。

文献：Ichikawa S, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20:e926-9.

※現 大崎市民病院研修医 本江 史門 先生が学部生の時に日本血液学会地方会にて発表し，最優秀演題賞を受賞した演題です。(市川 聡)



② 化学療法中に発熱し、大動脈壁肥厚のため大型血管炎疑いとして紹介となった一例

症例：65歳女性

既往歴：2年前に膵臓癌のため膵切除

現病歴：2カ月前に膵臓癌の肝転移を認めた。1か月前にCVポートが造設され、15日前よりFOLFIRINOX療法（レボホリナート、イリノテカン、オキサリプラチン、フルオロウラシル）が施行、12日前にベグフィルグラスチムが投与された。4日前より37度台の発熱が出現し外科受診、CRPは11.8 mg/dLと上昇しており入院となった。CTにて大動脈弓周囲の軟部影を認めたため大型血管炎疑いとして当科紹介となった。

身体所見：体温39.1℃、血圧120/71 mmHg 左右差なし、心拍数98回/分 身体所見上は、血管雑音や心・肺・腹部所見なし

検査所見；赤沈94 mm/h、CRP 7.45 mg/dL 以外は有意な所見なし 血液培養陰性 造影CT所見（図左端）

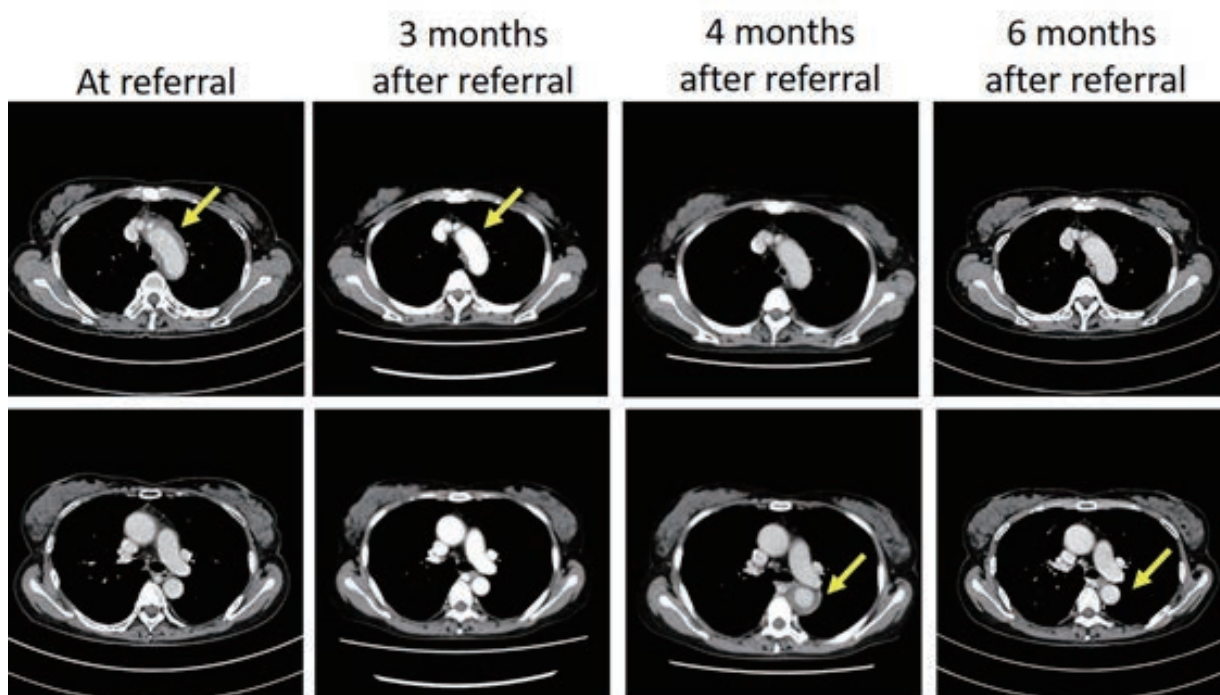
経過：CVポート造設後のため感染性大動脈炎も鑑別と考えられ、ミノサイクリン投与にて加療されたが、1週間で解熱と炎症反応陰性化が得られたため退院となった。3か月後のCTでは弓部大動脈壁肥厚の改善が認められた（図左より2列目）。化学療法とベグフィルグラスチム投与が継続となり、4か月後に再度39℃の発熱とCRP 13.68 mg/dLへの上昇を認めた。造影CTでは下行大動脈周囲の壁肥厚を認め（図左より3列目）、再度当科紹介となった。

診断：G-CSF製剤による薬剤誘発性大動脈炎

解説：G-CSF製剤の使用に伴う大動脈炎は2004年に初めて報告されたが、長時間作動型のG-CSF製剤が使用されるようになり、日本人女性に多く報告されるとともに日常診療でもしばしば経験される。鑑別としては、高安動脈炎や巨細胞性動脈炎といった原発性大型血管炎、感染性大動脈炎、IgG4関連疾患などの大動脈周囲炎などが挙げられる。原発性大型血管炎に比して壁肥厚部位の造影効果は乏しく、外膜側に造影効果を認める事が多い。G-CSF製剤使用から大動脈炎出現までの期間は1-2週間である。本症例は大動脈の異なる部位に炎症が出現し、遊走性大動脈炎を呈した。G-CSF製剤誘発性大動脈炎の多くは無治療にて改善が得られるため、本症例はステロイドによる介入を行わずに経過観察とし、壁肥厚の改善が得られた（図右端）。炎症発現期間は1週間程度であるが、大動脈解離を起こした症例も報告されていることから、短期的にステロイドを使用し炎症を抑えることも選択肢であると考えられる。

文献：Shirai T, Komatsu H et al. Intern Med. 2020;59:1559-63.

※現 仙台市立病院研修医 小松 弘香 先生の学部生の時に作成指導した論文です。この症例の他3例のG-CSF誘発性大動脈炎についてもまとめて報告しています。（白井 剛志）



2021年10月～2022年2月の当科の業績を紹介致します。

1. Yokoyama H, Hirayama M, Takahashi Y, Uchida N, Tanaka M, Onizuka M, Ozawa Y, Onai D, Katsuoka Y, Wake A, Sawa M, Kobayashi H, Maruyama Y, Ozeki K, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Terakura S, Morishima S. Altered effect of killer immunoglobulin-like receptor-ligand mismatch by graft versus host disease prophylaxis in cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Dec;56(12):3059-3067. doi: 10.1038/s41409-021-01469-6. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34561558.
2. Fukuhara N, Suehiro Y, Kato H, Kusumoto S, Coronado C, Rappold E, Zhao W, Li J, Gilmartin A, Izutsu K. Parsaclisib in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma (CITADEL-111): a phase 1b study. *Cancer Sci.* 2022 Feb 24. doi: 10.1111/cas.15308. Epub ahead of print. PMID: 35201656.
3. Ichikawa S, Fukuhara N, Hashimoto K, Fujishima F, Ichinohasama R, Harigae H. Anaplastic multiple myeloma with MYC rearrangement. *Leuk Res Rep.* 2021 Dec 27;17:100288. doi: 10.1016/j.lrr.2021.100288. PMID: 35024332; PMCID: PMC8724942.
4. Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Onodera K, Onishi Y, Yokoyama H, Ichinohasama R, Harigae H. Diffuse Large B-cell Lymphoma Presenting as Peritoneal Lymphomatosis: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2021 Dec 11. doi: 10.2169/internalmedicine.8793-21. Epub ahead of print. PMID: 34897156.
5. Mutoh T, Nagai T, Shirai T, Okazaki S, Sato H, Fujii H. Predictive factors for retention of golimumab over a median 4-year duration in Japanese patients with rheumatoid arthritis in a real-world setting: A retrospective study and literature review. *Int J Rheum Dis.* 2022 Jan 6. doi: 10.1111/1756-185X.14281. Epub ahead of print. PMID: 34989482.
6. Ishii K, Shirai T, Kakuta Y, Machiyama T, Sato H, Ishii T, Harigae H, Fujii H. Development of severe colitis in Takayasu arteritis treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol.* 2022 Feb 21. doi: 10.1007/s10067-022-06108-z. Epub ahead of print. PMID: 35188603.
7. Ito N, Shirai T, Toyohara T, Hashimoto H, Sato H, Fujii H, Ishii T, Harigae H. "Coexistence of IgA nephropathy and renal artery stenosis in Takayasu arteritis: case report and literature review". *Rheumatol Int.* 2022 Jan 11. doi: 10.1007/s00296-021-05066-0. Epub ahead of print. PMID: 35013840.
8. Fujishima F, Fukuhara N, Katsushima H, Nakamura Y, Harigae H, Sasano H, Ichinohasama R. Utility of a new notation to visualize flow cytometry analysis results: first preliminary comparison with immunohistochemistry to detect CD30 expression on T-cell lymphoma cells. *BMC Cancer.* 2021 Dec 20;21(1):1352. doi: 10.1186/s12885-021-09098-4. PMID: 34930176; PMCID: PMC8690966.
9. Kakuta Y, Shirai T, McGovern DPB, Braun J, Fujii H, Masamune A. Novel Diagnostic Autoantibodies Against Endothelial Protein C Receptor in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 28;S1542-3565(21)01359-8. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.035. Epub ahead of print. PMID: 34971808.
10. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H, Kersten MJ, Andreadis C, Riedell PA, Ho PJ, Pérez-Simón JA, Chen AI, Nastoupil LJ, von Tresckow B, Ferreri AJM, Teshima T, Patten PEM, McGuirk JP, Petzer AL, Offner F, Viardot A, Zinzani PL, Malladi R, Zia A, Awasthi R, Masood A, Anak O, Schuster SJ, Thieblemont C. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022 Feb;28(2):325-332. doi: 10.1038/s41591-021-01622-0. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34921238.
11. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, Kato K, Sureda A, Greil R, Thieblemont C, Morschhauser F, Janz M, Flinn I, Rabitsch W, Kwong YL, Kersten MJ, Minnema MC, Holte H, Chan EHL, Martinez-Lopez J, Müller AMS, Maziarz RT, McGuirk JP, Bachy E, Le Gouill S, Dreyling M, Harigae H, Bond D, Andreadis C, McSweeney P, Kharfan-Dabaja M, Newsome S, Degtyarev E, Awasthi R, Del Corral C, Andreola G, Masood A, Schuster SJ, Jäger U, Borchmann P, Westin JR. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Feb 17;386(7):629-639. doi: 10.1056/NEJMoa2116596. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34904798.
12. Miyazaki K, Suzuki R, Oguchi M, Taguchi S, Amaki J, Takeshi M, Kubota N, Maruyama D, Terui Y, Sekiguchi N, Takizawa J, Tsukamoto H, Murayama T, Ando T, Matsuoka H, Hasegawa M, Wada H, Sakai R, Kameoka Y, Tsukamoto N, Choi I, Masaki Y, Shimada K, Fukuhara N, Utsumi T, Uoshima N, Kagami Y, Asano N, Ejima Y, Katayama N, Yamaguchi M. Long-term outcomes and central nervous system relapse in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2022 Feb 10. doi: 10.1002/hon.2977. Epub ahead of print. PMID: 35142384.
13. Yamamoto K, Shinagawa A, DiNardo CD, Pratz KW, Ishizawa K, Miyamoto T, Komatsu N, Nakashima Y, Yoshida C, Fukuhara N, Usuki K, Yamauchi T, Asada N, Asou N, Choi I, Miyazaki Y, Honda H, Okubo S, Kurokawa M, Zhou Y, Zha J, Potluri J, Matsumura I. Venetoclax plus azacitidine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2022 Jan 3;52(1):29-38. doi: 10.1093/jjco/hyab170. PMID: 34739075.
14. Ri M, Iida S, Maruyama D, Sakabe A, Kamei R, Nakashima T, Tohkin M, Osaga S, Tobinai K, Fukuhara N, Miyazaki K, Tsukamoto N, Tsujimura H, Yoshimitsu M, Miyamoto K, Tsukasaki K, Nagai H. HLA genotyping in Japanese patients with multiple myeloma receiving bortezomib: An exploratory biomarker study of JCOG1105 (JCOG1105A1). *Cancer Sci.* 2021 Dec;112(12):5011-5019. doi: 10.1111/cas.15158. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34626515; PMCID: PMC8645746.
15. Hosono N, Yokoyama H, Aotsuka N, Ando K, Iida H, Ishikawa T, Usuki K, Onozawa M, Kizaki M, Kubo K, Kuroda J, Kobayashi Y, Shimizu T, Chiba S, Nara M, Hata T, Hidaka M, Fujiwara SI, Maeda Y, Morita Y, Kusano M, Lu Q, Miyawaki S, Berrak E, Hasabou N, Naoe T. Gilteritinib versus chemotherapy in Japanese patients with FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Int J Clin Oncol.* 2021 Nov;26(11):2131-2141. doi: 10.1007/s10147-021-02006-7. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34363558; PMCID: PMC8522999.
16. Shiratori S, Kurata M, Sugita J, Ota S, Kasahara S, Ishikawa J, Imada K, Onishi Y, Ishiyama K, Ashida T, Kanda Y, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Teshima T. Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis Using Low-Dose Antithymocyte Globulin in Peripheral Blood Stem Cell Transplantation-A Matched-Pair Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2021 Dec;27(12):995.e1-995.e6. doi: 10.1016/j.jctct.2021.08.029. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34500126.
17. Hiramoto N, Yamazaki H, Nakamura Y, Uchida N, Murata M, Kondo T, Yoshioka S, Eto T, Nishikawa A, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Onishi Y, Suzuki R, Mori T; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Total body irradiation-containing conditioning regimens without antithymocyte globulin in adults with aplastic anemia undergoing umbilical cord blood transplantation. *Ann Hematol.* 2022 Jan;101(1):165-175. doi: 10.1007/s00277-021-04664-z. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34546409.
18. Shimomura Y, Hara M, Konuma T, Itonaga H, Doki N, Ozawa Y, Eto T, Uchida N, Aoki J, Kato J, Onishi Y, Takahashi S, Fukushima K, Nakamae H, Kawakita T, Tanaka J, Fukuda T, Atsuta Y, Ishikawa T, Ishiyama K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome in adolescent and young adult patients. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Oct;56(10):2510-2517. doi: 10.1038/s41409-021-01324-8. Epub 2021 May 15. PMID: 33993196.
19. Kimura N, Kawahara T, Uemura Y, Atsumi T, Sumida T, Mimura T, Kawaguchi Y, Amano H, Iwasaki Y, Kaneko Y, Matsui T, Muro Y, Imura Y, Kanda T, Tanaka Y, Kawakami A, Jinnin M, Ishii T, Hiromura K, Miwa Y, Nakajima H, Kuwana M, Nishioka Y, Morinobu A, Kameda H, Kohsaka H. Branched chain amino acids in the treatment of polymyositis and dermatomyositis: a phase II/III, multi-center, randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Feb 18;keac101. doi: 10.1093/rheumatology/keac101. Online ahead of print. PMID: 35179548
20. Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Miyamae T, Niuro H, Ito S, Ishii T, Isobe M, Harigai M. Establishing Clinical Remission Criteria and the Framework of a Treat-To-Target Algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise Carried out by an Expert Panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for intractable vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2021 Nov 27;roab081. doi: 10.1093/mr/roab081. Online ahead of print. PMID: 34850081