



血液免疫病学ニュースレター

Vol. 37 | 2023年2月

【発行元】 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

新年明けましておめでとうございます。

血液免疫病学分野は大学院重点化により1998年に立ち上がりました。早いもので、教室が開かれてから25年になります。この間の教室員のたゆまぬ努力、OBの先生方のご支援により、一研と呼ばれていた研究室は内科系の基幹分野として発展し、診療科としても血液内科・リウマチ膠原病内科としてそれぞれ看板を掲げるまでになりました。いずれの領域も国内での確固たる地位は確立したと思います。あとは国際的な立ち位置をいかに確立するかです。幸いなことに、この志を受け継ぐ次世代も育ちつつあるので、この後の25年が楽しみです。

私自身はこの4月から宮城県病院機構の理事長を拝命する予定です。しばらくは非常勤の理事長職で、引き続き東北大学教授が本務となります。従来の職務に加え、大学および県の病院機構を包括する形で宮城県の病院再編を進めて参りたいと思います。

今年もよろしくお願い申し上げます。

(張替 秀郎)

【目次】

巻頭言	…	1
学位報告	…	2-4
学会報告	…	5-7
受賞報告	…	7
業績紹介	…	8

川尻 昭寿 先生

「メモリー表現型 CD4+ T 細胞による自己免疫・炎症性疾患発症機構」

私は「メモリー表現型 CD4+ T 細胞による自己免疫・炎症性疾患発症機構」というテーマで研究を行わせていただき、学位論文を提出しました。

T 細胞は獲得免疫の中核を担う細胞です。病原体の感染に際して、病原体の持つ外来抗原に特異的な T 細胞受容体を持つナイーブ CD4+ T 細胞は活性化し、抗原特異的エフェクターおよびメモリー CD4+ T 細胞へと分化することにより病原体を生体内から排除します。ナイーブ CD4+ T 細胞とエフェクター/メモリー CD4+ T 細胞は表面抗原によって識別できることが知られており、前者は CD44lo CD62Lhi、後者は CD44hi CD62Llo の表現型を呈します。しかし特定病原体を保有しない specific pathogen-free 環境下で飼育され、これまで明示的な病原体による感染を来したことがない健康マウスにおいても、CD44hi CD62Llo の表現型を有する CD4+T 細胞が相当数存在することが知られておりました。かつてはこれらの細胞は正常細菌叢や食餌性抗原などの何らかの外来抗原に特異的なメモリー CD4+ T 細胞であると考えられていましたが、近年の研究でこれらの細胞は正常細菌叢や食餌性抗原を除かれた環境下のマウスにも等しく存在する分画であること、ナイーブ CD4+ T 細胞の一部が自己抗原を認識することで定常的に産生される分画であること、獲得免疫を担うはずの T 細胞であるにも関わらず抗原認識非依存的に病原体を排除するという自然免疫的な感染防御機能を持つことが明らかとなりました。現在ではこれらの細胞は、「古典的」な抗原特異的なエフェクター/メモリー CD4+ T 細胞とは異なる細胞であると考えられ、メモリー表現型 (Memory-phenotype: MP) 細胞 (MP 細胞) と呼ばれています。

MP 細胞は自己抗原に反応して生じた細胞であることを考えると、自己免疫・炎症性疾患惹起能を有する可能性が推測されますが、これまでの研究ではそのような機能は明らかではありませんでした。本研究では T 細胞・B 細胞

を欠き慢性的なリンパ球減少状態にある Rag2 遺伝子欠損マウスに MP 細胞を移入することで、大腸・肺・腎臓・肝臓などの多臓器に軽度かつ持続的な炎症が引き起こされることを見出しました。このうち腸炎は、MP 細胞が常在細菌叢反応性に 1 型ならびに 3 型ヘルパー T 細胞 (それぞれ Th1, Th17 細胞) に分化して惹起されるのに対し、他臓器における炎症は正常細菌叢にも Th1・Th17 分化にも非依存的に引き起こされることが分かり、MP 細胞の炎症メカニズムは臓器によって異なることが示唆されました。

さらに、MP 細胞はナイーブ CD4+ T 細胞と比較して制御性 T 細胞 (Treg 細胞) へより効率的に分化し、それによって上記の全身炎症を部分的に改善していることが明らかとなりました。これにより MP 細胞は自己抗原に反応して自己免疫・自己炎症を惹起するだけでなく、過度な炎症を抑制する機能を内包する分画である可能性が示されました。さらに MP 細胞は未分化な T-bet- 分画と成熟した T-bet+ 分画に分類されますが、上記の Th1, Th17 および Treg 細胞への分化は主に T-bet- 分画によって担われることが明らかとなりました。本研究結果により、リンパ球減少状態において自己抗原反応性を有する MP 細胞が多臓器の炎症を惹起すること、MP 細胞のうちより未分化な T-bet- 分画が、Th1, Th17 ならびに Treg 細胞に分化する機能を有していることが明らかとなりました。本研究はマウスについてのみ行われましたが、ヒトにおいても MP 細胞に相当する細胞が存在することが過去の文献から示唆されており、MP 細胞が何らかのヒト自己免疫・自己炎症疾患の責任細胞である可能性が考えられます。今後のさらなる研究により MP 細胞の分化・活性化経路を標的とした、自己免疫疾患や炎症性疾患の根治的治療戦略の創出が期待されます。

最後に、本研究を行う上でご指導を賜りました免疫学分野 石井直人先生、河部剛史先生、血液内科学分野 張替秀郎先生に深く御礼申し上げます。

矢坂 健 先生

「全身性エリテマトーデスにおける PLD4 陽性 B 細胞の増幅とその意義」

このたび私は、「全身性エリテマトーデスにおける PLD4 陽性 B 細胞の増幅とその意義」というタイトルで博士論文を提出し、学位を取得しました。全身性エリテマトーデス (SLE) はご存じの通り、代表的な自己免疫疾患であり、検出される自己抗体が病原性を有していると考えられています。こうした自己抗体を産生する抗体産生細胞 (auto-ASC) や auto-ASC に分化し得る自己反応性 B 細胞を表面抗原などによって区別できれば、それを治療標的とすることがで

きます。今回、共同研究者が、ホスホリパーゼ D4 (PLD4) という分子が少数の健康者 B 細胞表面に発現しており、TLR9 を刺激することで PLD4 陽性 B 細胞が増幅することを発見しました。この結果を受け、私は SLE 患者の末梢血を使ってフローサイトメトリー解析を行い、SLE においては、PLD4 陽性 B 細胞が有意に増幅していることを発見しました。また、PLD4 陽性 B 細胞の一部が既報の double negative 2 B 細胞 (DN2) のフェノタイプを有しており、細

胞サイズが大きい（= blastic）ことから“PLD4+ blast”と名付けました。DN2 は、SLE において増幅していることが示された B 細胞であり、自己反応性 B 細胞を含んでいること、疾患活動性との相関がみられることが報告されています。したがって、“PLD4+ blast”についても同様の特徴があると考え解析を進めたところ、“PLD4+ blast”の増幅が、SLE の疾患活動性、自己抗体価、ループス腎炎の合併と有意に相関していることがわかりました。PLD4+ blast の自己反応性を示すために、PLD4+ blast を刺激培養したのち、B 細胞受容体のレパトア解析を行いました。レパトア解析で増幅がみられるクローンを鋳型とし、同定されたレパトアと同じ配列を持つ人工抗体をサブクローニング法で合成、精製したところ、精製した 3 抗体のうち、2 つが抗核抗体活性を持つことが ELISA によって示されました。したがって、PLD4+ blast が SLE における有望な治療標的となり得ると考えられます。

本研究は石井先生と藤井先生により案内していただいたテーマであり、私の研究成果の多くは藤井先生による先行

研究が基になっています。その点で、非常に研究テーマに恵まれたと考えています。両先生方のほか、張替先生、白井先生にはたくさんのご指導ご鞭撻をいただきました。また、生体防御研究室の小笠原先生、伊藤先生にもレパトア解析や人工抗体作製の面でご指導をいただきました。途中から講座が変わった関係で、腎臓内科の田中哲洋教授にも学位論文の指導をいただきました。アメリカから戻られた血液内科の加藤先生からは、折に触れ貴重なアドバイスをいただきました。また、試薬の購入や大学院の手続きなど、日常的に医局、研究室のスタッフの方々に大変お世話になりました。最後に、外勤先の引継ぎ時に楽しいお話に興じていただいた佐藤先生、アポなし症例相談に気さくに応じていただいた星先生、共通機器室で無駄話に付き合っていたいただいた川尻先生、なぜか仙台に戻ってきた内堀先生がいなければ 4 年間の研究生生活を全うすることはできませんでした。改めて感謝申し上げます。将来の大学院生が、今よりもっと楽しく研究生生活を送れる環境を整えられるよう、自分も尽力できればと思っています。

中川 諒 先生

「再発難治性白血病に対する個別化医療を目指した患者特異的治療標的の同定」

私は「再発難治性白血病に対する個別化医療を目指した患者特異的治療標的の同定」というテーマで学位論文を提出致しました。

造血器腫瘍に対する新規分子標的薬の開発や造血幹細胞移植技術の進歩にも関わらず、再発・治療抵抗性白血病は依然として予後不良です。本研究では、予後不良のリンパ球系白血病および骨髄球系白血病に対して、マルチオミクス解析、in vitro での薬剤感受性の評価、patient-derived xenograft (PDX) モデルを用いた in vivo での治療を通して、患者特異的な新規治療標的の同定を目的としました。

ALL, MPAL, CML の患者検体を用いて、RNA シークエンスによる遺伝子発現解析を行うと、正常の造血幹細胞・前駆細胞、成熟血液細胞と比較して、アポトーシス経路、細胞周期、細胞分裂に関わる遺伝子が高発現であることがわかりました。

遺伝子発現解析の結果から、アポトーシス経路 (BIRC, BCL-2, MCL-1)、細胞分裂 (AURKB) に関与する分子に対する阻害剤の治療効果を、患者白血病細胞での in vitro treatment で評価を行いました。各薬剤の感受性は患者検体毎に様々であり、白血病細胞の生存・維持に依存する vulnerability の多様性を見出しました。特に、CML では BIRC 阻害剤に、T 細胞性白血病では BCL-2 阻害剤に、B 細胞性白血病ではその両者に高い感受性を示しておりました。このように、白血病の lineage が各薬剤の感受性を規定する一方で、白血病関連の体細胞変異と薬剤感受性の明らかな関連は認めませんでした。

In vitro での薬剤感受性に基づいて、予後不良の ALL, MPAL, CML の PDX モデルマウスを用いた in vivo で治療評価を行いました。既存治療のみでは抵抗性を示す症例においても、既存治療に BIRC 阻害剤かつ/もしくは BCL-2 阻害剤を加えることで、多くの症例で白血病細胞を根絶させることができました (17 例中 11 例)。

多くの症例で低分子化合物による in vivo treatment が奏功する一方で、一部の症例では抵抗性を示しました。次に、このような強い治療抵抗性を示す症例の根治を目指し、治療抵抗性メカニズムの解明へと進みました。まず、ターゲット DNA シークエンスによる mutational profile と in vivo 感受性 / 抵抗性の関係性について見ると、興味深いことに、抵抗性白血病ではいずれの症例も KRAS もしくは TP53 を有することが明らかになりました。KRAS・TP53 変異を有する抵抗性白血病に対してさらなる治療標的の探索のため、マスサイトメトリーによる白血病細胞のタンパク発現解析を行いました。すると、抵抗性症例では、感受性症例と比較して、ケモカインの一種である CXCL12 が高発現であることを見出しました。次に、この抵抗性白血病細胞が CXCL12 をタンパクレベルで高発現しているという特性を T 細胞 engineering 技術へと応用しました。

白血病細胞へのホーミング機能向上を狙い、CXCL12 の受容体である CXCR4 を発現させた CAR-T 細胞を作製し、B 細胞性白血病に対しては CD19 を、T 細胞性白血病および CML に対しては CD7 を標的抗原としました。低分子化合物のみでは残存病変を認めてしまう抵抗性白血病に対し



て、低分子化合物で白血病細胞を減少させた後に、CXCR4 発現 CAR-T 細胞を infusion することで、in vivo において骨髄や脾臓で白血病細胞を駆逐することができました。

本研究における、患者特異的な治療標的の阻害および T 細胞 engineering 技術の開発は、再発難治性白血病に対する個別化医療に寄与し、既存の治療では救うことができず、苦しんでいる白血病患者の予後改善が期待されました。

白血病研究を行うにあたり、私を研究室に温かく迎え入れてくれた理化学研究所 ヒト疾患モデル研究チームの皆様にご心より感謝申し上げます。スタッフの皆様には、きめ細やかな実験手技の指導だけでなく、実験結果や解析の考察について、いつも親身に私の相談に乗ってくれました。石川文彦先生には、いつも一番近くで熱心に、ご指導して頂きました。白血病病態の理解、難治性・抵抗性の克服を目指した白血病モデルマウスの研究を一から教えていただ

きました。そして、何より、白血病で苦しんでいる患者さんを絶対助けたいという強い想いを、研究に結びつける事の大切さを教えていただきました。

検体送付と詳細な臨床情報を提供して下さった虎の門病院血液内科の皆様方、DNA シークエンス解析についてご指導、アドバイスいただいた理化学研究所 基盤技術開発研究チームの皆様方のおかげで本研究を進めることができました。また、遠方での大学院生活に辿り、久賀様はじめ医局秘書の方々には、大学院書類提出など多くサポートしていただきました。皆様の多大なるご支援に御礼申し上げます。

最後に、このような素晴らしい研究の機会を与えて下さり、ご指導を賜りました張替秀郎先生に厚くお礼申し上げます。

鈴木 千恵 さん

「赤血球分化における FAM210B の機能解析」

私は大学院で「赤血球分化における FAM210B の機能解析」というテーマで研究を行なわせて頂き、学位論文を提出させて頂きました。

赤血球は、造血幹細胞から様々な前駆細胞を経て赤芽球へと分化し、脱核後にミトコンドリアなどの細胞内小器官が排除されて成熟赤血球となります。赤血球分化に重要な役割を果たしている GATA1 は、他の転写因子と複合体を形成して赤血球系遺伝子の発現を誘導するマスター転写因子です。GATA1 の新規標的遺伝子として同定された FAM210B 遺伝子は、赤血球分化の最終段階で著明に発現上昇し、ヘム合成に重要な役割を担っている可能性が報告されています。ミトコンドリア膜蛋白質である FAM210B は、ヘム合成への関与以外の機能は未だ不明な点が多いのですが、近年、ヒト卵巣がん細胞においてミトコンドリアのエネルギー産生に関与していることが報告されました。FAM210B を介したエネルギー産生が赤血球分化に与える影響については解明されておりませんが、赤芽球は分化後期に脱核し、最終的にミトコンドリア非依存的なエネルギー産生に変化する細胞であり、赤血球分化とミトコンドリア代謝は相互に関連する可能性があります。そこで今回、FAM210B 欠損ヒト iPS 細胞由来赤芽球細胞株 (HiDEP: Human induced pluripotent stem cell-derived erythroid progenitor) を樹立し、赤血球分化における FAM210B の機能解析を行うことを研究目的としました。

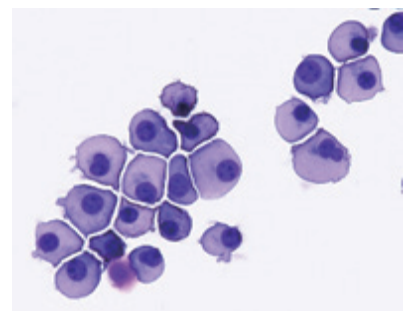
初めに、樹立した FAM210B 欠損 HiDEP 細胞株は、ヘム濃度や赤血球関連遺伝子の発現に有意な変化を認めませんが、マイクロアレイ解析によりミトコンドリア代謝が変動していることが示唆されました。さらに、マウス間葉系細胞 OP9 細胞との共培養により赤血球分化誘導すると、興

味深いことに FAM210B 欠損 HiDEP 細胞は赤血球分化が亢進していました。

次に、FAM210B 欠損 HiDEP 細胞株のミトコンドリア機能を評価したところ、酸素消費速度と NAD⁺/NADH 比が低下しており、電子伝達系の機能低下が示唆されました。続いて、代謝産物測定では FAM210B 欠損 HiDEP 細胞株の解糖系が亢進しており、ミトコンドリア機能低下を代償するための代謝リプログラミングが赤血球分化に影響していることが示唆されました。

最後に、FAM210B 過剰発現 K562 細胞株を樹立し、FAM210B 蛋白質と相互作用する蛋白質群を網羅的に解析した結果、ミトコンドリア ATP 合成酵素サブユニット α および β が同定されました。今回の研究結果から、FAM210B 蛋白質はミトコンドリア代謝を制御することにより、赤血球分化に関与していることが明らかになったと考えております。

大学院生として学ぶ機会を与えて下さり、御指導賜りました血液内科学分野 張替秀郎先生、藤原亨先生をはじめとする研究室の皆様、東北大学病院検査部の皆様、本研究にご協力頂きましたすべての皆様に心より感謝申し上げます。



第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月, 福岡)

2022 年 10 月 14 日から 16 日まで第 84 回日本血液学会学術集会が福岡で開催されました。ここ数年は COVID-19 感染拡大の影響を受けて Web 開催が続いておりましたが、ハイブリッド開催ということで久しぶりに現地集合された先生方もいらっしたかと存じます。当科からは口演、ポスター発表併せて 18 演題と多くの発表の機会をいただきました。Web 発表に慣れた身としては多く先生方の前で久しぶりに発表することに緊張することもあったかと思いますが、若手の先生方では初めての全国規模学会として良い機会になったことと思います。ハイブリッド開催の良いところは、聴きそびれても後でゆっくり Web 聴講できる点かと思いますが、現地で聞くのは会場の雰囲気など趣も異なります。2023 年秋は東京開催でもあり、状況が許すのであればとくに若手の先生方には全国から集まった先生方とともに現地で参加されることをお勧め致します。個人的には、多くの先生方と再会できたのはとても良き思い出でしたが、広い学会場を一日中歩き回る大変さを久しぶりに実感し、来年に向けて体力をあげていこうと思った次第です。(福原 規子)



【発表演題】

- [OS1-5D-5] 小野 浩弥 先生 「X 連鎖性鉄芽球性貧血モデル細胞は分化過程でフェリチノファジーが障害される」
- [OS1-5D-6] 大地 哲朗 先生 「SF3B1 変異陽性の骨髄異形成症候群における環状鉄芽球形成機序の解明」
- [OS1-10B-1] 中川 諒 先生 「再発性 ALL に対する anti-apoptotic molecules 阻害薬と CXCR4 発現 CAR-T 細胞の併用療法」
- [OS3-6B-4] 市川 聡 先生 「MUM1 陽性高グレード濾胞性リンパ腫はしばしば化学療法抵抗性を示す」
- [BPA-1-2] 二階堂 舞香 先生 「赤芽球におけるフェロケラターゼ (FECH) 欠乏の環状鉄芽球形成への影響」《優秀ポスター演題》
- [PS1-2-1] 小野 浩弥 先生 「ALAS2 遺伝子ヘテロ接合変異による X 連鎖性鉄芽球性貧血 2 例の検討」
- [PS1-14-2] 大西 康 先生 「CAR-T 治療後にトシリズマブおよびステロイド治療抵抗性の CRS を合併した B-ALL の一例」
- [PS2-10-2] 諸田 直哉 先生 「特発性血小板減少性紫斑病に対する eltrombopag 投与中に慢性骨髄性白血病を発症した 1 例」
- [PS2-24-2] 市川 聡 「新規発症未分化多発性骨髄腫の 2 例」
- [LS1-6] 大西 康 「移植非適応 B-ALL で進む化学療法から免疫療法へのパラダイムシフト」<ランチョンセミナー>
- [LS3-12] 福原 規子 「再発・難治性 PTCL に対する治療戦略 ～ダリナパルシンの至適使用を考える～」<ランチョンセミナー>

第 32 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 (2022 年 9 月, 札幌)

2022 年 9 月 23 日・24 日に札幌で日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会が開催されました。当科からは以下の 4 題の演題発表があり、高橋先生は若手リウマチ医奨励賞、森先生と片倉先生は若手ゲウム賞を受賞しました。ゲウムとはダイコンソウの別名ですが、その花言葉は「前途洋々」「希望あふれる」です。ゲウム賞では最優秀賞、優秀賞を受賞し、文字通り当科若手の満ちた希望を感じさせてくれました。(藤井 博司)



【発表演題】

- 白井 剛志 先生 「診断未確定リウマチ疾患へのアプローチ」
- 高橋 幹弘 先生 「腰痛で発症、経過中洞停止をきたし、シクロフォスファミドパルスが奏功した抗ミトコンドリア抗体陽性皮膚筋炎の一例」《若手リウマチ医奨励賞受賞》
- 森 健太郎 先生 「限局皮膚硬化型全身性強皮症に合併し inhibitor boosting による血漿交換不応が疑われた血栓性血小板減少性紫斑病の一例」《若手ゲウム賞最優秀賞受賞》
- 片倉 世雄 先生 「間質性肺炎を伴う皮膚筋炎に進行胃癌を併発し、早期に腫瘍摘出した一例」《若手ゲウム賞優秀賞受賞》

The 64th ASH Annual Meeting and Exposition 2022 (2022年12月, USA・New Orleans)

2022年12月10日から12月13日まで、第64回アメリカ血液学会（ASH）がニューオーリンズで開催されました。ASHはCOVID-19感染拡大の影響を受け2020年はWEB開催、2021年からハイブリッド開催となっておりましたが、2022年はすべての演題が現地発表になるなど、通常の開催形式に戻つつあります。この度、ASHに参加し発表を行う機会をいただきましたので報告します。

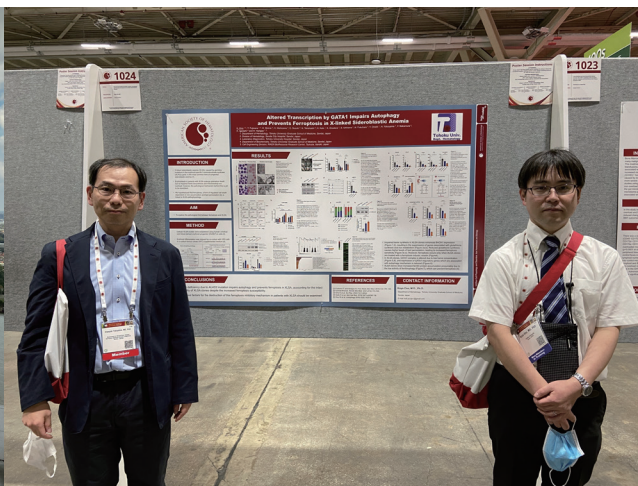
久しぶりのASH参加でしたが、出発準備は以前と大きく変わっていました。例年になく高額な飛行機チケット代や、出入国に必要な公式ワクチン接種証明書の取得、宣誓書へのサイン、そして証明書をVisit Japan Webや学会ホームページへ登録するなどがありました。また、学会が無料でポスターを印刷し掲示をしてくれるため、以前のようにポスターを荷物として持参し、貼り付ける手間がありませんでした。行きの飛行機は、羽田から昼出発、現地に昼到着という体に優しいフライトを選んだためか、それほど負担に感じませんでした。同じルートにはASHに参加すると思われる日本の先生方も多く搭乗されており、私のような年配者より若手の先生が目立っていた気がします。ニューオーリンズの空港に設置された学会受付カウンターでネームカードを受け取り、学会場に向かうと外に出ると、タクシー待ちの長蛇の列ができていました。到着するなりASH参加者の多さを実感させられました。

毎回のことながら、ASHの発表演題の内容、会場の規模には圧倒されます。我々の医局からは、X連鎖性鉄芽球性貧血の病態に関する研究結果を小野先生がポスター発表しました。多くの参加者から質問を受け、非常に関心を集めた発表であったと思います。私の発表は、当科が参加した新薬治験の結果報告でした。たくさんの質問を受けましたが、第1相試験の結果ということもあり、薬剤作用機序や今後どのように本薬剤の治験をグローバルに広げていくのかといった内容が主なものでした。白血病や移植関連の臨床的な演題を中心に聴講しましたが、期待通りの充実した演題内容で、特に感銘を受けるのは5年10年を要した

ランダム化比較試験の結果です。また、ポスター発表を一通り見て回り、特に目を引いたのはリンパ腫、骨髄腫に対するCAR-T療法の演題の多さで、今後のさらなる発展が予想されます。学会参加にはCOVID-19ワクチン接種歴の証明が求められ、会場ではマスク着用するよう繰り返し通知がありました。しかし、マスク着用している参加者はごく一部、ポスター会場ではビール、ワインがこれまで通り配られていました。

学会の合間をぬって、小野先生と一緒に食事や近隣の観光にも出かけました。金曜日と土曜日は天候に恵まれ、フレンチクォーターの散策や、会場の近くにあったニューオーリンズの歴史を展示した施設に行きました。また、昼食、夕食はニューオーリンズの名物料理にチャレンジしようとフレンチクォーターまで出かけ、ケイジャン料理、クレオール料理などを堪能しました。街中でマスクしている人は学会場以上に皆無で、すっかりCOVID-19以前に戻っていることも印象的でした。

今回、約10年ぶりにASHに参加して感じたことは、コロナ禍などありましたが、良い意味で以前と変わらず、グローバルで、日常臨床を大きく変えるようなデータの発表がたくさんある学会だったということです。旅行の準備、往復の飛行機も楽ではありませんが、振り返れば満足感を得るための一種のスパイスみたいなものではないでしょうか。一方で、昔と異なり、インターネット上で論文、学会サマリ情報がすぐ手に入り、学会のWEB視聴も可能となっている現在、わざわざ現地で参加する意義があるのかということは考えさせられます。これは個人的な意見になりますが、現地参加することで一時、臨床現場を離れ自分のやっている事を客観視するよい機会になるのではないかと考えています。海外学会に参加するほど時間が取れないという先生方も多いことかと存じますが、機会がありましたら是非参加することをお勧めします。今回はASHに参加させていただき、ありがとうございました。（横山 寿行）



学会報告（続き）

ACR Convergence 2022（2022年11月，USA・Philadelphia）

私はこのたび、2022年11月10日～15日にペンシルバニア州フィラデルフィアで開催された、アメリカリウマチ学会（ACR）に参加し、口頭発表を行いました（発表内容は学位報告の内容と同様です）。自分の発表が14日だったので、それまでは他人の演題にあまり集中できず、また予想外に時差ボケを引きずっていたこともあってか、情けないことに他人の発表内容はあまり覚えていませんが、会場であるコンベンションセンターは恐ろしく広大で、移動してる間にセッションが始まってしまうような感じでしたが、各ブースは丁度よい広さと規模感で行われており、程よい親密感のもとにぎやかにディスカッションが行われている光景には国際映画祭的な雰囲気も感じられ、ある種の居心地の良さがありました。また、発表者の男女比はほぼ同じぐらいであり、ジェンダー後進国と呼ばれて久しい我が国の現状を思いました。

嬉しいことに、Emory大学に留学中の石井悠翔先生とも落ちあい、近況を報告し合いながら、初参加のACRを楽しく過ごすことができました。当日の発表でも、Q & A、そして発表後にもたくさんの研究者から質問をもらい、それらがいずれも研究生活を通じて考えていたことばかりだったため、生き別れた双子の片割れと再会したような謎の感慨に浸りながら質問に答えていました（?）。医局の先生方から、渡米前にたくさんのアドバイスをいただいた事が奏功したと思います。この場をお借りして感謝申し上げます。

す。

ちなみに今回のACRはonsiteとonlineのハイブリッド式となっていました。あとからアーカイブ視聴も出来て大変便利ですが、一方でポスター発表がいずれもonlineになっており、Q&Aはすべてwebチャットで行う方式でした。そちらの方が全体のviewは上がるように思われますが、ポスター前で発表者とカジュアルにディスカッションする機会がないのは少し寂しい気がしました。今後ACRがどのような体制になっていくかにも注目したいところです。若手の先生方も是非発表に挑戦してほしいと思います。

最後に、ワクチン接種証明書を苦勞して発行したわりに、現地では一度も見せる機会がなかったことを付言しておきます。（矢坂 健）



受賞報告

白井 剛志 先生 | 2022年度日本医師会医学研究奨励賞 |

2022年11月1日に、東京都文京区の日本医師会館において、日本医師会設立75周年記念式典並びに医学大会が開催されました。日医最高優功賞、日医優功賞、日医医学賞の授賞に加え、14名の若手研究者に日医医学研究奨励賞が授賞され、私は「高安動脈炎と潰瘍性大腸炎に共通して出現する新規自己抗体の病的意義解明と臨床応用」に対して授賞いただきました。本研究では、血管炎症と腸管炎症を結びつける可能性がある新規自己抗体を用いて、これら疾患の病態解明や臨床応用を検討しており、臨床医学の発展に寄与できる結果が出ることを期待しております。ご推薦いただきました張替教授はじめ、腎臓内科田中教授、富永病院長に厚く御礼申し上げます。



2022年6月～2023年1月の当科の業績を紹介致します。

1. Fukuhara N, Kato K, Goto H, Takeshi T, Kawaguchi M, Tokushige K, Akashi K, Teshima T, Harigae H, Schuster SJ, Thieblemont C, Dreyling M, Fowler N. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult Japanese patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: results from the phase 2 ELARA trial. *Int J Hematol.* 2022 Nov 21. doi: 10.1007/s12185-022-03481-y. Online ahead of print. PMID: 36404384
2. Fukuhara N, Maruyama D, Hatake K, Nagai H, Makita S, Kamezaki K, Uchida T, Kusumoto S, Kuroda J, Iriyama C, Yanada M, Tsukamoto N, Suehiro Y, Minami H, Garcia-Vargas J, Childs BH, Yasuda M, Masuda S, Tsujino T, Terao Y, Tobinai K. Safety and antitumor activity of copanlisib in Japanese patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: a phase Ib/II study. *Int J Hematol.* 2023 Jan;117(1):100-109. doi: 10.1007/s12185-022-03455-0. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36175779
3. Harigae H. The path from stem cells to red blood cells. *Int J Hematol.* 2022 Aug;116(2):160-162. doi: 10.1007/s12185-022-03413-w. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35841459 Review.
4. Itoi S, Takahashi N, Saito H, Miyata Y, Su MT, Kezuka D, Itagaki F, Endo S, Fujii H, Harigae H, Sakamoto Y, Takai T. Myeloid immune checkpoint ILT3/LILRB4/gp49B can co-tether fibronectin with integrin on macrophages. *Int Immunol.* 2022 Jul 26;34(8):435-444. doi: 10.1093/intimm/dxac023. PMID: 35689642
5. Kamogawa Y, Akita K, Sato H, Shirai T, Ishii T, Harigae H, Fujii H. Sjögren's Syndrome Presenting with Temporary Hemiplegia Mimicking Transient Ischemic Attack. *Tohoku J Exp Med.* 2022 Oct 26;258(3):207-211. doi: 10.1620/tjem.2022.J079. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36155592
6. Miyazaki M, Ichikawa S, Onishi Y, Fukuhara N, Furukawa E, Onodera K, Yokoyama H, Ichinohasama R, Harigae H. Long-term remission of primary refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Exp Hematop.* 2022 Sep 28;62(3):164-168. doi: 10.3960/jslrt.22003. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732409
7. Mutoh T, Ohashi K, Nagai T, Sugiura A, Kudo M, Fujii H. Upfront rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2022 Aug 12. doi: 10.1007/s00296-022-05182-5. Online ahead of print. PMID: 35962219 Review.
8. Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Nikaido M, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome. *Sci Rep.* 2022 Aug 26;12(1):14562. doi: 10.1038/s41598-022-18921-2. PMID: 36028755 Free PMC article.
9. Shirai T, Suzuki J, Kuniyoshi S, Tanno Y, Fujii H. Granulomatosis with polyangiitis following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2023 Jan 3;7(1):127-129. doi: 10.1093/mrcr/rxac016. PMID: 35246689
10. Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Elucidation of the Role of FAM210B in Mitochondrial Metabolism and Erythropoiesis. *Mol Cell Biol.* 2022 Dec 15;42(12):e0014322. doi: 10.1128/mcb.00143-22. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36374104
11. Yokoyama H. Role of NK cells in cord blood transplantation and their enhancement by the missing ligand effect of the killer-immunoglobulin like receptor. *Front Genet.* 2022 Oct 18;13:1041468. doi: 10.3389/fgene.2022.1041468. eCollection 2022. PMID: 36330445
12. Akaishi T, Onodera T, Takahashi T, Harigae H, Ishii T. Acute Adverse Events at a Mass Vaccination Site after the 3rd and 4th COVID-19 Vaccinations in Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2023 Jan 13. doi: 10.1620/tjem.2023.J002. Online ahead of print. PMID: 36642506
13. Akaishi T, Onodera T, Takahashi T, Harigae H, Ishii T. Reports of acute adverse events in mRNA COVID-19 vaccine recipients after the first and second doses in Japan. *Sci Rep.* 2022 Sep 15;12(1):15510. doi: 10.1038/s41598-022-19936-5. PMID: 36109582
14. Ikeda M, Kato H, Shima H, Matsumoto M, Furukawa E, Yan Y, Liao R, Xu J, Muto A, Fujiwara T, Harigae H, Bresnick EH, Igarashi K. Heme-dependent induction of mitophagy program during differentiation of murine erythroid cells. *Exp Hematol.* 2022 Dec 5;S0301-472X(22)00811-6. doi: 10.1016/j.exphem.2022.11.007. Online ahead of print. PMID: 36481429
15. Imai K, Ishii T, Nonoyama S, Yasumi T, Kanegane H, Fukushima T, Matsumaru M, Akasaki T, Usui H. Real-world results with IgPro20 for hypo- or agammaglobulinemia in Japan. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15362. doi: 10.1111/ped.15362. PMID: 36151913
16. Ishikawa T, Suzuki J, Shirai T, Koizumi S, Tsuchiya Y, Hishinuma K, Nakamura Y, Katori Y. Presence of Phlebitis in Aseptic Nasal Septal Abscess Complicated with Ulcerative Colitis; Possible Association with Granulomatosis with Polyangiitis: A Case Report. *Tohoku J Exp Med.* 2022 Aug 5;258(1):29-34. doi: 10.1620/tjem.2022.J053. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35768225
17. Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Atsuta Y, Koderu Y. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther.* 2022 Oct;28(10):677.e1-677.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2022.06.022. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35803526
18. Kim WS, Fukuhara N, Yoon DH, Yamamoto K, Uchida T, Negoro E, Izutsu K, Terui Y, Nakajima H, Ando K, Suehiro Y, Kang HJ, Ko PS, Nagahama F, Sonehara Y, Nagai H, Tien HF, Kwong YL, Tobinai K. Darinaparsin in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of an Asian Phase 2 Study. *Blood Adv.* 2023 Jan 20;bloodadvances.2022008615. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008615. Online ahead of print. PMID: 36661315
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-centre, randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Nov 2;61(11):4445-4454. doi: 10.1093/rheumatology/keac101. PMID: 35179548 Clinical Trial.
20. Maruyama D, Iida S, Machida R, Kusumoto S, Fukuhara N, Yamauchi N, Miyazaki K, Yoshimitsu M, Kuroda J, Tsukamoto N, Tsujimura H, Usuki K, Yamauchi T, Utsumi T, Mizuno I, Takamatsu Y, Nagata Y, Ota S, Ohtsuka E, Hanamura I, Suzuki Y, Yoshida S, Yamasaki S, Suehiro Y, Kamiyama Y, Fukuhara S, Tsukasaki K, Nagai H. Final analysis of randomized phase II study optimizing melphalan, prednisolone, bortezomib in multiple myeloma (JCOG1105). *Cancer Sci.* 2022 Sep;113(9):3267-3270. doi: 10.1111/cas.15484. Epub 2022 Jul 31. PMID: 35909244
21. Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Ogawa Y, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Murakami H, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M. The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol.* 2022 Nov 24. doi: 10.1007/s12185-022-03495-6. Online ahead of print. PMID: 36427162