

第2回

北海道大学大学院医学研究科 内科学講座血液内科学分野

Interview

豊嶋崇徳 教授



「新生」血液内科の目標

血液内科学教室は、1997年に当時の第三内科助教授だった今村雅寛先生が初代教授として「加齢制御医学講座」を設立したのが始まりです。その後、何度か講座名の変更が行われ、2007年に「内科学講座血液内科学分野」となり、さらに臓器別診療科への再編を経て2012年1月に「新生」血液内科が誕生しました。現在の医局員は、教授、講師、助教などを含め28名で構成されています。

2012年8月に私が第2代教授として就任しましたが、「若い熱いエネルギーで北海道の根雪を溶かしたい」という思いのもと、明るく、自由に、かつ自分たちで組織をつくっていくという姿勢を大切にしています。ヒエラルキーにとらわれることなく、さまざまな方面から人材が集まれるように門戸を大きく開き、最近では医局員を国際公募で採用しました。

「新生」血液内科として以下4つの目標を柱に運営しています。

- ①北大血液内科のプレゼンスを示す
- ②関連病院を含めた血液内科を一体化する
- ③臨床研究、基礎研究の体制を強化する
- ④地域医療のサポートを充実させる

上記の目標の実現に向けた取り組みの1つとして、当教室と関連病院では、血液領域におけるがん治療の進歩と発展を促すことを目的に「北日本血液研究会(NJHSG)」を2012年に創設しました。臨床研究や基礎研究を通じて、血液疾患患者のために地域医療からエビデンスを創出すると同時に、患者さんと医療人に対して教育や情報提供、コミュニケーションの場を提供したいと考えています。

恒常性の観点で疾患を見直す
translational research

血液疾患においては、生物が本来もっている恒常性の観点で疾患を見直すことが大切です。恒常性がいかにして壊されていくのかを詳細に観察し、新しい治療法に結び付けています。

たとえば、われわれは移植後の二大合併症である移植片対宿主病(GVHD)と感染症にはクロストークがあることに注目しています。組織の幹細胞とそのニッチシステム、そしてホメオスタシスが壊れることがクロストークの背景にあります。最近、新たにGVHDと真菌症とのクロストークを世界ではじめて見出し¹⁾、これにより細菌、ウイルスに統いてすべての感染症がGVHDとつながっていることが明らかになりました。

事象がはっきりしてくると、目標とするポイントが見えてきますので、次は両者がいかに関わっているかを考え、コントロールしていくことになります。臨床で常に新しいことをする人は、リサーチマインドをもち、基礎研究を十分にわかっている人です。したがって、基礎と臨床を同時にすることが研究成果につながると考え、そういった方針のもと医局員が一丸となって研究を推進しています。

Interview

藤本勝也 助教



臨床研究について

われわれは、NJHSGを基盤として独自に臨床研究を考案し、北海道あるいは全国規模での臨床研究に取り組んでいます。

代表的な研究活動としては、次世代型の造血幹細胞移植法の確立を目指して2013年から全国多施設共同臨床試験(JSCT-Haplo13, 14)として、移植後大量シクロホスファミドを用いた血縁者間HLA半合致移植の安全性と有効性を検討しています。

通常、HLA適合あるいは1抗原不適合のドナーでなければ移植はできないため、血縁ドナーが得られない場合、骨髄バンクで非血縁ドナーを待つのには時間がかかり、すぐに移植ができないという欠点があります。少子

化が進んで血縁ドナーが得られにくくなっているなか、このHLA半合致移植は多くの患者さんに寄与できると考えています。

ただし、この移植ではHLAの片方しか合致していないため、強い免疫反応が起こります。このGVHDの免疫反応をいかにコントロールしていくかが課題であり、それを解決するのが移植後の大量シクロホスファミドです。この治療法はジョンズ・ホプキンス大学病院で開発されたもので、われわれはそれを踏襲しつつ末梢血幹細胞を用いるというアイデアを組み込んで、全国規模の多施設共同臨床試験を進めています。

また、欧米で行われている治療法ができるだけ早く日本でも認可されることを目指して国際共同臨床試験にも積極的に参加しています。たとえば、移植後の慢性GVHDに対し血液中のリンパ球に体外で紫外線を照射することで働きを抑える体外循環式光化学療法(ECP)の臨床試験を行っています。ECPは欧州ではすでに臨床応用されていますが、日本では適応がとれていませんので、海外企業との連携で臨床試験を進めているところです。

Interview

橋本大吾 助教



基礎研究について

われわれの基礎研究は、臨床で患者さんを診て感じた疑問に対し、血液学あるいは免疫学の基礎研究を通して解明を試み、さらにその結果を臨床にフィードバックすることを目的として行っています。

われわれの行っている研究の中で中心的なものは、安全かつ効果的な造血幹細胞移植の方法を探求するためのものです。マウスモデルを用いて、さまざまな新規薬剤が移植の転帰に及ぼす影響を研究したり、移植後のGVHDや抗白血病効果(GVL)などの免疫反応のメカニズムの研究を行ったりしています。GVHDはドナーのリンパ球が患者さんの組織を攻撃するために起こる病態である

ことはよく知られていますが、その攻撃が起こっている場所で実際にどのようなことが細胞レベルで生じているかはあまりわかつていません。たとえば、急性GVHDでは腸管・肝臓・皮膚が主な標的臓器となります。これらの臓器でどのような細胞が優先的に攻撃され、それによってどのような問題が生じてくるのかはあまりわかつていませんでした。われわれは、腸管の粘膜上皮の幹細胞やパネット細胞がGVHDによって障害されることを発見しました^{2,3)}。腸の幹細胞は組織の再生に必須の細胞であり、パネット細胞は抗菌ペプチドの産生を通して腸内細菌叢を健康に保っています。これらの細胞が障害されることによって、GVHDは難治性となり腸内細菌叢の乱れを起こして、敗血症やさらなるGVHDの悪化につながっています。このような組織の恒常性を保つために必須の細胞をGVHDから保護することは、新しいGVHDの治療法の開発にもつながる可能性があると考えて研究を続けています^{3,4)}。また最近がん免疫治療で脚光を浴びるcheckpoint inhibitorも、移植後のGVLを増強することを世界に先駆けて証明し、本剤を造血幹細胞移植に適応拡大する理論的根拠となっており、今後の展開が楽しみです⁴⁾。

疾患モデルを用いた研究とともに、われわれは造血幹細胞から血液細胞や免疫細胞が分化する仕組みを解明するための基礎的な研究も行っています。こうした基礎的な知見もいざれば疾患の治療へつながっていくと考え、日夜研究を進めています⁵⁾。

参考文献

- 1) Uryu H, et al. α -Mannose induces Th17-mediated pulmonary graft-versus-host disease in mice. *Blood* **125**: 3014-3023, 2015
- 2) Takashima S, et al. The Wnt agonist R-spondin1 regulates systemic graft-versus-host disease by protecting intestinal stem cells. *J Exp Med* **208**: 285-294, 2011
- 3) Eriguchi Y, et al. Reciprocal expression of enteric antimicrobial proteins in intestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **19**: 1525-1529, 2013
- 4) Asakura S, et al. Alloantigen expression on non-hematopoietic cells reduces graft-versus-leukemia effects in mice. *J Clin Invest* **120**: 2370-2378, 2010
- 5) Hashimoto D, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity* **38**: 792-804, 2013



写真

血液内科学教室メンバー