

## 「10年のあゆみ」

### リウマチ膠原病グループ

小林 浩子

どの時代も平穏ということにはななかったでしょうが、大平弘正先生が第二内科の教授に就任されてからの10年を振り返ってみれば、臨床・教育・研究に関わる制度の変化や震災も挟んで、第二内科の歴史の中でも殊の外変化の激しい10年だったのではないのでしょうか。リウマチ膠原病分野としては、グループから講座開講までの10年、大平先生にどれほどお世話になったか、受け入れてきていただいたか、感謝の思いは言葉では言い表せません。この10年大平先生に支えられながら活動してきた主な内容をまとめてみました。

2007年（平成19年度）6月、大平先生の祝賀会が盛大に開催されたのと同じ月に、塩（現矢野）季織先生が混乱する医局情勢の中でコツコツまとめた data を演題として、バルセロナで開催されたヨーロッパリウマチ学会（EULAR）に参加することができました。内容は関節リウマチ患者の血漿・尿中の解離型・非解離型オステオポンチン濃度を比較検討したもので、当時基礎病理学講座教授であられた鈴木利光先生に多大なご支援を賜りました。第二内科からEULARに参加するのは久しぶりのことで、当時関節リウマチの治療薬として様々な生物学的製剤が上市されつつあり、グローバルな劇的な変化をまざまざと肌で感じ取ることができました。塩先生はこの仕事で2008年学位を取得し、“Thrombin-cleaved osteopontin in urine is increased in patients with rheumatoid arthritis” という論文にまとめて Journal of Rheumatology に publish しました。

2008年（平成20年度）11月は大平先生に会長をお務めいただき、第二内科が事務局となり第18回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会を福島市で開催することができました。一般演題は40題、特別講演として東京大学医学部アレルギーリウマチ内科教授山本一彦先生のご講演を賜り、大変盛会となりました。この年、佐藤秀三先生は渡辺浩志先生の指導のもと行っていた抗 triosephosphate isomerase (TPI) 抗体と中枢神経性ループスに関する研究をまとめ、大学院を卒業することができました。この研究をまとめるにあたっては、当時ユタ大学医学部病理学講座細胞生物学・免疫学分野准教授で現在近畿大学医学部微生物学講座教授の角田郁生先生に懇切丁寧なご指導を賜りました。

2009年（平成21年度）この頃はまだまだ皆消化器病学もリウマチ学もあまり区別せず学んでいたもので、入局3年目の浅野智之先生は第46回消化器免疫学会総会において「スタチン内服後に発症した自己免疫性肝炎の2例」という演題で研修医奨励賞を受賞し、大学院を卒業したばかりの秀三先生は第45回日本胆道学会において「胆管メタリックステントに対する金属アレルギーが疑われた膵癌の一例」という演題で宮崎奨励賞をいただきました。

2010年（平成22年度）には鈴木英二先生を Medical University of South Carolina (MUSC) の Dr. Zang の教室に留学させていただきました。MUSC は米国でも特に長い伝統を有する医科大学で、強皮症の研究で高名な Dr. Silver 率いる Division of Rheumatology に第二内

科からは大庭敬先生、鈴木修三先生、渡辺浩志先生、関根英治先生と続けてお世話になっていたのが途切れそうになっていたところ、医局員数が少なく困難な状況にも関わらず留学の機会をいただきました。英二先生は2012年までかけてループモデルマウスを用いて Interferon (IFN) 関連分子の研究を行い、いくつかの論文を発表することができました。また、“Association of anti-triosephosphate isomerase antibody and MRL-MpJ-Fas<sup>lpr</sup> mouse” というタイトルで Journal of Neuroimmunology に publish された秀三先生の業績は、平成 22 年度福島医師会奨励賞を受賞しました。この頃から抗腫瘍薬・免疫抑制薬による B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が大きな問題として扱われるようになり、大平先生のご推薦をいただき、小林が平成 22 (~23) 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による HBV 再活性化の実態解明と対策法の確立」班に研究協力者として参加させていただくこととなりました。

2011 年 (平成 23 年度) は震災が発生する前月に渡辺浩志先生が消化器・リウマチ膠原病内科教授に就任し、12 月の同門会において祝賀会が開催されました。まだ震災の混乱が続いている中、粕川先生の喜寿のお祝いと二重に喜ばしいことが続きました。浩志先生は「補体研究の進歩」というテーマで記念講演を行い、故吉田赳夫先生、粕川禮司先生から連綿と続いてきた補体研究に関する第二内科の系譜、および当学免疫学講座前教授藤田禎三先生から浩志先生が大学院生の時に受けた薫陶が現 (免疫学講座) 教授関根英治先生の業績にもつながる事を紹介しました。英二先生はシカゴで開催されたアメリカリウマチ学会 (ACR) にて留学の成果を“Role of transcription factor Fli-1 in regulation of dendritic cell and monocyte development” という演題で発表しました。秀三先生は学位の仕事の続きをロンドンで開催された EULAR で “Investigation of anti-triosephosphate isomerase antibody in lupus model mouse” という演題で発表し、さらに「NPSLE および自己免疫疾患の中樞神経病変における抗 TPI 抗体の研究と臨床応用」というテーマで科研費若手 (B) を取得することができました。

2012 年 (平成 24 年度) 英二先生と入れ替わりに秀三先生が MUSC に留学させていただき、英二先生の仕事を引き継いでいくつかの論文にまとめることができました。齊藤 (現服部) 理恵先生は浩志先生の指導のもと、新たな血管炎のマーカーについて検討した内容を “Anti-carbonic anhydrase III autoantibodies in vasculitis syndrome” という論文に、岩舘治代先生は塩先生の業績をさらに発展させて “Analysis of osteopontin and bone resorption markers in patients with rheumatoid arthritis” という論文にまとめ、両先生とも学位を取得することができました (どちらの論文も International Journal of Rheumatic Diseases に publish されました)。小林は大平先生のご指導のもと、第 48 回日本肝臓学会総会において「免疫抑制療法後の B 型肝炎ウイルス再活性化～東北地方における前向き調査研究」という演題でシンポジストとして発表させていただき、さらに平成 24 年度からも厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業「がん化学療法および免疫抑制療法中の B 型肝炎ウイルス再活性化予防対策の確立を目指したウイルス要因と宿

主要因の包括的研究」班に加えていただくことになりました。

2013年（平成25年度）は英二先生が留学で学んだ成果をもとに「SLEにおけるFli-1を介した形質細胞様樹状細胞の分化・IFNの発現機構の解明」というタイトルで科研費若手研究（B）を取得しましたが、同時に太田西ノ内病院リウマチ科に異動せざるを得ない状況となり、太田西ノ内病院で臨床をしながら大学に通って研究を続けるという困難な日々が始まりました。また、斉藤理恵先生の学位論文が第6回第二内科同門会奨励賞をいただきました。

2014年（平成26年度）、帰国した秀三先生はすぐに臨床研究を“Clinical features in patients with anti-triosephosphate isomerase antibody-positive neuropsychiatric lupus erythematosus”という演題にまとめ、ボストンで開催されたACRで発表しました。また、浅野先生は大学院生としての仕事を「NPSLE患者の髄液中補体第3成分（C3）と炎症マーカーに関する検討」としてまとめ、学位を取得することができました。これは当学生化学講座教授橋本康弘先生および北里大学医学部膠原病・感染内科学前教授廣畑俊成先生のご指導なくしては成し遂げられなかった仕事で、両先生にはどんなに感謝しても足りません。大学院を卒業する頃から浅野先生は関節エコーのトレーナーとして全国を飛び回るようになりました。

2015年（平成27年度）浅野先生は大学院での業績をサンフランシスコで開催されたACRで“Upregulation of complement C3 and alpha-2-macroglobulin in cerebrospinal fluid of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus”、というタイトルで発表し、同内容はPLoS Oneでpublishされました。浩志先生は「IgG4関連疾患における、補体活性化能をもつIgG4の構造的解析」というテーマで科研費基盤研究（C）を取得しました。英二先生は科研費で行った研究の成果を第43回臨床免疫学会総会において「全身性エリテマトーデス患者における転写因子Fli-1、Ets-1の発現」というタイトルで発表しました。

2016年（平成28年度）、コソコソと自己免疫性膵炎の臨床研究をしていた杉本充先生は、浩志先生の協力を得て基礎実験のdataも加えてその結果を“Possible participation of IgG4 in the activation of complement in IgG4 related disease with hypocomplementemia”というタイトルにまとめ、第8回第二内科同門会奨励賞を受賞しました。この研究は1993年に鈴木修三先生が報告した「リンパ節腫脹と高IgG4血症を合併した Sjögren 症候群の1例」において、IgG4が補体に結合している可能性が示されていた事を更に明らかにする目的で行われました。IgG4関連疾患の研究は、各臓器専門領域と免疫学の学際的な場で進めることが理想的であり、そのような場を培ってきた第二内科の歴史がまた引き継がれたと言える成果でした。ワシントンDCで開催されたACRでは秀三先生が“Clinical features and outcome in patients with elderly onset ANCA associated vasculitis”という臨床研究の成果を発表することができました。渡辺浩志先生を会長とし、準備を進めてきた第26回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会は一般演題51題と8年前よりさらに増え、盛会となりました。人手不足に拍車がかかる一方だった状況に一筋の光が差すように、佐々

島朋美先生が10月福島労災病院に着任し、10年間休診していた同院のリウマチ膠原病内科を再開してくれました。この年の8月右田清志先生が主任教授として着任され、新たにリウマチ膠原病内科学講座を開講し、大平先生の開講10周年記念祝賀会も一緒に祝っていただきました。この祝賀会では、金沢大学消化器内科の金子周一教授のみならず、英二先生が大学院在学中ご指導いただき、その後も様々な場面でお世話になっている筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科の住田孝之教授にもご講演を賜り、第二内科の新しい出発を祝福していただきました。住田先生は祝賀会の後「僕も第二内科の一員になりたくなかったよ」とおっしゃってくださいました。それはひとえに大平先生が第二内科という場を、先輩方から受け継いだ歴史と共にたゆまずひるまず支え、発展するよう全ての可能性に挑戦してきてくださったおかげで今があるということが、祝賀会の雰囲気伝わったのだろうと推測します。リウマチ膠原病の分野からはこの10年本当に微々たる貢献しかできずに心苦しい限りでしたが、与えていただいた新たなステージを大切に、後輩に歴史を伝えられるしっかりとした場に育てて行きたいと思います。