

名大医学部学友時報 2022 3

目次	
1. 教授退職	(1)
2. 退職挨拶	碓氷 章彦 (2)
	尾崎 紀夫 (3)
	葛谷 雅文 (4)
	古森 公浩 (5)
	平田 仁 (6)
3. 学術欄	加留部 謙之輔 (7)
4. プレスリリース	(9)
5. 会員寄稿	櫻井 武 (11)
6. 後期学生生活報告	(13)
7. 人生山あり谷あり	井口 昭久 (15)
8. 創基 150 周年医学部基盤整備 支援事業卒年別寄附状況	
9. 編集後記	(16)

教授退職



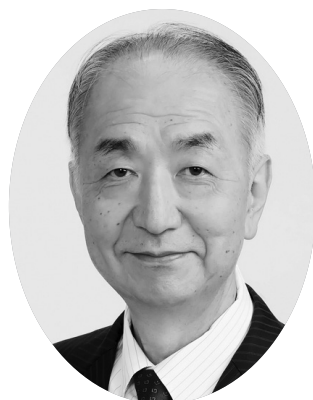
病態外科学講座
心臓外科学分野 教授
うすい あきひろ
碓氷 章彦



脳神経病態制御学講座
精神医学・親と子どもの心療学分野 教授
おざき のりお
尾崎 紀夫



発育・加齢医学講座
地域在宅医療学・老年科学分野 教授
くずや まさふみ
葛谷 雅文



病態外科学講座
血管外科学分野 教授
こもり きみひろ
古森 公浩



運動形態外科学講座
人間拡張・手外科学分野 教授
ひらた ひとし
平田 仁

退職挨拶



退職の挨拶

病態外科学講座
心臓外科学分野 教授うすい
碓氷あきひこ
章彦

学友会の皆様にご定年退職のご挨拶を申し上げます。私は 1996 年から 26 年間名古屋大学にお世話になりました。学生、大学院生を合わせると 36 年間、人生の半分以上を名古屋大学で過ごしたことになります。永きにわたりご指導頂けましたこと、皆様に心より感謝申し上げます。

私は 1981 年に名古屋大学を卒業し、大垣市民病院で研修医を含め 4 年間の一般外科修練を行いました。1985 年に呼吸器外科医をめざし、新設された胸部外科教室(阿部稔雄教授)の大学院生として帰局しました。私の外科医人生は、ほとんど胸部外科教室と一緒に歩んで来たように思います。村瀬充也先生(二代目教授)の「心臓外科の到達点は高い」との言葉に心臓外科に転向し、1987 年から Toronto General Hospital に 2 年間 Clinical Research Fellow として留学しました。ほとんど心臓外科の執刀経験が無い私でしたが、100 例を超える手術指導を Lynda Mickleborough 先生(カナダ初の女性心臓外科医)から受けました。私の心臓外科医の基礎を築いて頂いたこと心より感謝しています。また、Toronto では、世界屈指の心臓外科医 Tirone E David 先生の薫陶を受けました。私の一生の財産となりました。帰国後は大学院に復学し、逆行性脳灌流法の実験を行いました。逆行性脳灌流法は上田裕一教授(三代目)が初めて発表した胸部大動脈手術のための脳保護法です。私たちの実験が逆行性脳灌流法の病態生理を初めて解明したこととなります。大学院を修了し、1991 年から 5 年半愛知県立尾張病院に在職しました。心臓大血管外科の救急医療に従事するとともに、自らの責任で行う診療の重さを実感した時代でした。1996 年に村瀬充也教授を支えるために帰局し医局長を務めましたが、1997 年に不幸なことに教授収賄事件が起きました。私にとっても胸部外科教室にとっても辛い試練の時代でした。1999 年に上田裕一教授が着任し、やっと前を向いて歩き出せた気がします。2011 年に上田教授が退職され、胸部外科教室は心臓外科教室と呼吸器外科教室の 2 講座制となり、2012 年に私が心臓外科教授に就任しました。教授就任の際、当時の松尾清一病院長(現機構長)に「就任 3 年以内に目標に目処を付けなくては行けない」と激励を受けました。心臓移植の実施と小児心臓外科の再開を目標と致しました。

心臓移植の実施は心臓外科教室の悲願でした。阿部教授が 1993 年に、上田教授が 2003 年に申請しましたが認定には至りませんでした。私たちは、まず重症心不全患

者に対する補助人工心臓(VAD)治療に取り組みました。2011 年に遠心ポンプによる体外式 VAD 治療を日本初で行い、1 年間管理し無事に離脱に成功しました。この経験が礎となり、植込型 VAD 実施施設認定を受け、2013 年から植込型 VAD 治療を開始しました。心臓移植実施施設申請は 2016 年に行いました。「重症心不全治療センター」を開設し、2016 年 12 月に実施施設認定を取得し、2017 年 4 月に東海地区初の心臓移植治療を成功させることができました。現在までに植込型 VAD 手術 87 例、心臓移植手術 10 例を行っています。

小児心臓外科診療については、2014 年に小島勢二前小児科教授と連名で「小児循環器センター開設の要望書」を提出しました。小児科長が高橋義行教授に代わり、2019 年 4 月に「小児医療センター開設に際しての人員、設備等における要望書」を連名で提出しています。2021 年 3 月の病院部長会で「小児循環器センター」開設を承認頂き、10 月に櫻井一先生(中京病院心臓外科部長)が病院教授に選考されました。「小児循環器センター」は要望書提出から 7 年を要しましたが、ようやく始動しました。心臓移植開始には石黒直樹前病院長に、小児循環器センター開設には小寺泰弘病院長に並々ならぬご支援を賜りました。この場を借りてお礼申し上げます。心臓移植、小児循環器センターともに、これから大きく育てていかななくてはならない医療です。学友会の皆様のご支援をよろしくお願い致します。

私の診療のモットーはチーム医療です。在職中には多くの診療科の先生にお世話になりました。心よりお礼申しあげます。古森公浩血管外科教授とは「大動脈チーム」として診療を共にしました。日本で一番親密な心臓大血管チームだと自負しています。室原豊明循環器科教授とは「ハートチーム」として診療させて頂きました。重症心不全治療センターは日本の範となる組織だと誇っています。今後は「小児循環器センター」での高橋義行教授とのチーム医療が楽しみです。心臓外科診療は麻酔・ICU の診療の下に成り立っています。麻酔・ICU を支えて頂いた西脇公俊教授に心より感謝申しあげます。

末筆となりましたが、学友会の皆様のご健勝と、名古屋大学の益々の発展を祈念致します。皆様永きにわたりありがとうございました。

退職挨拶



多方面での連携に御礼申し上げます

精神医学・親と子どもの心療学分野 教授
脳とこころの研究センター長／医学部附属病院ゲノム医療センター長お ぎ のりお
尾崎 紀夫

2003 年から精神医学・親と子どもの心療学分野教授としての 19 年間、2018 年からゲノム医療センター長、2019 年から脳とこころの研究センター長として、患者さん・ご家族に教えられ、職員の方々に助けられて、学生の方々とともに教育・診療・研究に携わって参りましたが、本年度をもって現在の職を辞することとなりました。

診療面で取り組んで参りましたのは、院内他診療科・部門及び関連医療機関の方々と連携して、より良い診療体制を作ることでした。例えば、妊産婦やガン患者、移植患者等のメンタル面のサポートにおける連携体制（リエゾン精神医学）の構築があげられます。一方身体的に重大な問題を持つ精神疾患（典型例は低栄養状態、BMI が 10 以下を呈する摂食障害）の診療においては、多数の診療科の方々に助けて頂きました。連携は、遺伝カウンセリング部門／ゲノム医療センターの役割、「ゲノム医療と、院内外関連部門・診療科、患者さんとそのご家族を繋ぐ」に他ならず、実際遺伝カンファランスにおいて、多臓器に及ぶ遺伝性疾患について院内外が多診療科・遺伝カウンセラーをはじめとする多職種の方々から多くのことを教えて頂きました。人材育成面では、2016 年に 7 名であった当院の遺伝専門医の数が 2021 年には 20 名となり、さらに遺伝専門医の所属診療科数も 7 診療科に及びバラエティに富んだゲノム医療体制が構築出来たのは、遺伝カウンセリング部門／ゲノム医療センターにご理解・ご支援を頂いてきた、代々の病院長のご高配の賜です。

前述しました診療上の連携を基盤として、例えば妊産婦前向きゲノムコホート研究を実施して、その成果の一端が、日本産科婦人科学会と日本精神神経学会が合同で 2021 年に発表した、「精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド」に盛り込まれました。また基礎の方々とも共同して研究を進め、妊産婦前向きゲノムコホートデータを対象に AI を活用した解析結果から産後抑うつ状態の早期予測法を開発して特許取得にも繋がりました。このような共同研究について、本年 1 月 26 日開催の脳とこころの研究センターシンポジウム指定講演で、「多様な連携による脳とこころの研究」と題して、その一端を報告させて頂きました。

診療・研究での多方面の連携を踏まえた教育、特に卒前教育で力点を置いている点は以下のとおりです。1) 精神疾患に関する誤解や偏見が過去も現在においてもあ

り、その解消が必要であること。2) 身体疾患は精神疾患を合併する頻度が高く、精神医学的介入が身体疾患患者の QOL 向上のみならず、その疾患自体の生命予後のために有用であること。3) 精神疾患は身体疾患の合併率が高く、平均余命が低く、身体面への配慮が不可欠であること。以上を伝えて、リエゾン精神医学及び他の診療科の方々とともに精神疾患の身体的側面に取り組む際の基本姿勢の共有を企図しておりました。さらに 4) 精神疾患は頻度が高く、就労・就学の困難、自殺等の大きな社会的損失をもたらしていること。5) 精神疾患は、中枢神経系高次機能の障害としての生物学的特性を有する一方で、個人を取り巻く心理・社会的要素が環境因子としてその病態や経過に影響するという側面があること。以上を説いて、精神疾患克服の重要性を認識していただき、分子生物学、社会医学といった多領域の方々との共同研究による疾患克服に繋がればと考えて参りました。

また一般に臨床医学で扱う疾患は基礎医学の知識との関連が深く、特に病理学ではほとんどの疾患の基本概念が教えられています。ところが、精神疾患に関しては、認知症など神経病理学的知見が明確な疾患を除けば、基礎医学ではほとんど扱われていないことが多く、学年が進んでから精神医学を初めて聞く学生が戸惑いを覚えるのも仕方ないところがあります。そこで遺伝学（遺伝カウンセリングとゲノム解析研究）、環境労働衛生学（産業精神衛生）、薬理学（中枢神経薬理）の一コマを担当させて頂き、少しでも診療、特に精神医学にも繋がる基礎医学講義になればと考えておりました。また卒前教育の講義においては、基本的な考え方をある程度統一的に提示した上で、複数の教員から違った見方があることを示すのが良いと考えていました。その結果、精神医学の講義コマ数は 13 コマのうち 7 コマは尾崎が担当して、出来るだけ一貫した基本概念を示す様に心がけてきました。在任中、学生の方々から、複数回にわたりベスト講義賞をいただいたのも大変良い思い出です。

次年度から、本学医学系研究科精神疾患病態解明学に所属して、立場は変わりますが、研究だけではなく、診療・教育にも関わります。今後とも連携のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

最後になりますが、これまで色々御世話になりました皆様に心から御礼申し上げ、私の挨拶に代えさせて頂きます。

退職挨拶



退職のご挨拶

発育・加齢医学講座
地域在宅医療学・老年科学分野 教授くずや まさふみ
葛谷 雅文

学友会の皆様にご定年退職のご挨拶を申し上げます。私は平成23年に名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学分野の教授を拝命して、この3月に定年退職を迎えることになりました。在任中には研究科ならびに病院関係者の皆様、さらには学友会の皆様には多くのご支援を賜り心より感謝とお礼を申し上げます。

私の経歴は少し異質だと思いますが、外病院の経験がなく、他大学の医学部を卒業後、直ぐに名古屋大学医学部附属病院で研修し、老年科に入局し、その後2年半の米国留学の期間を除けば、名古屋大学に定年退職までほぼ40年にわたり、同じ医局（老年科から私の教授時代から地域在宅医療学・老年科学に名称変更しましたが）に継続して勤務させていただきました。もちろん大学に入職した時にはこれほど長く居座るとは夢にも思っておりませんでした。その間、多くの優秀な名大の先生方と交わったことは、私の人生にとって大きな糧となりました。

入局した当時のことを思い出すと、将来の明確なビジョンがあって大学生活を始めたのでもなく、他学部経験者で医学部に入りなおし、また大学院に入ったのも同僚より遅く、特段研究をやりたいという強い意欲があったわけでもありませんでした。当時、学位を取得後は大学を出て勤務医かと漠然と考えていました。大学院では動物や細胞を使用した動脈硬化の成因に関する基礎研究を開始しました。初めからそのテーマに大きな興味があったわけではありませんでしたが、先輩方から指導を受けながら研究を始めると面白く、自分なりに研究にのめり込みました。米国留学中も血管の基礎研究に従事し、帰国してからの初めの目標は「40歳までは何とか大学で研究させてもらおう」でした。知らず知らずその何歳までが5年延び、10年延び大学での生活が続いたという感じです。当時の私の上司であった井口昭久名誉教授には自由にやりたい研究を快く継続させていただいたことに感謝しています。

私の研究テーマも初めの動脈硬化から血管細胞生物学の基礎研究、脂質代謝、高齢者の栄養障害、地域在宅療養高齢者の疫学研究、フレイル・サルコペニア（基礎研究を含む）、さらにその実装研究と紆余曲折がありました。全てたいへん面白いテーマに出会えたと思います。

平成26年には部局横断的プロジェクトに取り組む組織として設立された名古屋大学未来社会創造機構の教授を兼任し、センター・オブ・イノベーション（COI）プ

ログラム（文科省・JST大型プロジェクト）の中で抗老化グループを構築しました。そこではフレイル・サルコペニア、栄養障害、認知機能低下などの予防をターゲットとし、老年医学の研究成果の地域への実装を目指して市町村や企業と共同で地域高齢者の健康寿命延伸プロジェクトを立ち上げました。初めは慣れない産官学連携などに大変苦労しましたが、医学部だけでは経験できない色々な経験をさせていただきました。

また病院では平成25年より地域医療センター（現・地域連携・患者相談センター）・センター長、平成27年からは栄養管理部部長を務めさせていただきました。地域と名大病院の連携を推進する部門である地域医療センターは立ち上げから関り、看護部や事務部のご協力もいただき、現在ではMSWも増え、相談部門も充実し病院になくはない大きな組織に成長しました。栄養管理部においてはまだ道半ばですが、田中文彦副部长たちと協力し入院患者さんの栄養改善を目指したNSTの立ち上げ、管理栄養士の充足に努めました。平成29年からは愛知県地域枠医学生の教育にも地域医療教育学寄附講座の先生方とともに関わらせていただきました。彼らが今後愛知県の地域医療に貢献してくれることを期待しています。

私は老年医学を専門にしたことを後悔したことはありませんが、若いころには別の診療に興味を引かれたこともあります。ただ、今思い返すと、私にとっては良い選択であったと思います。医学研究はどの分野も重要ですし、奥深いと思います。老年医学の分野も同様やはり臨床的にも研究分野としても重要であり、臓器別診療科とは異なる独自の面白さもあります。

さて、私もやっと高齢者の仲間入りをし、高齢者医療、老年医学は自分事になりました。これからも大好きな臨床は続けたいと思いますし、退職後はまさしく「高齢者的高齢者による高齢者のための医療」が自分なりにできるのでは、と少しワクワクしています。これは老年医学を志した医師の特権かもしれません。今後の学友会の皆様のご多幸を祈願して退職のご挨拶とさせていただきます。今までどうも有難うございました。

退職挨拶



退任のご挨拶 —Academic Surgeon をめざして—

病態外科学講座 古森 公浩
血管外科学分野 教授

この度、名古屋大学大学院血管外科教授を退任する事となりました。無事、退任できますことを心より嬉しく思うとともに、学友会の皆様には20年間の長きにわたり、ご支援、ご指導を賜り、心より感謝申し上げます。

学生時代には医学部サッカー部に所属していました。西日本医科学生大会ではベストエイトが最高でしたが、九州山口医科学生大会では2回優勝する事ができ、特に私がキャプテンの宮崎での大会で優勝できたのは今でもいい思い出です。1982年に九州大学第二外科（井口潔教授）に入局しました。その後大学院（九州大学薬理学教室：栗山熙教授）で血管平滑筋ならびに内皮機能の研究を行ないました。その後1987年にMayo Clinic薬理学教室（Paul Vanhoutte教授）に留学し自家静脈グラフトの内皮機能の研究を行ないました。その際に血管外科のPeter Gloviczki教授との運命的な出会い、共同研究できたことが、まさに私の人生を変えたと思っています。

1990年に九州大学第二外科に帰局し、杉町圭蔵教授、岡留健一郎助教授のもとで血管外科の臨床と基礎研究を行ないました。第二外科では“大学人”としての臨床、研究、教育の三本柱の重要性を学ぶとともに、教室訓である「一に人格、二に学問」という“人としての生き方”を学びました。その後、2002年4月に名古屋大学血管外科教室に初代教授として就任しました。名古屋大学血管外科教室は、それまでの第一外科教室（二村雄次教授）が大学院重点化による再編成で腫瘍外科と血管外科に分かれることに伴って日本で初めての血管外科単独教室として設立されました。

教授就任以来20年間の血管外科領域での医療の進歩は他のどの領域にも勝るものがあり、胸部、腹部の大血管から足先の小さな血管まで全身血管病を扱う「血管病治療科」と標榜する方がふさわしい血管外科教室に大変身しました。また血管内治療へのパラダイムシフトが起こり、拡張性疾患（いわゆる動脈瘤）に対して2007年腹部大動脈ステントグラフト内挿術（EVAR）が、2009年には胸部大動脈ステントグラフト内挿術（TEVAR）が保険収載され、適応の拡大とともに治療総数が増加しました。教室では当初よりステントグラフトをいち早く導入し、また閉塞性疾患に対しても血管内治療を行なっていました。治療総数や治療内容においても、日本一の血管外科学教室であると自負しています。

また基礎研究にも力を入れてまいりました。血管外科医の解決すべき問題点のひとつに血行再建術後の晩

期閉塞があります。ウサギで内膜肥厚が著明な異常血流モデルを作成し内膜肥厚抑制効果について検討してきました。また、下肢虚血モデルを用いての血管新生機序のメカニズムの解明、さらにはステント再狭窄モデルを用いた血管内膜肥厚のメカニズムについて研究してきました。更に、新しい遺伝子治療のターゲットとしてミッドカインとGirdinに注目し、MKsiRNAの局所投与、Girdinをノックダウンすることで新生内膜形成が有意に抑制されることを示しました。最近では亜鉛欠乏が下肢虚血と関連していることを報告し、動物モデルで亜鉛と血管新生の関連についての研究、リバーストランスレーショナルリサーチも施行しました。その他にパーリジャー病など炎症性血管疾患の病理学的研究も行っています。また、臨床応用されている血管新生療法について細胞移植療法と遺伝子治療の両面から基礎的、臨床的研究を行っています。

学会活動としては2015年7月には第21回日本血管内治療学会、2016年2月には第46回日本心臓血管外科学会、2017年10月には第58回日本脈管学会、2019年5月には第47回日本血管外科学会を主催しました。また日本血管外科学会、日本脈管学会の理事長、そして日本ステントグラフト委員会の委員長など要職を歴任しています。

脳外科医であるDr. Cushingが残した“Academic Surgeon”という言葉があります。外科医は研究者でなくてはならず、信頼のおける教育者となり、多くのスタッフの有能な管理者であり、もちろん手術が上手でなくてはならない、などとあります。大学人の使命である臨床・研究・教育の重要性を余すことなくカバーしている名言です。私自身、大学に入局して以来、大学人たるもの、できる限り最高の臨床を実践するのはもちろん、公的資金を獲得し大学院生の研究指導を行うこと、そして自分自身も論文を世界に発信することが大学人の使命であるという教えを受けてまいりました。まさに“Academic Surgeon”に少しでも近づこう、そして心臓・血管病治療の神髄を極めようと日々努力して参りました。

終わってみれば、あっという間の20年間でした。いろいろ考えてみると少しは出来た事、やり残した事、できなかった事などいろいろありますが、皆様のご指導のもと、どうにか無事退任の時を迎えることができたことを心より感謝申し上げます。誠に有り難うございました。最後になりましたが、名古屋大学医学部の益々の発展を祈念しまして退任の御挨拶とさせていただきます。

退職挨拶



退職のご挨拶

運動形態外科学講座
人間拡張・手外科学分野 教授

ひらた
平田

ひとし
仁

学友会の皆様に定年退職のご挨拶を申し上げます。私は2005年10月に運動形態外科学講座手外科学分野教授に就任し、また、2015年4月からは予防早期医療創成センター教授に異動しています。予防早期医療創成センターは2010年に産学官の連携や医工連携などの融合研究の推進を目的に設置されたもので、2015年に名古屋大学の学内共同研究施設となった際に医学部からの専任教員として私が配属されたものです。しかし、センター異動後もエフォートの8割は手外科学の教育・研究・臨床に費やしており、就業時間の大半を鶴舞で手外科学教室のスタッフや大学院生と一緒に過ごしてきましたので、ここでは前者の立場で挨拶を書かせていただきます。

手外科は先の世界大戦後に生まれた比較的新しい外科領域です。米国では戦争が終結に向かう中で手に重度の機能障害を負った戦傷兵が社会復帰に際して直面する困難な状況が問題となりました。これらの患者に対しては従来の整形外科治療だけでは不十分であり、血管外科、神経外科、形成外科などにも通じた外科医を養成するプログラムが全国の陸軍病院で開始されたことに始まります。1946年に米国手外科学会が組織され、末梢神経外科や微小血管外科、さらには自家複合組織移植など先進的な外科技術の開発が進められ、また、それらの技術を世界に広げる取り組みにも力が注がれました。日本手外科学会は1957年に設立されており、歴史と規模の両面で世界第二位の手外科学会です。私どもの教室は2001年に日本初の手外科に特化した教室として設置されましたが、既に“失われた30年”の最中であり講座新設への圧力が高まる中でぎりぎりのタイミングで認可されました。このため現在でも全国唯一の存在であり、我々に課せられた責任の重さを肝に銘じて手外科の根幹である運動・感覚再建技術の開発に教室員とともに心血を注ぎました。

上述のように手外科は外傷による機能障害を対象に始まりました。日本でも高度成長期には労災事故や交通事故が頻発したため手外科医が治療する患者の大半は外傷患者でした。しかし、当教室が設置された時期には外傷手の治療は激減しており、代わって高齢化に伴う筋骨格

変性疾患や難治性神経障害が大半を占めるようになり、求められる治療も様変わりしていました。私は都合16年6ヶ月を名古屋大学で過ごしましたが、この間に行った研究の大半はこれらの疾患や状況に対するものでした。筋萎縮性側索硬化症のように神経細胞そのものが失われる疾患や複合性局所疼痛症候群に代表されるような高度の感覚異常を伴う状況に対処できる新たな治療技術の開発がテーマであり、失われた機能を代償するに留まらず、残された機能を拡張したり、新たな機能を付加できるような技術の開発を目指しました。既存の技術や材料の組み合わせでできることは少なく、マテリアル、ロボティクス、情報学、制御工学、疼痛科学、再生医療、移植医療など多くの分野の研究者と様々な研究開発に取り組み、また、関連分野の企業と多様な産学協同研究を推進し、産学協同研究講座も複数設置して研究・開発を推進してきました。昨年には研究開発の内容に照らして教室名も手外科学から人間拡張・手外科学へと変更しています。本年度に入ってもAMED-CREST、NEDO、JSTなどから関連するテーマの研究を受託してますます活発に研究開発を推進しています。私は本年度をもって教授を退任するわけですが、幸いにもこれらの研究に専念することを条件に特任教授として今後も鶴舞において研究を継続する御許可を教授会からいただくことができました。今後の所属はニプロ株式会社と2014年10月に設置した産学協同研究講座である個別化医療技術開発学講座となります。2022年3月31日をもって鶴舞での診療は終了となりますが、引き続き研究・教育に心血を注ぐ所存です。皆様におかれましては引き続きご指導・ご鞭撻を頂きますようお願い申し上げます。



学 術 欄

学友会学術部
旧名古屋医学会ニュース

研究トピックス

リンパ系腫瘍のより正確な疾患概念形成に向けて

高次医用科学講座 臓器病態診断学分野 教授 加留部 謙之輔



はじめに

悪性リンパ腫はリンパ球由来の腫瘍で、かつてはやや稀な腫瘍であったが、男女ともに増加傾向にあり、報告によってはここ 30 年で罹患率が 2 倍近くに増えている¹。筆者はこれまで一貫してリンパ腫の病理診断、病態メカニズムの解明に向けて研究を行ってきた。他の腫瘍と同じく、リンパ腫もその分類がますます複雑になってきているが、それだけ病態メカニズムが明らかになってきたともいえる。本稿では、これまで筆者が関わってきた研究を振り返りながら、病理医が関わる研究の今後の方向性について考えていきたい。

形態診断から遺伝子を組み込んだ複合診断へ

リンパ腫に限らず、悪性腫瘍の病理診断は手術や生検で摘出された病変部検体の肉眼像、およびヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色で表される組織像を基本になされる。40 年ほど前から病理学研究に導入されてきた免疫染色は特定のタンパク質を標的とする抗体を用いて組織内 (in situ) における発現局在を目で見るのできる画期的な技術であり、現在では日常病理診断に完全に定着している。さらに、遺伝子の染色体上での転座を狙い撃ちで同定できる fluorescent in situ hybridization (FISH) 法、一塩基置換を検出できるサンガーシーケンス法などの分子病理的解析法も診断に導入されつつある。現在、保険診療として多数の遺伝子を網羅的に解析できるがんゲノム検査が導入され、名古屋大学医学部附属病院も中核拠点病院として多くの症例の解析に関与している。現在の病理診断は HE から始まり、タンパク発現パターン、遺伝子異常パターンを組み込んだ包括的なものになってきている。

分子病理を日常診断に応用することによる非典型的症例の認識—濾胞性リンパ腫

以前の肉眼像および HE 所見に基づいた疾患分類では、悪性リンパ腫はせいぜい 10 種類程度の疾患に分かれていたに過ぎなかった。それらに免疫染色、分子病理学的解析法を加えることで、「典型的な」病理像が浮き上がってきた。筆者がこれまで主に取り組んだテーマ

として濾胞性リンパ腫があり、リンパ濾胞に存在する B 細胞が腫瘍化したものと考えられている (図 1)。この典型像は、①形態ではリンパ濾胞様の構造を形成し、②正常のリンパ濾胞を模すタンパク発現を示し、③染色体 / 遺伝子レベルでは t (14;18) による BCL2 (抗アポトーシス分子 BCL2 をコードする) の転座を特徴とする。②であるが、B リンパ球はその分化過程でさまざまな分子の発現を亢進、減弱させるが、特にリンパ濾胞においては、CD10 が陽性となり、さらに分化して形質細胞になると CD10 発現が減弱して MUM1 が陽性になることが知られている。濾胞性リンパ腫はリンパ濾胞由来の腫瘍であるので通常 CD10 陽性 MUM1 陰性である。しかし、実際に日常診断で濾胞性リンパ腫の組織像を見ていると、必ずしも典型的パターンに当てはまらない症例も存在する。通常病理診断は①形態像の把握→②免疫染色→③染色体 / 遺伝子解析と進むが、①で典型的なものは②、③のステップにはあえて進まないことも多い。しかし筆者の当時所属していた施設では、①がいくら典型的なものであっても、②と③を全て行う系が確立していた。そこで一連の所見を眺めていると、特に①のステップで大型細胞が目立つ症例は②、③のステップでも典型的なパターンを取らないことが多いように感じていた。つまり、CD10 が陰性になるなどタンパク発現パターンが正常濾胞と異なるものとなり、また BCL2 遺伝子の転座を伴わない症例が目立つ傾向にあった。

非典型例から見た、濾胞性リンパ腫の疾患概念の再構築

以上の日常診断での経験をもとに、濾胞性リンパ腫の病理学的特徴を形態、タンパク発現、遺伝子異常の点から統合的に把握するために、症例集積を行った。その結果、約 8 割の症例は腫瘍細胞が小型—中型で、CD10 陽性 MUM1 陰性の性質を示し、t (14;18) 陽性である「典型例」であるのに対して、2 割の症例はこれらが完全には当てはまらない非典型的な性質を示し、また均一なものではなく、多様な症例が混在する heterogenous な集団であった²。さらにこの 2 割の非典型例に着目して当時最先端であった網羅的ゲノム解析技術である array CGH と複数の遺伝子を標的にした

FISHを行ったところ、BCL6の異常が非典型例の約80%に認められた(図2)^{3,4}。BCL2と異なり、BCL6は抗アポトーシスというよりもリンパ濾胞形成におけるB細胞の分化、増殖に幅広く関わる分子であり、これら機能が異なる2つの遺伝子が、性質が異なるものの類似の疾患を形成するという興味深い結果であった。さらに、非典型例の一部ではCD10-MUM1+という、通常の濾胞B細胞と正反対の性質を示す症例群が認められ、より分化した後期胚中心由来の腫瘍であり、非典型例の極型と考えられた。これらの症例はt(14;18)を有さず、高齢者に多く、高悪性度リンパ腫であるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を高頻度に合併するなどの臨床的特徴を示した⁵。

以上の解析を通して、「非典型的」な濾胞性リンパ腫の全体像をある程度把握することができた。また、典型例とは明らかに異なるメカニズムで発がんに至っていると考えられるが、臨床にとって最も重要な情報である予後についての明確な差がないために、結果として治療も変わりなく、現在まで異なる疾患概念とはみなされていない。しかし、分子標的治療が長足の進歩を遂げている現在においては、非典型例の病態について理解しておくことが将来の治療法の変更やそれによる患者の予後の改善につながると考える。全ゲノム解析など、近年可能になった高度な解析法による検討は未だ不十分であり、技術の進歩に応じた症例の再検討を行うことでより精確な疾患概念の形成が期待される。

最先端の分子病理技術をいかに日常臨床に応用するか

非典型例を見出すことが、濾胞性リンパ腫の一連の研究において重要な出発点となったことを述べた。この「非典型的」であることに気付けたのは、HE染色標本に加え、染色体検査、FISH法などの当時比較的最先端であった技術を日常診断にとり入れていた状況によるところが大きい。現在ではこれらの技術はすでに一般的なものとして普及しており、同時に濾胞性リンパ腫以外の疾患でも非典型例の解析が進み、そこからの新規疾患概念の形成に至っている場合も多い。現時点で最先端の分子病理技術として、空間的網羅的遺伝子発現解析、全ゲノムシーケンス、シングルセルシーケンスなどが開発されてきており、病態の詳細な解析に応用されようとしている。しかしこれらの技術が日常の病理診断に応用されるのはまだまだ先と考えられる。先に述べたがんゲノム医療では、数百個の遺伝子を標的にしたターゲットシーケンスが病理標本を対象に行われている。この検査が頻繁に行われれば病態の理解が飛躍的に高まることが期待されるが、現在は一生に一度しか行えず、しかも再発時に遺伝子異常を標的とした治療薬探索が主な目的であり、病態解析と診断の確定を目的とはしていない。このような状況を鑑みると、より簡便な方法と安価な機械を用いた包括的遺伝子解析法を開発し、少しでも「非典型的」と思われた症例を積極的に解析して知見を蓄積していくことが今後の病態解明に寄与していく近道ではないかと考えている。

References

1. Ye X, Mahmud S, Skrabek P, Lix L, Johnston JB. Long-term time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada: a population-based study using cancer registry data. *BMJ Open*. 2017; 7: e015106.
2. Guo Y, Karube K, Kawano R, et al. Low-grade follicular lymphoma with t(14;18) presents a homogeneous disease entity otherwise the rest comprises minor groups of heterogeneous disease entities with Bcl2 amplification, Bcl6 translocation or other gene aberrances. *Leukemia*. 2005; 19: 1058-63.
3. Karube K, Ying G, Tagawa H, et al. BCL6 gene amplification/3q27 gain is associated with unique clinicopathological characteristics among follicular lymphoma without BCL2 gene translocation. *Mod Pathol*. 2008; 21: 973-8.
4. Tagawa H, Karube K, Guo Y, et al. Trisomy 3 is a specific genomic aberration of t(14;18) negative follicular lymphoma. *Leukemia*. 2007; 21: 2549-51.
5. Karube K, Guo Y, Suzumiya J, et al. CD10-MUM1+ follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. *Blood*. 2007; 109: 3076-9.

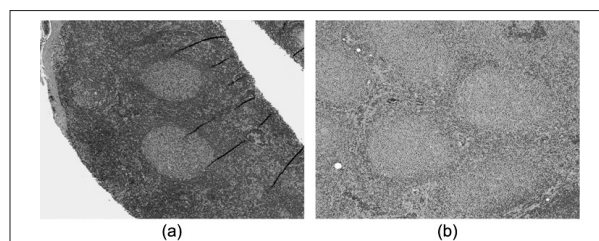


図1 正常濾胞 (a) と濾胞性リンパ腫 (b)

(a) 正常濾胞においては、内側の胚中心(矢印)と外側のマンツル層(矢頭)の境界が明瞭である。(b) 濾胞性リンパ腫は、胚中心とマンツル層の境界が不明瞭化し、中型の異型リンパ球が増殖していることがわかる。

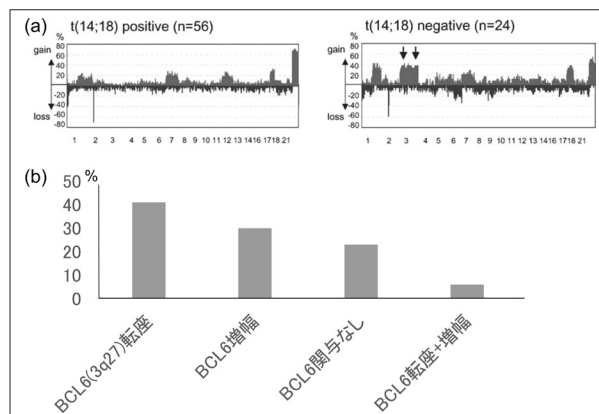


図2 t(14;18)陰性の濾胞性リンパ腫の網羅的ゲノム解析
(a) アレイ CGH。横軸が t(14;18) 陰性の濾胞性リンパ腫における BCL6 遺伝子異常が関与する割合

● プレスリリース ●

悪性リンパ腫治療に 応用が可能となる CD37CAR-T 細胞の作成に成功！

奥野 真吾¹、安達 慶高¹、寺倉 精太郎²、清井 仁¹

1 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

2 名古屋大学医学部附属病院 血液内科

CD19CAR-T 細胞からの免疫逃避

近年再発・難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL)、B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) に対する新規治療として導入された CD19 抗原に対するキメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞 (CAR-T 細胞) による治療は、CD19 陽性 B-ALL、B-NHL に対して驚異的な治療効果を示している。CAR-T 細胞は図 1 イメージ図に示すような構造をとっており、腫瘍表面に発現している腫瘍特異的抗原 (CD19 等) に対する抗体を T 細胞に発現させるものである。CAR-T 細胞は発現している抗体の特異性に依って腫瘍を認識・傷害し、その時に受けた刺激によってまた増幅し、体内に標的抗原が存在する限り傷害・増幅をくりかえし、最終的に腫瘍を駆逐するという治療である。活ける薬剤 = living drug とも呼ばれる所以である。これほどの強力な効果がある一方で、標的抗原がひとつであるために CD19 を発現していない腫瘍細胞が出現すれば全く認識することができない。実際に治療後の再発時に CD19 陰性となって腫瘍が再発することがあることが知られており (CD19 陰転化再発)、たとえば B-ALL に対する CD19CAR-T 療法後には治療を受けた患者さんの約半数が再発し、そのうちの半分 (全体の約 4 分の 1) の患者さんにおいて CD19 陰転化再発がみられ、これに対する対策が必要である。具体的には、CD19 の他に新たな標的抗原に対する CAR-T を作成することが考えられ、現在 CD19 に加えて CD22 などの標的抗原を対象として、同時に二つの抗原を標的とした Dual CAR-T 細胞の開発が行われている。本研究において我々は B-NHL の細胞表面に高発現している CD37 を標的とする CAR-T 細胞の開発を行った。

CD37CAR-T の作成とその構造の最適化

CD37 に対するヒト化抗体を改変して CD37CAR-T を作成した。標的細胞と結合する抗体が CAR-T 細胞から生えている根本部分にあたるスペーサー・ドメインの長さによって抗原との結合の後、T 細胞の反応性が異なる

ことが経験的に知られている。そのため、我々は CD37 に結合する CD37 抗体部分に繋がるスペーサー・ドメインの長さが長いものから短いものまで 6 種類を作成した (図 1)。これら 6 種類の CD37CAR をパッケージしたウイルスを用いて健常人末梢血由来 T リンパ球に遺伝子導入を行ったところ、CAR 遺伝子の導入効率はスペーサー長が長い方が高く、逆に CAR 遺伝子導入細胞数はスペーサー長が長い方が少なくなった。自己のリンパ球を標的として、スペーサー長の異なる CD37CAR-T 細胞を用いて細胞傷害活性を評価したところ、長いスペーサーを持つ (long-spacer, LS) CD37CAR-T 細胞では自己の細胞にごく弱く発現する CD37 を認識して CD37CAR-T 細胞同士の同士討ちが起きていることがわかった。一方で短いスペーサー・ドメインを持つ (short-spacer, SS) CD37CAR-T では同士討ちはほとんど見られなかった。これらの CD37CAR-T 細胞を CD37 抗原で刺激し、刺激後の細胞内のシグナルを調べたところ、SS-CD37CAR-T の方が、シグナルが減弱していることがわかった (図 3)。すなわちスペーサー・ドメインの長さを調節することによって、細胞内に伝わるシグナルを微調整することができることがわかった。これらの結果から、我々は以降の実験に SS-CD37CAR-T 細胞を用いた。

SS-CD37CAR-T 細胞は、腫瘍表面の CD37 を認識し、CD37 刺激後の CAR-T の増殖は良好であった。一方で、ごく弱く発現している自己の CD37 に対しては、ほとんど反応しなかった。結果として、作成した SS-CD37CAR-T 細胞を体内に投与しても大きな副反応は起きないことが想定された。腫瘍細胞株を移植した免疫不全マウスに CD19CAR-T 細胞および SS-CD37CAR-T 細胞をそれぞれ投与したところ、CD37CAR-T 細胞投与群の一部で腫瘍が排除された。一方で CD19CAR-T 細胞投与群の方が有意に治療効果が良好であった (図 4)。このことは SS-CD37CAR-T 細胞では刺激後の細胞内シグナルが減弱していたことで説明される。

今後の展望

臨床的に投与可能な CD37CAR-T 細胞を開発した。今回開発した CD37CAR-T 細胞では、長いスペーサーを持つ CD37CAR-T において、自己 T 細胞に発現する CD37 抗原を認識・傷害する fratricide が見られた。スペーサー長を適切に調節することにより fratricide は回避でき、これらの細胞においては刺激後の細胞内シグナルはむしろ減弱していた。こうした最適化により自己の免疫細胞に弱く発現している CD37 に反応せず、腫瘍細胞に高発現する CD37 を認識・傷害する CAR-T の開発ができた。本研究によって CD19 に加えて CD37 を標的抗原として CAR-T 細胞によるリンパ腫治療を行うことが可能となる。現在我々のグループでは、CD19

と CD37 の二つの抗原を同時に標的とするため Dual CAR-T 細胞の開発を行っている。臨床的に使用可能な CD19/CD37 dual CAR-T 細胞の開発が目標である。

掲載論文：

Spacer Length Modification Facilitates Discrimination between Normal and Neoplastic Cells and Provides Clinically Relevant CD37 CAR T Cells.

Okuno S, Adachi Y, Terakura S, Julamanee J, Sakai T, Umemura K, Miyao K, Goto T, Murase A, Shimada K, Nishida T, Murata M, Kiyoi H. J Immunol. 2021 Jun 7;ji2000768. doi: 10.4049/jimmunol.2000768.

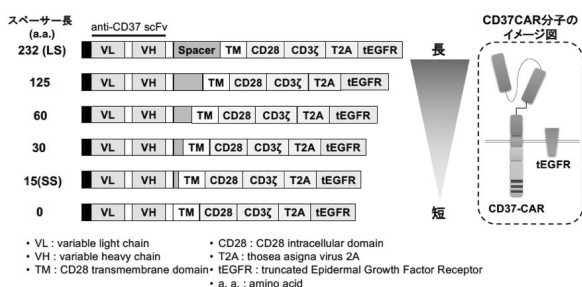


図1 CD37CAR 分子の構造

右点線枠内：CD37CAR 分子のイメージ。今回作成した CD37CAR は CD37 に結合する単鎖抗体と細胞内ドメインをスペーサーで繋いだ構造になっている。
左側：スペーサー長の異なる 6 種類の CD37CAR を作成した。

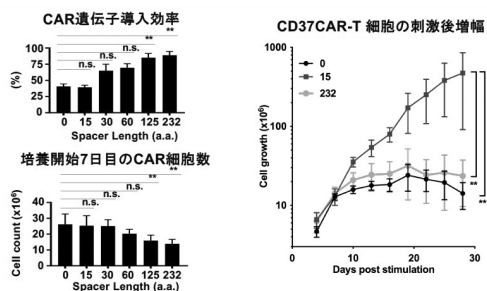


図2 CD37CAR-T 細胞の刺激後増幅はスペーサー長に依存した

左上：遺伝子導入直後の CAR 遺伝子導入効率。
左下：同じく遺伝子導入 7 日目の CAR 陽性細胞数。総細胞数に CAR 陽性割合を乗じて算出。
右側：作成した CD37CAR-T 細胞を CD37 陽性腫瘍細胞で刺激し、培養を行って CD37CAR-T 細胞数を算出した。
**, Two-way ANOVA, $P < 0.01$.

Raji (CD19 and CD37 ともに陽性) 腫瘍細胞株で刺激し、細胞内蛋白染色

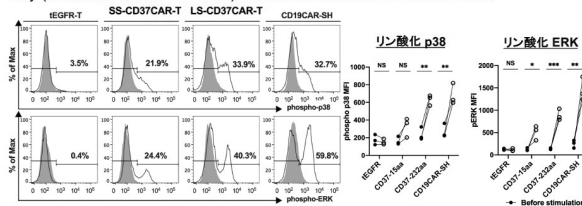


図3 刺激後の細胞内シグナルは SS-CD37CAR で減弱した CD19, CD37 とともに陽性である Raji 細胞株を用いて各種 CAR-T および陰性コントロールである tEGFR 遺伝子導入 T 細胞を刺激し、細胞内リン酸化蛋白染色を行った。
Student's t-test; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, NS, not significant.

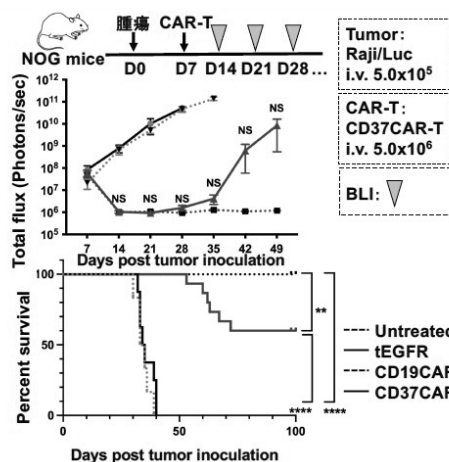


図4 In vivo における抗腫瘍効果の評価

免疫不全マウス (NOG) に腫瘍細胞を静脈内注射し、その 1 週間後に CAR-T および陰性コントロールである tEGFR 遺伝子導入 T 細胞を注射した。CD19CAR-T 細胞よりは劣るものの、CD37CAR-T は有意に腫瘍の増生を抑制し、NOG マウスの生存を延長した。