

What's new? —研究室探訪—

医学部保健学科検査技術学専攻病因・病態検査学 石田(文)研究室

石田 文宏

保健学科検査技術科学専攻の当研究室では、血液病学および血液検査学の領域で血液疾患の病態解析および新規診断・治療法につながる知見を得るために研究を展開しており、ご紹介します。

### 1. 大顆粒リンパ球性白血病と関連疾患の病態

血液腫瘍といえば、急性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫が3大主要疾患ですが、病像や病態は多彩で多数の疾患が細分類されており、当研究室では大顆粒リンパ球 (LGL) 性白血病を対象としてきました。LGLはアズール顆粒を有する大リンパ球 (図1) で、細胞障害性T細胞およびNK細胞からなります。LGL白血病は白血病という疾患名ではありますが白血病死はまれで、一方、さまざまな免疫合併症を伴うため治療を要します。LGL白血病の分子病態として網羅的解析によりJAK/STAT系シグナル伝達系のSTAT3分子の変異が同定され、STAT3体細胞変異とヒトの疾患の関係が初めて明らかになりました。我々は本邦および香港のLGL白血病症例でSTAT3変異と赤芽球癆 (後述) が密接に関連すること、CD4陽性T細胞LGL白血病ではSTAT5B変異を認めること、NK細胞型や $\gamma\delta$ 型T細胞型でも高頻度にSTAT3変異と赤芽球癆を伴うことを明らかにしてきました。現在は作成した遺伝子パネルを用いてターゲット・シーケンスによる解析を進めています。

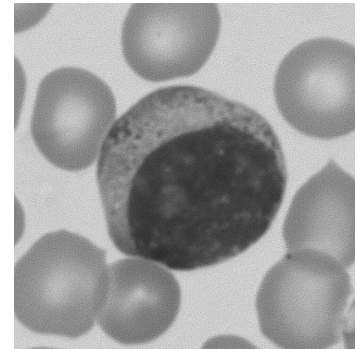


図1 大顆粒リンパ球  
(メイ-ギムザ染色, 1,000倍)

### 2. 後天性赤芽球癆に関する研究

後天性赤芽球癆は赤血球造血の障害により貧血となる造血不全疾患で、背景疾患により、特発性赤芽球癆と続発性赤芽球癆に分類されます。特発性、LGL白血病関連赤芽球癆、胸腺腫関連赤芽球癆が主たる病型でT細胞免疫異常が以前より指摘されてきました。当研究室ではLGL白血病関連赤芽球癆と他の赤芽球癆を比較するため、赤芽球癆のT細胞を解析しました。STAT3遺伝子変異は特発性赤芽球癆や胸腺腫関連赤芽球癆にも認められ、STAT3変異が赤芽球癆の新たな分子マーカーとなる可能性が示唆されたため、現在は、赤血球造血障害への関与やSTAT3以外の遺伝子変異の解析に取り組んでいます。また、近年、造血細胞のクローン性造血 (CH) という概念が提唱され、CHと血液腫瘍や造血障害の発症、さらには動脈硬化性疾患との関連が次々と明らかになり血液病学では主要な研究分野のひとつとなりつつあります。そのため、CHの観点からも赤芽球癆を見直しています。

後天性赤芽球癆の臨床研究としては、血液学会疾患登録データベースを用いた疫学研究を行い、後天性赤芽球癆がより高齢化し罹患率も高いことが判明しました。後天性赤芽球癆の前向き観察研究 (PRCAC2016study) では事務局を担当、全国登録施設と共同で調査研究を行っています。世界に同様の研究はなく完遂のための役目を果たしたいと考えています。登録時のデータ解析で、赤芽球癆の三分の一は大球性貧血であり大球性貧血の鑑別疾患に赤芽球癆を加える必要があるという知見が得られました。後天性赤芽球癆に関して、歴史的に本邦の研究グループが世界をリードしており引き続き貢献できればと思います。

### 3. アグレッシブNK細胞白血病 (ANKL) に関する研究

ANKLはLGLの形態を示すものの、Epstein-Barrウイルス陽性で全身の臓器浸潤を呈し生存期間中央値3か月と予後不良な疾患です。本研究室のLGL白血病研究の発端となった疾患ですが、稀で症例数の蓄積が容易でないため時機に応じて取り組んできました。本邦施設およびサムソンメディカルセンターとの共同で病理所見や特定の化学療法の有効性、ヘルシンキ大などとの共同でJAK/STAT系の異常と治療標的としての可能性を示してきました。最近と同種造血幹細胞移植の効果検証やヒト化モデルマウス作成に協力しています。

以上の研究は、主として保健学系修士および博士課程大学院生と医学科大学院生の熱意と努力により、検査技術科学専攻松田和之教授、樋口由美子講師らのご指導のもと、本学血液内科中澤英之科長および医局員の方々と共同でなされています。また、遺伝子解析に関しては遺伝子診療部の、胸腺腫関連の研究に関しては腫瘍内科および呼吸器外科の、検体保存や管理に関しては内科学第二の、ご協力とご支援をいただいております。この場を借りて深謝申し上げます。