

## 桃畑で完熟の桃を見つけてみたら

牧島 秀樹

令和6年1月1日付で信州大学学術研究院医学系医学部血液・腫瘍内科学教室教授および、信州大学医学部附属病院血液内科科長を拝命いたしました。就任にあたり僭越ながら自己紹介と血液・腫瘍内科の現状の紹介をさせていただきます。

### 1. 入局後の血液内科診療

南信は飯田市の出身であり、平成8年に名古屋大学医学部を卒業し信州大学第二内科へ入局いたしました。当時二内では清澤研道先生が教授をなさっており、研修医として初めて診療を始めようとしている私共に、①誰よりも早く病院に来て誰よりも遅くまで働いて研鑽を積むこと、②目の前の患者さんを自分の身内と思って大切に診療にあたること、など基本的な心構えを説いて下さいました。現在の診療体制とは若干相容れないところもありますが、気の引き締まる思いをしたことを昨日のように思い出します。内科全般の研修を行っている間に、前任の先生が血液内科医であったために極めて多くの血液疾患の患者さまを診療する機会がありました。なかでも、関連病院勤務中に信州医学雑誌に症例報告させて頂いた妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病症例の治療に際して、当時の第二内科血液グループの北野喜良先生、石田文宏先生に大変お世話になり、そのまま血液内科の道に進むことを決めました。信州大学へ戻ってからは悪性腫瘍を含む様々な血液疾患の診療に携わるかたわら、平成11年に博士課程へ入学しました。血液グループの伝統的なテーマである顆粒リンパ球増多症について、最新のマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い学位を取得しました。マイクロアレイ解析は当時の自治医科大学ゲノム機能研究部の間野博行先生の研究室に国内留学して行い、妥協を許さない研究に対する厳格な姿勢や当時最先端の研究手法に触れる貴重な経験ができました。また、日本では極めてまれと考えられていたグルテンアレルギーにより発症するセリアック病関連悪性リンパ腫の症例報告を行い、その後現在当教室の講師である中澤英之先生が研究を引き継いで多数例の検討をしてくれました。

### 2. 海外留学と京都大学での研究活動

日常診療において血液腫瘍の治療にイマチニブなど分子標的治療薬が登場し、これまでの抗がん剤治療より効果・副作用の点で優れていることを目にし、自分自身でも悪性腫瘍の新たな分子メカニズムを解明したいと考え、海外留学を計画しました。顆粒リンパ球増多症の研究で有名な米国クリーブランドクリニックにアプライし平成20年から7年間留学しました。この様子は当時信州医学雑誌の留学便りに載せていただきました。当初顆粒リンパ球増多症の研究では成果がでず、テーマを骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndromes: MDS) のゲノム解析研究に変更し、後に帰国後勤務することになる京都大学の小川研と共同研究を始めました。多数のMDS症例を網羅的に全エキソームシーケンス解析したところ、すでに先天性精神発達遅延疾患のSchinzel Giedion症候群において胚細胞性変異が報告されていた *SETBP1* (SET結合蛋白) に、白血病進展症例において体細胞性変異を発見しました。当時、全エキソーム解析において、胚細胞性バリエーションがデータベースに認められると、体細胞性変異の候補から除外されていたのですが、新規の体細胞性変異は95%

の頻度で Schinzel Giedion 症候群に報告されていたアミノ酸置換と一致していたために除外され発見が極めて難しい変異でした。この発見はアメリカ血液学会のプレナリーセッションの演題に採択され、その後 Nature Genetics 誌に掲載されました。もう一つの発見は、家族性高齢発症 MDS 症例にみとめられた *DDX41* 胚細胞性変異です。先天性の変異であるにも関わらず高齢の発症と関連するため解析が行われず発見が困難であり Cancer Cell 誌に採択されました。その後の検討により、*DDX41* 変異のキャリアーは40歳以前には発症しないが90歳までにおよそ2人に1人の確率で発症することが分かりました。さらに、血縁者間造血幹細胞移植の際にドナー由来白血病の原因となることも報告され、変異陽性症例のドナー候補選択の際に除外を考慮すべき変異とみなされています。平成27年に帰国後は京都大学腫瘍生物学教室に在籍し留学中の共同研究を継続しました。教室を主宰する小川誠司先生は、先の間野先生と同門で東京大学第三内科の故平井久丸先生の教室出身であり、研究における批判精神の重要性についてこれまで以上に突き詰めるよう指導して下さいました。京都大学では MDS の白血病進展に関わる分子基盤を、2,000例以上のシーケンス解析により明らかにし Nature Genetics 誌に発表しました。

### 3. 再び信州大学に戻って

7年間の米国留学、8年間の京都大学での研究活動の間に、血液グループは二内から独立し、腫瘍内科と合併し血液・腫瘍内科学教室が誕生していました。初代教授である小泉知展先生の後任として令和6年に信州大学に着任し、教室を引き継ぎました。現在のスタッフは血液内科9名、腫瘍内科2名で、腫瘍内科は神田慎太郎先生を中心に信州がんセンターにおいて免疫チェックポイント阻害剤治療を含め精力的に診療を行っており、エキスパートパネルを県内の多くの病院と連携して毎週開催しています。私は信州大学病院では主に血液内科の診療を任せられ、中澤英之先生中心に再生不良性貧血、溶血性貧血など良性疾患を始めとし3大悪性疾患である白血病、悪性リンパ腫および多発性骨髄腫など血液疾患全般にわたり診断・治療を行っています。最近の治療法の進歩は目覚ましく、特に白血病に関しては急性骨髄性白血病 (AML) における DNA 脱メチル化剤とアポトーシス抑制蛋白 (BCL-2) 阻害剤の併用療法が高齢の患者様において効果を認めています。また、ゲノム医療におきましては、*FLT3* に変異がある AML は予後が不良であるものの、再発・難治例であっても変異例には *FLT3* 阻害剤を投与することができるようになり、これまで行われてきた多剤併用救済抗がん剤治療よりも副作用は比較的穏やかで高い治療効果が期待できます。そのほか、新規の移植療法としてキメラ抗原受容体遺伝子 (chimeric antigen receptor: CAR)-T (細胞) 療法を行っており、難治性の B 細胞性急性白血病や悪性リンパ腫を対象とし県内では信州大学病院でのみ受けられる治療となっております。

おわりに

診療に役立つ発見をすることを目指して信州大学を離れ研究活動に没頭する間に、「新しい発見は桃畑で完熟の桃を見つけるようなものだ」と思うようになりました。後になって考えてみますと、新しい発見は見つけられるために目と鼻の間にぶら下がって待っていてその芳醇な香りを発しているのに、視界を遮っている葉っぱをほんの少しずらすことができないために見つけることができないのです。信州大学での診療・教育に取り組む傍ら、意欲ある研究者の方々と共に、見つけられるためにじっと待っている新しい成果を求めて研究活動を続けていきたいと考えております。今後の当科診療・教育・研究におきましてご指導下さいますよう、なにとぞよろしくお願いいたします。

(信州大学医学部血液・腫瘍内科学教室教授)