

最終講義抄録



症例報告から

菅野 祐 幸

信州大学医学部病理組織学教室

菅野 祐幸 教授 略歴

【学歴】

- 1980年4月 東北大学医学部入学
- 1986年3月 同 卒業
- 同年 4月 東北大学大学院医学研究科入学 病理学系専攻（病理学第一講座）
- 1990年3月 同 修了 医学博士

【職歴】

- 1990年5月 米国国立アレルギー・感染症研究所客員博士研究員
Visiting fellow, LPVD, NIAID, Rocky Mountain Laboratories, USA
- 1993年5月 大阪大学助手医学部病理病態学講座
- 1998年5月 大阪大学助教授医学部病理病態学講座
- 1999年4月 大阪大学助教授大学院医学系研究科病理病態学講座（改組）
- 2000年1月 北海道大学助教授医学部附属癌研究施設ウイルス部門
- 同年 4月 北海道大学助教授遺伝子病制御研究所病因研究部門癌ウイルス研究分野（改組）
- 2001年3月 文部省短期在外研究員（海外研究開発動向調査派遣）
米国ハーバード大学医学部微生物学・分子遺伝学教室（Prof. Elliot Kieff）
- 2002年5月 岩手医科大学助教授医学部病理学第一講座
- 2008年4月 岩手医科大学准教授医学部病理学講座先進機能病理学分野（改組）
- 2011年8月 信州大学教授医学部病理組織学教室
- 2014年4月 信州大学教授学術研究院医学系医学部医学科主担当（改組）
- 2019年4月～2023年3月 信州大学医学部学部長補佐（卒前教育担当）
- 2026年3月 退職

【所属学会】

- 日本病理学会（学術評議員），日本免疫学会，日本癌学会，国際病理アカデミー，
日本ウイルス学会，日本臨床細胞学会，日本リウマチ学会（評議員），
日本臨床リウマチ学会（理事）

【資格】

- 医師免許（1986年5月），死体解剖資格，病理専門医，病理専門医研修指導医

【受賞】

- 1997年11月 日本病理学会学術研究賞（A演説）

症例報告から

菅野 祐幸

信州大学医学部病理組織学教室

はじめに

病理学に携わる者にとって症例報告を書くと言うことは、人体病理学をしっかりとやっていることの証となるものである。大学院の4年間は、剖検・外科病理診断のトレーニングを積みながら、ヒトの膠原病類似病変を自然発症する近交系マウスを使用した実験病理を主とし、引き続き米国留学の3年間は免疫複合体病を発症するミンクパルボウイルスの持続感染の解析に携わった。1993年に帰国して阪大の助手に採用され、ヒトのEBウイルス陽性リンパ腫の研究を開始し、はじめてヒトの病理学が主たるテーマとなった。

・ Kanno H, et al. *Leukemia* 12(8) : 1288-1294, 1998

HIV感染や免疫抑制に伴って発症するEBウイルス陽性リンパ腫が免疫抑制の明らかでないヒトでも発症する事例があり、ウイルス陽性のリンパ腫細胞が宿主の免疫系からエスケープする機序に興味を抱いて研究を進め、リンパ腫細胞株からの免疫抑制性サイトカイン産生や、リンパ腫細胞には抗原性の低いウイルスが感染していることなどを明らかにした。この症例は、こうした膿胸関連リンパ腫を再発して死亡した剖検例で、初発と再発とで異なるEBウイルス感染クローンが増殖していたことを示した。この他にもEBウイルス陽性NK/T細胞リンパ腫患者のHLAに偏りが見られることを明らかにし、特定の潜伏感染抗原に対してCTL誘導能の低いHLAアロタイプを有するヒトから発症が見られることを示した。免疫学的監視の実体を垣間見たことになる。

・ Kanno H, et al. *Hum. Pathol.* 36(2) : 212-218, 2005

1999年末に阪大を辞し北大に異動した。2年半ほどEBウイルスをテーマとする研究室に在籍し、分子生物学の手法を習得しつつsmall RNAであるEBERsの機能について研究した。その後岩手医大で病理の研究室に戻った。特殊なEBウイルス感染症の事例(CAEBV disease)では様々な免疫病態が誘導されることに興味を抱いたが、そうした中で遭遇した症例である。CAEBV既往の女兒で、蚊過敏症の病態にEB

ウイルス感染NK細胞による血管炎様の血管傷害が寄与していることを報告した。この症例をヒントにEBウイルス陽性T/NK細胞の血管内皮細胞への接着、内皮細胞傷害を明らかにするとともに、信州大学への異動後にはEBウイルス潜伏感染遺伝子を導入、発現させたT細胞株からのサイトカイン産生やT細胞株へのアポトーシス抵抗性の付与を明らかにした。

・ Kanno H, et al. *Hum. Pathol.* 36(5) : 585-589, 2005

岩手盛岡でお世話になった教授は大学院を過ごした研究室の先輩で、膠原病・血管炎に関わる研究も行った。こうした中で遭遇した剖検例で、好酸球増多症を伴う血栓性静脈炎を呈したが好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)には合致しない症例であり、心内膜炎を呈するなど特発性好酸球増多症候群(HES)との異同が問題となった。信州大学の病理学教室は私の前任旧第一病理の重松教授が糸球体腎炎、旧第二病理の発地教授も高安動脈炎の研究を行っており、本邦の血管炎研究のメッカともいえる大学であった。信州大学への異動後は私自身、厚労省の難治性血管炎研究班に関わり、いくつかの血管炎研究を展開することができた。特に全国調査で症例を収集し、国際的にも高安動脈炎との異同が近年問題になっている巨細胞性動脈炎の大動脈病変の特徴を明確に示すことが出来た。

・ Satomi H, Katano H, Kanno H, et al. *Pathol. Int.* 72(10) : 519-524, 2022

新型コロナワクチン接種後に激症型の心筋炎を発症して死亡した剖検例の報告である。CD8優位のリンパ球浸潤に加え、好中球浸潤をまじえる核塵も目立つ「白血球破碎性心筋炎」ともいふべき組織像を呈しており、ワクチン成分による自然免疫系の活性化が示唆される所見であった。論文の査読過程においては査読者からのワクチン政策擁護とでも解釈されるような査読意見が繰り返され、2度の修正を要した。未知の病態に遭遇した病理医は可能な限りの解析を行い症例報告を行う義務があると考え、出版に漕ぎつけた。蓄積された症例報告を目にした研究者が研究の糸口を捉え、新たな疾患概念の確立を図っていくのである。

おわりに

私の研究生活でエポックとなった症例報告をとりあげながら自らの研究歴を振り返ったが、努めて他人のやらない領域の研究に携わってきた。これには明確なきっかけがある。大学院一年目の6月だったと思う。師の教授が一冊の雑誌を手に、微笑みながら実験室に入ってきた。京大ウイルス研病理の教授を務められた花岡正男教授のエッセーである。題して「群れの外」。少し長くなるが、冒頭と結語を引用したい：

「赤信号をみんなで渡り、大樹の下に寄って昼寝でもしていれば、これほど安心なことはない。ムラ育ちの農耕民族の末裔は、メダカやB細胞のように、何となく群れたがる習癖があるらしい。研究に携わる者も、みんながやっているテーマを一緒になって追っかけ、先頭集団のすこし後にさえついて行けば、賑やかで、安全で、研究費のおこぼれにさえ預かれ、まあほどの人生を過ごせるかもしれない。メダカについては知らないけれど、水族館の大水槽で、回遊魚たちの泳ぐ群れを眺めていると、時々、1匹だけが仲間の間を巧みに縫って、反対方向へ悠々と泳いでゆくのにぶつかる。私は、こういう魚に何となく親しみを感じる。—中略— 他のも、多勢のヒトがやるから、何が何でもそこに入り込んで、自分の持ち味も分からず、先頭走者と自分を混同したまま、ワイワイ・ガヤガヤ走っていれば、賑やかで安心かもしれないが、ただそれだけの話。たまには、群れより抜け出して、赤信号の交差点を、車の隙を縫って走ってみるのもスリルがあって楽しいことかもしれない。」(花岡正男. *Medical Immunology* 11(5) : 620-621, 1986)

花岡教授も私の師も京大病理の出身である。京大には「牛馬実験」、あるいは「銅鉄実験」という蔑称がある。教室のセミナーでは、折に触れ「この研究は誰々の仕事で、」と、オリジナルな視点から研究を立ち上げることの大切さを強調し、他の研究者のオリジ

ナリティーを尊重してオリジナルの領域に無闇に足を踏み入れることを常に戒めておられた。自分にとっては研究を進める上でのマナーとなった。

免疫病の病理から研究の道に入った私が、ウイルス感染症で引き起こされる免疫病態の解析に自らのオリジナリティーを見出し、これまで病理学とウイルス学を行き来しつつ研究を展開してきた。自分なりの必然に応じて研究を軌道修正し、EBウイルス感染に関わる研究を中心に研究を展開してきたように見える。しかし思い返してみれば、医学部4年の細菌学のグループ実習ではEBウイルス感染B細胞のクローニングを行い、大学院一年目で担当した剖検症例を用いたTBL(病理示説)では現在でいうところのCAEBV diseaseが疑われる症例を取り上げ、症例報告の論文にも名前を入れていただいた。これが私の初めての共著英文症例報告となった(Tazawa Y, ..., Kanno H, Nose M, Konno T. *Hum. Pathol.* 24(10) : 1135-1139, 1993)。

何のことはない。欣斗雲に乗って世界中を飛び回っていると得意になっていた孫悟空が、実は仏様の掌上を飛び回っていただけ。自らのオリジナルを追い求めることも大切だが、まず目の前の研究に没頭することで自ずから道が定まっていくのかもしれない。

これらの症例報告はそれぞれ興味深い症例ではあるが、その時々私の研究テーマ/興味を反映したものである。したがって、ここに記したように私の研究履歴を象徴した極めて個人的なものである。しかしながら、一方興味深い症例を英文で報告することは、後に続くであろう同様の症例の診断・治療の道標となるものであり、医師としての義務である。英文症例報告を書くことに躊躇を覚えないことが専門医としての品格であると考え、医師である私の教室員には遍く課してきた。本学の卒業生諸君には、こうした症例報告をしっかりと書くことのできる力量を備えた医師として育ってほしいと願っている。