

最終講義抄録



「赤」のひと
—白血球, 血小板, 赤血球との対話—

石田 文 宏

信州大学医学部保健学系検査技術学専攻病因・病態検査学

石田文宏 教授 略歴

【学歴・職歴】

1985年 信州大学医学部卒業

信州大学医学部附属病院第2内科で研修

国立松本病院, 長野赤十字病院などで勤務

1996年 信州大学大学院医学研究科修了

米国南西ウィスコンシン血液センターおよびスクリプス研究所で研究員

1997年より信州大学医学部附属病院に勤務

2001年 信州大学医学部附属病院第2内科講師

2003年 信州大学医学部附属病院血液内科科長・診療教授

2007年 信州大学医学部内科(二)准教授・血液内科科長

2012年 信州大学医学部保健学系検査技術科学専攻病因・病態検査学教授
(2026年3月まで)

【所属学会】

日本血液学会(評議員), 日本リンパ腫学会(評議員), 日本血栓止血学会, 日本内科学会,
日本造血・免疫細胞療法学会, 日本検査血液学会, 米国内科学会(Fellow),
米国血液学会

【資格】

医師免許

日本内科学会総合内科専門医, 日本血液学会専門医, 日本造血・免疫細胞療法学会認定医

「赤」のひと

—白血球, 血小板, 赤血球との対話—

石田文宏

信州大学医学部保健学系検査技術学専攻病因・病態検査学

血液疾患ときいて、頭に思い浮かべるのはやはりまず白血病だろうか。

血液学は内科学の中でも比較的専門医が少ない分野で、私の血液学との関わりは、「白」「黄」「赤」の三章からなる物語のようであった。白血球, 血小板, 赤血球をめぐるそれぞれの章での出会いと発見を紹介したい。

“白”

白血病・悪性リンパ腫・骨髄腫は血液“がん”と総称され最も多いのは悪性リンパ腫（リンパ腫）で、リンパ腫の国内年間新規発症は約4万例（2021年、がん統計より）、研究者も多く日本リンパ腫学会（日本リンパ網内系学会から改称）が存在している。

自身が血液学を学びはじめてから間もなくして経験した症例を契機に、リンパ系腫瘍、特に大（型）顆粒リンパ球（large granular lymphocyte；LGL）が増生する疾患を研究対象とした。LGL白血病やアグレッシブNK細胞白血病（ANKL）など、希少疾患群に深く関わることとなった。いずれも白血病と疾患名にはついていないため、筆者は当領域で研究していた時期を「白」の時代と自分の中で位置づけた。ANKLを含めNK細胞腫瘍の主体はEpstein-Barrウイルス関連腫瘍で、東アジアに多く生命予後が極めて不良であった。2006年、日本、韓国、香港など東アジア地域の研究者が参加するNK腫瘍研究会から筆者にも声がかかり、共同研究による臨床病理学的研究や治療法開発に参加する機会を得た。成人T細胞白血病以外では欧米に追随することが多かったリンパ腫領域での新知見に貢献できたと考えている。LGL白血病については造血器腫瘍に関する診断・分類の世界的基準となっているWHO分類で“白血病”の病名が分類当初より20年以上使用されている。長らく研究してきたが本疾患がそもそも“白血病”という概念に相当するのか、いまだに結論を出せていない。3年前から、こちらは地域差がないため欧米主体で国際LGL白血病consensus meetingが立ち上がり筆者も関わるように

なった。ちなみにリンパ腫領域に熱心に取り組む研究者はリンフォマニアと自虐的に自称している。

“黄”

大学院進学後、研究を指導していただいた降旗謙一先生（現SRL理事）から提案された研究テーマは「新規血小板同種抗原の同定」であった。骨髄異形成症候群に罹患し血小板輸血が必要になったが血小板輸血不応状態となり、HLA以外の同種抗原の関与が示唆された症例の血清を用いて、新規抗原の免疫生化学的性状を調べた。血小板膜糖蛋白Ib α 鎖上にあることが判明し、現在Human platelet antigen (HPA)-2に分類されている。血液学では血栓止血領域に相当し血液腫瘍とは一線を画し、特に血液腫瘍診療を主体とする人々からは敬遠されやすい分野である。海外留学先も本領域を研究テーマとした施設でありその後しばらく“platelet people”と交流し研究していた。血小板製剤は黄色に象徴され、血小板の研究に取り組んでいた時期は“黄”の時代と捉えている。

“赤”

2010年代となり次世代シーケンサーが普及し、LGL白血病に関してもSignal Transduction and Activator of Transcription (STAT) 3分子の遺伝子変異を中心に知見が集積した。本邦と香港の症例を解析したところ、STAT3変異陽性例は難治性貧血を示す赤芽球癆の合併が多いことに気づいた。赤芽球癆ではT細胞免疫異常を背景とすることも多くLGL白血病以外の病態を背景とする赤芽球癆についてもSTAT3変異が関与する可能性を考え調べた。一部にSTAT3変異陽性例があり赤芽球癆の各種病型に共通した背景となる可能性が考えられた。そのため、赤芽球癆をもうすこし勉強することになり、赤芽球癆周辺の造血不全や貧血を専門とする人々に触れる機会が増えた。その中で、本領域の中心となる研究者から、あなたも「赤」のひとになりましたね」と声をかけられた。すぐにはその意味がわからず、しばし考え“赤”は赤血

球を指すことがわかった。赤血球や貧血に取り組む研究者はやはりひとつの研究集団を形成していた。

赤芽球癆に関して徐々に理解が進むと、赤芽球癆という疾患に取り組む研究者は本邦のみならず世界的にもほとんどいないことがわかってきた。2020年から厚生労働省の難治性疾患克服事業・特発性造血障害に関する調査研究班で赤芽球癆領域の担当となったこともあり、wetな研究ばかりでなく、症例データベースを用いた疫学研究、前方視コホート観察研究や治療法開発に向けた医師主導治験研究などに関わることができた。まさに only one となる機会に恵まれた。

血液学と言ってもその範囲は多岐にわたり、治療法などは造血細胞移植、抗体医薬、分子標的薬に加え、CAR-T細胞療法、二重特異性抗体の導入などめざましい進展があり、疾患単位や治療法単位での深化が著しい。以前より化学療法と造血細胞移植療法（移植）は立ち位置がやや異なり、特に移植治療は近年ハードルが低くなったもののそれぞれ全科・全職種にご支援・ご協力いただいていた治療法である。施行施設や担当医も限られさまざまな困難な道を経る必要はあるが種々の局面で唯一の治癒可能性をもたらす治療として血液診療の花形となっていた。他方、血液腫

瘍を対象としない血液学は non-malignant hematology と称され、対象症例は多いのであるが本邦も含め存続を危惧する声もある。

私自身は総合内科的な内科教室出身ということもあり“広く浅く”に重きを置いてきた。しかしながら、時代はそれを許容しえないほど血液学の中でも専門分化が進んでいる。一方、ヒトの疾患や病態が単独で起きるはずもなく、一点集中の対応のみで解決する単純な存在ではないことは明らかで、俯瞰的かつ複合的視点は忘れずにいたいと思う。自身は“アマチュア”研究者と自覚しているが、AIの時代となり気づきや好奇心から研究へと進める道はひろがっていくのかもしれない。

「白」と「黄」から始まった研究は偶然と必然の先に「赤」へとたどり着いた。臨床現場や研究の模索の中に次なる扉への鍵は眠っていた。

退任の日を迎えるにあたり、私の信州大学在学時から現在に至るまで、本当に多くの方々のご指導、ご支援、ご協力をいただき誠にありがとうございました。先の見えない時もありましたが、皆様のおかげでなんとかここまでたどり着くことができました。本当にありがとうございました。