

第3回

自治医科大学附属病院血液科
(内科学講座血液学部門)自治医科大学附属さいたま医療センター
血液科(総合医学第1講座)埼玉と栃木の2つの医局による
共同研究体制がスタート

私は2007年4月に埼玉県の自治医科大学附属さいたま医療センター血液科に着任しました。当時のさいたま医療センターでは造血幹細胞移植が行われていませんでしたので、移植医療を開始するとともに、医局員の増員を図りながら診療、研究、教育を拡充してきました。そして、2014年9月に栃木県の自治医科大学内科学講座血液学部門の教授を兼任することとなり、埼玉と栃木の医局員が相互交流する新しい体制がスタートしました。

新体制が始まってまだ1年程度ながら、人の行き来が少しずつ行われるようになったことで研究テーマも広がり、研究設備や機器の有効利用が進むなどの好ましい変化が生じていますが、特筆すべきは、両県をまたぐ約500万人の医療圏をカバーする大規模な臨床試験の実施が単一グループで可能となったことです。

すべての研究はclinical questionから出発

私たちの研究は、基礎・臨床を問わず、診療現場のclinical question(CQ)から出発し、最終的に臨床に還元することを目標としています。既存のエビデンスを診療に役立てるのがEBMですが、CQに答えるためのエビデンスが存在しなければ、それを確立するための臨床研究が必要になります。そして、手持ちの診療技術をすべて投入しても救えないような病態に対しては、それに打ち勝つための基礎研究が求められます。すべての研究の入り口は常に診療現場のCQなのです。

臨床研究について

埼玉、栃木ともに後期研修医を含む医局員一人ひとりが自分自身の研究テーマをもって主体的に取り組んでいます。臨床研究の内容は多彩ですが、なかでも造血幹細胞移植に関する研究と、移植や化学療法の合併症管理に関する研究が大きな柱になっています。

若手医師には、まず後方視的コホート研究から着手していただきます。実際に研究を体験しながら臨床研究の基礎を学ぶとともに、国内で広く使用されるようになった無料統計ソフトEZR(Easy R)¹⁾で医学統計にも慣れて

Interview

神田善伸 教授



いただきます。移植前処置の最適化の研究、移植後ウイルス感染症の予防の研究など、昨年度も卒後10年未満の医師が数多くの論文を国際専門誌に発表しました。そして、もう少し経験を積んだ医師は臨床決断分析、メタアナリシスを含む高度な統計解析や、日本造血細胞移植学会などのデータベースを利用した大規模研究にも取り組んでいます。

これらの後方視的研究から、あるいは後述する基礎研究の成果から、今後の診療を改善するための仮説(research question)が生まれます。それを検証するために前方視的臨床試験を実施しています。たとえば、化学療法後の好中球減少の深さと期間を同時に反映する指標であるD-indexの後方視的研究によって、D-indexが低値であれば真菌(糸状菌)感染症を高い確率で否定できることがわかりました²⁾。そこで、現在はこのD-indexに基づいて抗真菌薬投与を開始する早期治療法と、従来の発熱持続に基づく経験的抗真菌治療の多施設共同無作為割付比較試験を実施しています。

また、HLA適合ドナーがいない、あるいは骨髄バンクの移植が間に合わないような場合にはHLA不適合血縁者間移植は重要な治療選択肢になります。しかし、HLAの不適合のために重篤な移植片対宿主病(GVHD)が高い頻度で発症するため、私たちはHLA二抗原以上不適合移植において抗CD52モノクローナル抗体であるアレムツズマブを用いる臨床試験を埼玉、栃木の2施設で行っています。HLA一抗原不適合移植については少量の抗ヒト胸腺細胞抗体を用いる臨床試験を全国多施設共同研究として進めています。その他にも、多発性骨髄腫に対する造血幹細胞移植、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病や高齢者悪性リンパ腫に対する化学療法など、数多くの多施設共同臨床試験を立案、実施しています。

基礎研究について

私たちが行っている基礎研究は、抗原特異的な免疫療法の開発、およびヒト免疫細胞の移植によりGVHDを発症する異種GVHDモデルマウスの作製の2つが大きな柱です。

抗原特異的な免疫療法の開発は、成人T細胞白血病(ATL)などを対象疾患として行っています。まずATLの原因ウイルスHTLV-1に由来するTax蛋白質を特異的に認識する抗原特異的な細胞傷害性T細胞(CTL)をテトラマーを用いて単離し、そのT細胞受容体(TCR)レパトアの解

析を行いました。すると、TCRに特徴的なアミノ酸配列をもつTax特異的なCTLが、HTLV-1感染細胞に対して強力な細胞傷害活性を示すことが明らかになりました³⁾。現在は、このTCRの全長DNAを健常者のT細胞に遺伝子導入した細胞の動物実験を進めており、来年度の臨床応用を目指しています。

ヒトT細胞の移植によるGVHDモデルマウスの作製は、HLA不適合移植で起こるGVHDのコントロールのための研究の基盤を確立することが目的です。免疫不全マウスにヒトのT細胞を移植することで異種GVHDを発症させ、このGVHDが実際のヒトのHLA不適合移植におけるGVHDと類似した機序で生じているかの検証を行っています。もしこの異種GVHDモデルマウスがヒトのGVHDを再現していることが確認できれば、新しい治療薬の評価をはじめとして幅広い研究に役立てることができます。

参考文献

- 1) Kanda Y. *Bone Marrow Transplant* **48**: 452-458, 2013
- 2) Kimura S, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* **16**: 1355-1361, 2010
- 3) Tanaka Y, et al. *Cancer Res* **70**: 6181-6192, 2010



写真

自治医科大学附属病院血液科メンバー



写真

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科メンバー

自治医科大学附属さいたま医療センターにおける研究について
—若い医師が臨床と研究を学ぶ場として—

Interview

自治医科大学附属さいたま医療センター
血液科 賀古真一 准教授

当センターの研究における最も大きな特徴は、若い医師たちが日常診療に従事しつつ臨床研究に積極的に取り組んでいることではないかと思えます。2007年に神田教授が赴任して以来、神田教授のもとで移植医療を勉強したい、臨床研究を行いたいという若い医師が毎年当科の新しいメンバーとして加わってくれています。彼らのバックグラウンドは異なり出身もさまざまですが(神田教授が関西出身のためか、最近やや関西色が強くなっているのが関東出身の私としては気になるころではあります)、診療・研究に対する高いモチベーションのもと非常にまとまりのある集団となっています。

100万人都市さいたま市唯一の移植施設として毎年40件前後の同種移植と30件前後の自家移植を行っていることから、臨床研究の症例には事欠かず、上級医の指導のもとに赴任して2年ほどの間には皆が各自の興味に基づいて後方視的検討を中心としたならかの臨床研究を行い、学会発表・論文作成を行っています。また、抗体製剤を用いたHLA不適合移植や多発性骨髄腫に対する造

血幹細胞移植など数多くの前方視的試験が日常診療の中で行われていて、症例ごとの試験参加についての検討や、当科のメンバーがプロトコールを作成している試験も数多くあることからプロトコールそのものに関する議論が毎週のカンファレンスの中で行われており、そういったことが若い医師が自ら前方視的試験を企画していくうえでの大きな糧になっていると考えています。さらに大学院に進学すると臨床研究に加えて、移植後の腫瘍免疫などを中心とした基礎的な研究も臨床検体を用いて行っています。

なお、数多くの患者さんの診療を行い、同時に臨床研究を行っていくためには医師だけの力では難しく、看護師を中心としたコメディカルスタッフの協力は不可欠であり、その点に関して当センターは非常に恵まれていると感じています。そしてコメディカルスタッフ自身も積極的に臨床研究を行って、診療現場を盛り上げてくれていることを最後に追記したいと思います。