



# 全国アレルギー認定教育施設紹介

## Clinical Training Center

### 千葉大学大学院医学研究院 遺伝子制御学／ アレルギー・膠原病内科の診療，研修及び研究

千葉大学大学院医学研究院 遺伝子制御学／アレルギー・膠原病内科

著：廣瀬 晃一（助教），池田 啓（助教），中島 裕史（教授）

#### 1. 千葉大学医学部

##### アレルギー・膠原病内科について

千葉大学医学部アレルギー・膠原病内科の起源は、1972年にジョンス・ホプキンス大学（石坂公成研究室）留学から帰国した富岡玖夫先生が、旧第二内科内に免疫アレルギー研究室を創設したことに遡る。その後、免疫アレルギー研究室は小池隆夫先生、岩本逸夫先生へと引き継がれ、アレルギー・膠原病領域に多くの業績を残した。2004年、臓器別診療科再編に伴い、第二内科免疫アレルギー研究室は、附属病院アレルギー・膠原病内科を担当することとなった。

2005年、第二内科免疫アレルギー研究室の中島が大学院遺伝子制御学（初代教授齊藤隆先生）の第2代教授に着任し、遺伝子制御学とアレルギー・膠原病内科との二人三脚での研究と診療がスタートした。そして2009年、アレルギー・膠原病内科の科長を中島が担当することになり、アレルギー・膠原病内科の研究・教育・診療の体制が確立された。現在、教授1名、講師1名、助教4名、GCOE 4

立助教1名、特任助教1名、医員2名、大学院生13名が在籍している。

#### 2. 診療について

##### a. 外来診療

アレルギー外来と膠原病外来を行っている。外来患者は年間のべ18,000人であり、患者分布は県内全域におよび、県外からの通院者も多い。

##### b. 入院診療

入院患者は年間約180人であり、内訳は全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus；SLE）15%、血管炎症候群15%、多発性筋炎・皮膚筋炎15%、強皮症10%、関節リウマチ10%、成人Still病5%、混合性結合組織病（mixed connective tissue disease；MCTD）5%、喘息関連5%、その他20%である。

##### c. 診療の特徴

世界に誇る“千葉大の免疫”の内科診療部門として、



診療指導風景

外来関節エコー検査

免疫学を基盤として論理的な診療を目指している。

喘息・アレルギー診療：外来通院中の気管支喘息患者は約 400 人であり，吸入ステロイド薬を中心としたきめ細やかな治療を心がけている。難治性喘息の治療にも多くの経験を有し，抗 IgE 抗体療法も積極的に導入している。喘息診療の中核として，国保旭中央病院，成田赤十字病院などと協力して，多くの臨床研究も行っている。その他，食物アレルギー，アナフィラキシー，好酸球増多性疾患の診療にも多くの経験を有している。

膠原病・リウマチ診療：外来通院中の膠原病・リウマチ患者は 1,200 人を超える。膠原病に伴う間質性肺炎，肺高血圧，中枢神経病変などの早期診断とその治療に多くの経験を有している。関連各科とも連携し，多岐にわたる臓器障害を詳細に評価している。関節リウマチ患者に対しては，抗リウマチ薬に加え，生物学的製剤を用いた治療も積極的に導入し，寛解を目指した治療を実践している。関節エコーを用いた関節病変の評価に関しては，国内トップレベルの実績を有し，県内外から見学者が訪れる。

また，治験・自主臨床試験・臨床研究にも積極的に参加し，難治病態や稀少疾患の新規治療法の開発を行っている。千葉県における病診連携，病病連携の中核としての機能も担っている。

### 3. 研修プログラムについて

#### a. 卒後研修プログラム

臓器にとらわれず横断的・全身的に診ることができる。さらに各種病態を論理的に考えることができる内科医の育成を目指している。

初期研修医は，病棟指導医，スタッフの屋根瓦方式での診療指導のもと，内科全般の診断・治療法，

アレルギー疾患や自己免疫疾患の診断・治療法を学ぶ。皮膚アレルギーテスト，各種生検（皮膚，筋，口唇唾液腺など），関節エコーなどの習得も可能である。千葉大学附属病院には，小児科，耳鼻科，皮膚科など，アレルギー疾患や自己免疫疾患に精通する診療科が多く，幅広い知識・技術を習得できる体制が整っている。さらに，希望する研修医は，アレルギー臨床カンファレンス，症例検討会，アレルギー学会，リウマチ学会などで第一演者として症例や臨床研究に関する発表を行う。

後期研修医は，より深くアレルギー疾患や膠原病の診断・治療法を学び，さらにその背景にある病態についても理解を深める。毎週行われている研究カンファレンスに参加し，アレルギー疾患・自己免疫疾患研究の最先端を知ることができる。

当科では，千葉大学附属病院のみでなく，連携病院（国保旭中央病院，松戸市立病院，成田赤十字病院，国立下志津病院，国立千葉東病院，済生会習志野病院，川鉄千葉病院，横浜労災病院，鹿島労災病院など）と協力し，初期・後期研修医を育成する体制が整っている。

後期研修終了後は大学院に進学し，充実した指導体制のもと基礎研究や臨床研究を行い，学位（医学博士）を取得することができる。大学院には進学せず，県内外の関連病院で内科研修を継続することも可能である。さらに当科では，希望者には大学院修了後に海外留学の機会を提供している。現在，5 名が海外の一流ラボで研究に従事している（NIH3 名，Bern 大学 1 名，トロント小児病院 1 名）。

また，当科では認定医／専門医資格の取得もサポートしている。その結果，内科学会認定内科医 18 名，内科学会総合内科専門医 8 名，アレルギー学会専門医 10 名（うち指導医 2 名），リウマチ学会専門医 10 名（うち指導医 2 名）の有資格者が在籍している。大学院在学中に専門医資格の取得が可能である。研修プログラムの詳細は当科ホームページ（<http://www.m.chiba-u.jp/class/allergy/index.html>）を参照下さい。

#### b. 教育プログラム

若手医師の教育を目的に以下のプログラムを実施

している。

### 1) アレルギー臨床カンファレンス

アレルギー疾患を診療する科の横のつながりを強めるため、アレルギー・膠原病内科、小児科、耳鼻科、皮膚科の共同で、年4回開催している。毎回、各科がアレルギー関連の臨床研究あるいは症例を報告し、議論を深めている。

### 2) 基礎・臨床免疫セミナー

年4回、世界的に著名な研究者を講師に迎え、基礎免疫学や臨床免疫学に関する最新の知識を得ている。

### 3) 症例検討会

千葉市内で勤務するアレルギー・膠原病内科医を中心に、個々の症例に関する検討を行い、稀少疾患・稀少病態に関する知識を共有している。

### 4) 各種研究会

喘息、関節リウマチ、血管炎、膠原病など多くの領域で研究会を主催、あるいは共催し、県内外のアレルギー・膠原病診療に携わる若手医師に最新の知識を得る機会を提供するとともに、病診連携、病病連携を推進している。

## 4. 研究について

当科では、アレルギー疾患および自己免疫疾患の発症機構の解明と治療法の確立を目指した臨床研究と基礎研究を行っている(図1)。以下にその一部を紹介する。

### a. 臨床研究

#### 1) 気管支喘息の難治化機構の解明と新規免疫療法の開発

喘息モデルマウスで得られた我々の研究データをもとに、気管支喘息の重症化のメカニズム、難治性喘息の病態の解明を目指す研究を行っている。また、難治性喘息の1つであるChurg-Strauss症候群の病態の解明とIgG4関連疾患における喘息様病態など、まれな病態の解析により新たな切り口から喘息の病態に迫る研究も行っている。

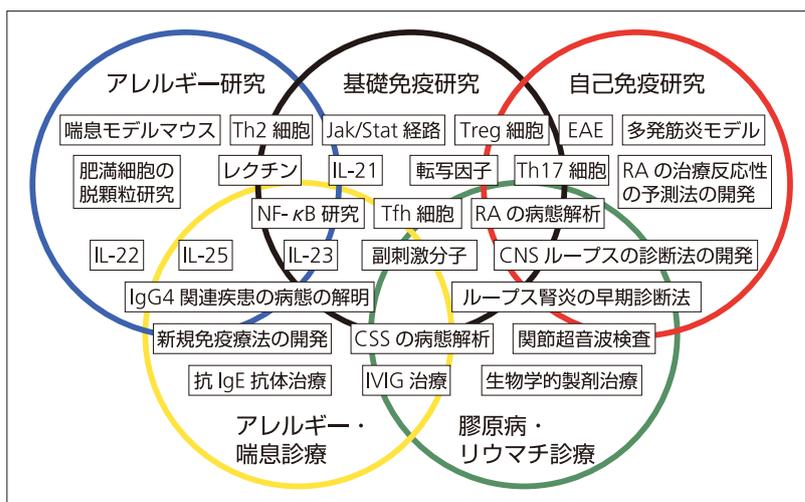


図1 千葉大学 アレルギー・膠原病内科における診療と研究の概略

#### 2) 関節リウマチに対する生物学的製剤の効果予測法の開発

各種生物学的製剤に対する治療反応性を、投与前のDNAマイクロアレイ解析から予測可能か否かを検討している。そして1つの生物学的製剤においては、著効例と無効例を予測可能なことを示唆するデータが得られている。現在、DNAマイクロアレイ解析から得られたデータをもとに、その作用機構の解明を行っている。

#### 3) CNSループスの新たな活動性指標の開発

CNSループス患者の髄液中のサイトカインを探索し、特定のサイトカインの濃度が病勢と相関することを見出した。CT、MRIなどの画像検査や通常の髄液検査(圧、細胞数、IgG index、IL-6濃度)はすべて正常範囲内だが、髄液中で同サイトカイン濃度の上昇を認めた症例も存在し、新たな活動性指標として期待される。

### b. 基礎研究

アレルギー性気道炎症の誘導機構、T細胞分化機構を中心に、メンバーの興味も尊重しつつ基礎研究が行われている。

#### 1) アレルギー性気道炎症の分子基盤に関する研究

当科では、喘息モデルマウスを世界に先駆けて確立し、好酸球性気道炎症におけるTh2細胞の重要性を明らかにするなど、喘息の病態の解明に大きく



集合写真

貢献してきた。さらに近年では重症喘息の分子基盤を解析し、IL-25 (IL-17E) がアレルギー性気道炎症を増強すること<sup>1)</sup>、IL-23-Th17 細胞経路は自己免疫疾患のみでなくアレルギー性気道炎症の重症化にも深く関与していること<sup>2-3)</sup>を明らかにするなど、喘息の重症化機構の解明に貢献した。

## 2) IL-21 産生制御に関する研究

IL-21 に対する細胞内染色法を世界に先駆けて確立し、T 細胞における IL-21 産生機構を解析した。その結果、IL-21 の主要な産生細胞は、濾胞ヘルパー T 細胞と類似した特性をもつ細胞であり、IL-21 は IL-21 産生細胞の自己増殖因子として機能することを明らかにした<sup>4)</sup>。現在、クロマチンレベルにおける IL-21 産生誘導機構を解析中である。

## 3) 自己免疫疾患における

### 抑制性副刺激分子 BTLA の役割に関する研究

加齢 BTLA 欠損マウスでは、ヒト自己免疫性肝炎やシェーグレン症候群に類似する自己免疫疾患を自然発症すること<sup>5)</sup>、NKT 細胞における BTLA の発現が自己免疫肝炎モデルの発症制御に重要な役割を果たしていること<sup>6)</sup>、濾胞ヘルパー T 細胞における

BTLA の発現が免疫グロブリン産生制御に重要な役割を果たしていること<sup>7)</sup>を明らかにし、BTLA による免疫制御機構の一端を明らかにした。

## 4) Th17 細胞と制御性 T 細胞 (Treg 細胞) との分化バランスの制御に関する研究

Treg 細胞の分化を特異的に誘導する化合物をスクリーニングする過程で、メバロン酸経路のグラニルグラニル化の阻害薬が Th17 細胞の分化を抑制し、Treg 細胞の分化を誘導することを発見した<sup>8)</sup>。Treg 細胞は、免疫寛容の維持に重要な役割を果たしており、グラニルグラニル化阻害作用を有する薬剤は、新たな作用機序をもつ免疫抑制薬として期待できる。現在、グラニルグラニル化阻害による Treg 細胞分化誘導の分子メカニズムを解析中である。

その他の研究業績は、当科ホームページをご参照いただきたい。

## 5. おわりに

千葉大学医学部アレルギー・膠原病内科では、アレルギー疾患や自己免疫疾患などの難治性免疫疾患の診療から生じた疑問を分子・細胞生物学的手法を用いて解明し、さらにそれを臨床に還元することを目指している。1つの研究室、1人の研究者が臨床免疫学の幅広い領域をカバーすることは、一見非効率的にみえるが、研究の方向性を見失わないため、そして高いモチベーションを長く維持するために重要と考えている。熱意のある内科医が集まり、難治性免疫疾患克服という夢を共有し互いに刺激し合える、そんな研究室を作り、1人でも多くの physician-scientist を育てていきたい。

## ■ 文献

- 1) Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, et al. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a TH2 cell-dependent pathway in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 606-14.
- 2) Fujiwara M, Hirose K, Kagami S, et al. Tbet inhibits both TH2 cell-mediated eosinophil recruitment and TH17 cell-mediated neutrophil recruitment into the airways. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 662-70.
- 3) Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1023-32.
- 4) Suto A, Kashiwakuma D, Kagami S, et al. Development and characterization of IL-21-producing CD4+ T cells. *J Exp Med* 2008; 205: 1369-79.
- 5) Oya Y, Watanabe N, Owada T, et al. Development of autoimmune hepatitis-like disease and production of autoantibodies to nuclear antigens in mice lacking B and T lymphocyte attenuator. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2498-510.
- 6) Iwata A, Watanabe N, Oya Y, et al. Protective roles of B and T lymphocyte attenuator in NKT cell-mediated experimental hepatitis. *J Immunol* 2010; 184: 127-33.
- 7) Kashiwakuma D, Suto A, Hiramatsu Y, et al. B and T lymphocyte attenuator suppresses IL-21 production from follicular Th cells and subsequent humoral immune responses. *J Immunol* 2010; 185: 2730-6.
- 8) Kagami S, Owada T, Kanari H, et al. Protein geranylgeranylation regulates the balance between Th17 cells and Foxp3+ regulatory T cells. *Int Immunol* 2009; 21: 679-89.