

研究室紹介

医学部 呼吸器内科学

萩原 弘一

永田 真



前列中央左から 金沢、永田、萩原 他、スタッフ

呼吸器内科研究室は、本部棟4Fの一角にある。2F学長室の面積をそのまま2階上にずらすと呼吸器内科研究室である。狭いと言えばまさに学長には失礼だが、広いといえば研究室の人たちの非難を浴びるに違いない。きれいな研究室からはデータは生まれない、というのは、古びた研究室しか知らない私の偏った経験によって導かれた法則であるが、その法則に従えば、データが量産されるに違いない佇まいである。

やや無理をしていえば、分子生物学実験はエコノミークラスのテーブル程度の面積があれば施行可能であり、鉛筆のキャップ程度の大きさのチューブを睨んでいる風景は、動物実験をしている同僚に奇妙がられたものだった。永田首領を有するアレルギー実験は、少々広めの面積が必要と思われるが、ELISAの96 plateがそれほどの面積を取るはずもなく、実にちんまりしたものである。そんな実験をしても、われらが研究室には実験台が一つしかなく、順番待ちもしばしばらしい。細胞培養のクリーンベンチは押すな押すなの行列になっていて、本当に困っているのだが、言い換えれば高いアクティビティを示しているとも言える。研究室の先生方には本当に感謝したい。

私関連の研究は、現在、がんの遺伝子診断、感染症遺伝子診断、疾患遺伝子解析が柱である。がんの遺伝子診断では、北日本の数十の施設から肺癌検体が送られてきており、数千サンプルが蓄積している。感染症の診断でも検体数が2000近くになっている。結局は検体を保存しておく冷蔵庫が足りないということであり、8号館の私の部屋にも検体用の冷蔵庫が進出している。医局に入局した頃、教授が「研究室が足りないなら教授室を潰して研究室にします」と言ったことがあり、非常に印象に残っていたので、顰みに倣って自室に入れることにしたのだ。冬は寒い部屋だったのだが、冷蔵庫の放熱のおかげで暖房があまり要らなくなった。しかし夏は...

疾患遺伝子解析は理論物理学に近い。多くの医師は認めたがらないが、医学研究に情報処理能力は必須である。疾患遺伝子解析は極端な例で、情報処理能力が成否を決める。君の瞳は1万Vだが、君のゲノムは3 GB。わずかな計算でハードディスクはいっぱいだ。以前プログラミングは実に苦痛だったが、いまはRubyのように研究の発想を妨げない言語もある。目の前のCore2Duoに負けないよう、脳みそを絞って研究していこう(萩原)。



研究室風景

呼吸器内科教室の研究のもうひとつの柱は「アレルギー分野」です。

気管支喘息などのアレルギー疾患は増加しており、“21世紀の国民病”ともいわれています。アレルギー疾患の特徴として、ひとりの患者がアレルギー素因を基盤とした、複数の疾患を合併します。また、体質的な要素が基盤にあるため治癒することは難しく、しばしば生涯にわたって患者を苦しめます。この分野の根本療法の確立や、包括的・全身的管理治療法の確立や、そしてとくに重症喘息の治療の改善はきわめておおきな研究テーマといえます。

奇しくも埼玉医科大学ではアレルギーに苦しむ患者さんの救済を目指して活動する組織として、2009年4月にアレルギーセンターが開設されていますが、現在永田がそのセンター長を兼任していることもあり、呼吸器内科の研究室はその中核として、基礎免疫学などのタイアップもふくめ、各種の公的研究をふくむ、多彩な基礎的・臨床的研究を行っています。世界アレルギー学会などの国際学会にも招待演者あるいは座長

等で招かれており、また国際学会の各種の委員会で委員を担当させていただいており、埼玉医科大学のなかでも国際水準で学問的貢献をおこなっている分野のひとつとおもいます。なおこの領域の研究にかかわるかたには毎年国際学会で発表してもらっており、また希望に応じて随時米国留学をお世話しております。

最大の研究対象は気管支喘息を中心としたアレルギー性気道疾患です。内容的には、1. 根本療法としての期待がかかる「アレルギー免疫療法」の改良アプローチとメカニズムの研究、2. 各種治療薬の気道炎症病態におよぼす効果の解析、3. 喘息患者さんとは多くの場合喘息プラス鼻炎合併のあるいわゆる“One airway one disease”であることからのこの病態の解析、4. アレルギー疾患の重要な免疫反応担当細胞である好酸球の活性化機構の解析、そして5. 重症難治性喘息の患者さんの気道炎症病態を呼気ガスや呼気凝縮液、また末梢血の炎症細胞の反応性などから多角的に検討を行っております。この分野では各種の公的研究資金の流入がありますが、現在は研究をやりたかたが不足しており、ご関心のあるかたには学内外問わずお声をおかけいただければとおもっております。

2001年以降の10年間でアレルギー領域での原著論文を32点publishさせていただいておりますが、そのなかでの代表的論文5点を示します。これらはいずれも「気管支喘息におけるアレルギー性気道炎症の調節機構」にかかわるもので、治療ターゲットの発見など喘息治療への貢献を目指したものです(永田)。

代表的な業績(萩原)

- 1) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8. 北日本研究機構での多施設共同試験。肺癌でEGFR遺伝子変異陽性者にgefitinibを投与すると有効であることを示した第III相試験。この結果、各国で肺癌治療ガイドラインが変更されている。
- 2) Maruyama H, Morino H, Ito H, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010;465:223-6. 広島大学との共同研究。筋萎縮性側索硬化症の疾患遺伝子の一つ同定。
- 3) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1394-400. 全身状態悪化患者でもEGFR遺伝子変異陽性ならgefitinibが有効であることを示した。現時点で全身

状態悪化肺癌患者の唯一の治療選択肢。各国の肺癌治療ガイドラインに取り入れられている。

- 4) Miyazawa H, Kato M, Awata T, et al. Homozygosity haplotype allows a genomewide search for the autosomal segments shared among patients. *Am J Hum Genet* 2007;80:1090-102. 疾患遺伝子解析の新しい手法を提示。特許取得。
- 5) Tanaka T, Nagai Y, Miyazawa H, et al. Reliability of the peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp-based test for epidermal growth factor receptor mutations integrated into the clinical practice for non-small cell lung cancers. *Cancer Sci* 2007;98:246-52. EGFR遺伝子変異検査の妥当性の検証。我々の研究室で創出し、本論文で検証した検査法は、日本で年間20000名ほどの肺癌患者で使用されている。
- 6) Huqun, Izumi S, Miyazawa H, et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:263-8. 肺胞微石症の疾患遺伝子を同定。

代表的な業績(永田)

- 1) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Yamaguchi T, Nishihara F, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M and Nagata M. Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152(Suppl 1):41-6.
- 2) Kobayashi T, Takaku Y, Yokote A, Miyazawa H, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Interferon- β augments eosinophil adhesion-inducing activity of endothelial cells. *Eur Respir J* 2008;32:1540-7.
- 3) Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, Hagiwara K, Sakamoto Y, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:760-5.
- 4) Yamamoto H, Nagata M and Sakamoto Y. C-C chemokines and transmigration of eosinophils in the presence of VCAM-1. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:292-300.
- 5) Nagata M, Saito K, Tsuchiya K and Sakamoto Y. Leukotriene D4 upregulates eosinophil adhesion via the cysteinyl leukotriene 1 receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:676-80.