

細胞治療内科学

(旧・内科学第二講座，旧・細胞治療学)

横手 幸太郎

はじめに

細胞治療内科学の前身は内科学第二講座である。初代井上善次郎教授に始まり，柏戸留吉教授，佐々貫之教授，堂野前維摩郷教授，田坂定孝教授，齋藤十六教授，熊谷朗教授へと引き継がれ，発展を遂げた経緯については「八十五年史」および「百周年記念誌」に詳しく述べられている。代謝・内分泌，免疫アレルギー，消化器，血液各分野のグループを設立し，第二内科における新たな診療・研究・教育の礎を築かれた熊谷教授は，昭和57年（1982年）に富山医科薬科大学の副学長に転出された。

吉田尚教授時代



吉田尚教授

昭和58年5月に第八代吉田尚教授が就任された。教授と講師以上の教官によるスタッフミーティングが毎月実施され，教室運営に関する方針決定の場となるなど，医局運営体制が確立した。吉田教授の卓越した指導のもと，入退院報告，回診，クリニカルカンファレン

スなどが充実し，臨床の質の向上がはかられた。教育面においても，臨床実習に重点が置かれ，学生にとっては最も忙しい科の一つとなった。研究面でも，細胞生物学，分子生物学的手法の導入によって飛躍的な発展が見られ，多くの新しい地平が切り開かれ，第二内科が世界のレベルに達したとの評判を得たものである。博士号取得者を中心とした海外留学が日常的に定着したのもこの頃であり，また，長らく休止されていた大学院入学が復活した。吉田教授時代の各研究室の歩みを以下に記したい。

免疫アレルギー研究室：富岡玖夫助教授が東邦大学佐倉病院主任教授に転出され，小池隆夫講師が研究室長となった。膠原病については抗リン脂質抗体の解析，末石眞助手らによるループス腎炎の免疫病理学的解析が推進され，中枢神経ループスなど難治

性病態を中心とした臨床研究が行われた。アレルギー分野では，好酸球性炎症の制御機構に関する研究が行われた。小池講師が北海道大学第二内科教授に就任されたことに伴い，岩本講師が研究室の指導を担当することとなった。

内分泌研究室：田村泰助教授の指導のもと，臨床面では腎性尿崩症あるいはバセドウ病の受容体レベルでの病因の解明，エイコサペンタエン酸の臨床応用など，この分野の進歩に大きく貢献してきた。基礎研究面では多価不飽和脂肪酸の抗血栓／抗動脈硬化／抗免疫作用の機序，これと関連してプロスタノイドの細胞内情報伝達機構における役割，動脈硬化と細胞内脂質転送蛋白（Steroid carrier protein 2）の解析が精力的に行われた。

糖尿病研究室：牧野英一助教授，金塚東講師らの指導により，糖尿病の成因に関する課題に取り組んだ。特に，インスリン受容体異常症におけるインスリン抵抗性の機序やインスリン感受性ホスホジエステラーゼの活性化機構について，分子生物学的手法を用いて解析が行われた。また，インスリン分泌機構の解明やアミリンの糖尿病発症との関係についても検討が進んだ。

脂質研究室：齋藤康講師の指導のもと，細胞生物学的手法に基づく動脈硬化症の成因の解明や高脂血症の解析が行われた。培養平滑筋細胞を用いた増殖因子の同定，LDL受容体，リポ蛋白リパーゼ（LPL），コレステリルエステル転送タンパク（CETP），レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（CETP），アポC IIなどの欠損病態を遺伝子レベルで解析し，その成果を治療に応用した。齋藤講師が山形大学臨床検査講座教授に就任され，森崎講師が研究を指揮することとなった。

血液研究室：創生期といえる時期であり，浅井隆善講師，王伯銘助手らの指導のもと，1986年に同種骨髄移植の第1例が行われ，以降飛躍的に症例数が増加した。1991年には末梢血幹細胞移植も行われ，移植施設としての第一歩を踏み出したことになる。1993年には骨髄バンクを介した非血縁者間同種骨髄移植の第1例が施行され，全国的な移植施設としての基礎が築かれた。

消化器研究室：笠貫順二助手の指導のもと，消化

第2章 医学研究院・医学部，附属病院の歩み

管を中心とした研究・診療体制が確立された。臨床面では内視鏡診断学の確立と治療への応用が展開された。研究面では実験潰瘍モデルの作成に加えて末梢血単核球によるサイトカイン産生能の異常を報告し，その後のメインテーマとなる炎症性腸疾患の病態解析がスタートした。

齋藤康教授時代



齋藤康教授

平成6年7月に吉田教授が退官し，都立駒込病院へ病院長に就任されたことに伴い，平成7年5月に山形大学より齋藤康教授が就任された。従来の6グループに加えて新たに分子老化グループが森聖二郎講師を中心に創設された。スタッフミーティングの拡充，研究室・医局・臨床研究室の改装と改築，積極的な人材登用，関連病院の見直し，研究システムの充実，インターネットの導入など，臨床・教育・研究それぞれの分野において，様々な改革が実施された。

臨床面では，朝回診の導入，チャートラウンド方式の創設，CCの更なる充実，マンツーマン方式による研修医の教育充実，第二内科セミナー，例会の前日に開催される講演会「内科診療の進歩」の創設などが行われた。教育面では，臨床実習を最重要視し，その評価システムを現代に即したものとした。

臨床面では，朝回診の導入，チャートラウンド方式の創設，CCの更なる充実，マンツーマン方式による研修医の教育充実，第二内科セミナー，例会の前日に開催される講演会「内科診療の進歩」の創設などが行われた。教育面では，臨床実習を最重要視し，その評価システムを現代に即したものとした。

研究では，月1回のリサーチミーティング・年2回の大学院・研究生セミナーの開始など，専門性の異なるグループ間の研究交流を促進し，より早くより多くの情報を基盤として質的に発展している。齋藤教授時代の各研究室の展開を以下に紹介する。

免疫アレルギー研究室では，アレルギー性好酸球性炎症の制御機構，TGF- β の細胞内シグナル伝達機構の解析，NKT細胞の解析などアレルギー分野の研究や皮膚筋炎・多発性筋炎の間質性肺炎など膠原病の難治性病態の解析と治療が行われた。岩本助教教授が旭中央病院アレルギーセンター長に転出したことに伴い，中川典明講師が研究室長となり，その後中川講師の東京女子医科大学八千代医療センター准教授への異動を機に，渡辺紀彦講師が研究室を率いることとなった。

内分泌研究室は，田村泰助教授が東海大学客員教授に就任されたのち，平井愛山講師（現千葉県立東

金病院院長）が，そして平成10年からは龍野一郎准教授がリーダーとなり，精力的に研究を行ってきた。臨床面では内分泌腺の発癌機構の分子生物学的な解析，甲状腺微小癌の診断・治療，骨代謝，甲状腺機能などの分野で先進的な医療を行い，研究面では細胞増殖における細胞周期制御と脂質代謝，神経ペプチドPACAPとその受容体ファミリー，神経細胞死における細胞周期制御因子の役割，脳血管と神経細胞の相互制御など新たな学問の構築を目指した。

糖尿病研究室では，牧野英一准教授が愛媛大学臨床検査医学教授に就任されたのち，金塚東講師，次いで橋本尚武講師らの指導のもと，糖尿病の病因遺伝子の検索では，グルコキナーゼ，IRS-1，糖輸送担体ヘキソキナーゼ，ホルモン感受性リパーゼ，CD38，Hepatocyte nuclear factor (HNF) 等の遺伝子検索を行った。また増殖因子の情報伝達においてTyrosine Phosphataseの観点からの研究や膵beta細胞に関するApoptosisをテーマに研究を展開した。また，インスリン受容体変異マウスの解析や低酸素下の網膜血管内皮細胞におけるAQP1の役割に関する研究が進行中である。橋本尚武講師が東京女子医科大学八千代医療センター教授に就任されると，八木一夫講師，次いで櫻井健一助教が研究室長となった。

脂質研究室では，森崎信尋講師，次いで武城英明講師の指導のもと，臨床および研究をさらに発展させた。高脂血症のプロジェクトとして安房地区での家族性高コレステロール血症の遺伝子変異部位別の解析や家族性複合型高脂血症の解析を行い，後者の成因としてのLPLの重要性を突き止め，また肥満症の研究としては内臓型肥満が食後高脂血症を増悪させる事実を明らかにした。またLDL receptorファミリーに属する新たな受容体(LR11)の同定とそのクローニングに成功し，動脈硬化症の新しいマーカーとしての意義を確立した。さらに，皮下より採取した前脂肪細胞に外来の遺伝子を導入し，再び皮下に移植して分泌蛋白の補充を行う新規細胞治療法の開発に取り組んだ。

分子老化研究室は平成7年8月に森聖二郎講師を長として新設され，横手幸太郎講師がこれを引き継いだ。細胞機能の本質的要素である分化・増殖・遊走・形質変換の分子機構の解明と加齢医学への応用を目指して研究を展開した。受容体チロシンキナーゼのリガンド依存性ポリユビキチン化の分子メカニズムの解明，血小板由来増殖因子(PDGF)受容体の新しい細胞内シグナル伝達因子の同定，PDGFおよびTGF- β シグナル伝達経路の解明と動脈硬化に

おける機能, 糖尿病性大血管障害の発生機序の解明を主たるテーマとした。臨床面では, 老年者の内分泌代謝疾患に加え, 代表的な遺伝性早老症であるウェルナー症候群の診療と研究を実践している。

血液研究室では, 造血器悪性疾患の根治療法として唯一の治療である造血幹細胞移植に重点を置き, 西村美樹講師, 次いで中世古知昭講師らの指導のもと, より一層の発展を続けた。国内有数の同種幹細胞移植実施施設へと成長したほか, 国際骨髓バンクの認定施設となり, 海外協力にも努めている。また, 高度先進医療として移植後再発の難治例に対するドナーリンパ球輸注療法, 同種末梢血幹細胞移植療法, POEMS症候群に対する自家末梢血幹細胞移植も行われ, 症例を重ねて良好な成績を得ている。さらに造血器悪性腫瘍の発症における分子メカニズムの解明に取り組み, 急性白血病の原因となる遺伝子異常を新たに同定し, その機序の解明を行っている。

消化器研究室では鈴木康夫講師を中心に, 研究面では, 消化管上皮細胞の発生・増殖・分化の制御機構を明らかにすると共に, それらが *Helicobacter pylori* (HP), dietary fiberなどの食餌因子, 免疫担当細胞などといった腸管上皮を取り囲む細胞外因子といかに影響しあい消化管疾患の病因病態を形成しているかの解明を中心に行った。癌化機構, HP感染により生じる病態, dietary fiberによる抗炎症作用, 消化管発生分化機構, 輸送能や粘膜透過性などの腸管機能の解明などを行った。臨床面では, 炎症性腸疾患への免疫抑制剤投与や白血球除去療法などの先進的治療法を他施設に先駆け導入している。鈴木講師の東邦大学佐倉病院教授就任に伴い, 勝野達郎助教が研究室を率いることとなった。

平成10年11月には, 内科学第二講座開講100周年記念式典が幕張メッセにて盛大に行われ, 多田富雄先生, 黒川清先生による記念講演が実施された。



内科学第二講座開講100周年記念講演会
(平成10年11月21日)より。壇上は多田富雄先生

平成13年(2001年)4月, 本学の大学院大学化に伴い, 内科学第二講座は細胞治療学講座へと名称を

変更した。この際, 臨床遺伝子応用医学講座が併設され, 武城英明講師が同講座の研究教授に就任した。また同年10月には, 治療探索研究(興和)寄付講座が新設され(～平成19年9月), 前脂肪細胞の移植による酵素補充療法など, 新規治療法の開発に貢献した。同寄付講座およびいくつかの研究室は, 亥鼻キャンパスに新築された医薬総合研究棟の7階に研究スペースを使用することができるようになり, 共焦点レーザー顕微鏡をはじめとする最新の研究機器を用い, 良好な研究環境の中, 活動を展開している。

平成16年(2004年)4月, 附属病院において診療科再編が実施され, 旧来第二内科として行ってきた診療は, アレルギー・膠原病内科, 糖尿病・代謝・内分泌内科, 血液内科, 消化器内科として, それぞれの研究室メンバーが実践することになった。そして平成17年(2005年)5月には, 齋藤教授が附属病院院長ならびに千葉大学副学長に就任された。齋藤教授は, 講座における研究・診療・教育に関する指導を継続するとともに, 病院長として卓越した指導力を発揮され, 医師, コメディカル, 事務職員の職域を超えた連携を図り, 大学病院の新しい姿を示した。

平成20年(2008年)3月に齋藤教授が退官し, そのまま千葉大学長に就任された。同年5月には附属病院に新病棟(ひがし棟)が開院し, 旧第二内科系診療科は, 長年活動の場であった旧病棟(現にし棟)10階から, 新病棟9階にアレルギー・膠原病内科, 同7階血液内科, 同6階に消化器内科, そして同3階に糖尿病・代謝・内分泌内科がそれぞれ移動し, 入院患者の診療にあたることとなった。

なお, 前述した研究室長経験者以外にも, 数多くの第二内科OBが齋藤教授の在任中に千葉大学の内外で教授に就任された。稲寺秀邦富山大学公衆衛生学教授, 大澤春彦分子遺伝制御内科学教授, 河野幹彦自治医科大学大宮医療センター総合医学教授, 神崎哲人千葉科学大学薬学部教授, 小林淳二金沢大学生生活習慣病講座教授, 白井厚治東邦大学佐倉病院主任教授, 住田孝之筑波大学医学専門学群内科学教授, 高林克日己千葉大学企画情報部教授, 中尾篤人山梨大学免疫学教授, 中島裕史千葉大学遺伝子制御学教授, 浜崎智人富山医科薬科大学和漢薬研究部門教授, 藤原葉子お茶の水女子大学教授, 松本太郎日本大学細胞再生・移植医学教授, 三木隆司千葉大学自律機能生理学教授, 羅智靖日本大学分子細胞免疫・アレルギー学教授(以上, 五十音順)などであり, 特筆すべきこととしてここに記しておきたい。

現 在



横手幸太郎教授

平成21年（2009年）5月，横手幸太郎が細胞治療学講座の教授に就任した。第二内科初代井上善治郎教授より数えて第十代目の教授となる。前教授時代に引き続き，免疫アレルギー研究室は渡辺紀彦講師，内分泌研究室は龍野一郎准教授，脂質代謝研究室は武城英明臨床

遺伝子応用医学教授，糖尿病研究室は櫻井健一助教，血液研究室は中世古知昭講師，消化器研究室は勝野達郎助教がそれぞれ長として指導にあたり，研究・診療・教育のさらなる発展に努めている。新しいメンバーとしては，分子老化研究室の長としてスウェーデン・カロリンスカ研究所で assistant professor を務めていた竹本稔助教を迎え，これまでの研究内容に加えて，腎糸球体足細胞の傷害を基盤とした podocytopathy の概念に基づく糖尿病性腎症の病態解明に取り組んでいる。また，藤本昌紀助教が

褐色脂肪細胞のエネルギー代謝制御に基づく新しい肥満治療の開発を目指している。内分泌研究室では，田中知明助教がプロテオミクス的手法に基づき，がん抑制因子p53の新規結合蛋白の同定と機能解析を展開している。さらに，血液研究室では，武内正博助教が遺伝子の融合に基づく造血器腫瘍の発症メカニズム解明に，また大和田千桂子助教が新しい白血病分子マーカーの開発の研究と，同種造血幹細胞移植における臨床研究に取り組んでいる。

おわりに

平成22年（2010年）4月からは，講座名を細胞治療内科学へと改称する。人類に貢献できる世界水準の研究推進を第一の目標とし，同時に“スペシャリストである前にジェネラリストであれ”という旧第二内科の診療と教育の伝統を継承，全身を診ることのできる専門医の育成に力を注ぎたい。それは，診療科再編や臓器別診療が進む中，改めて，これからの日本社会に求められる重要な医師像の一つと確信するからである。

（よこて こうたろう）



平成21年度第二内科同門会総会より