

アレルギー・膠原病内科

渡邊 紀彦

——伝統を引き継ぎ未来へ——

アレルギー・膠原病内科の起源は昭和46年に着任した熊谷朗教授（第七代 第二内科教授）による第二内科免疫アレルギー研究室の創設に遡る。そして昭和47年，岡林篤教授の主催する病理学教室よりジョンズ・ホプキンス大学（石坂公成研究室）に留学中であった富岡玖夫がグループ長に就任し，免疫アレルギー研究室が産声をあげた。当時のグループメンバーは野崎忠信，板谷喬起，鳥居敏明ら6名で，研究室の立ち上げを進めながら，従来の経験的アレルギー学から脱皮した，基礎免疫学に基づく臨床免疫学を千葉大学医学部に根付かせた。

富岡の指導の下，免疫アレルギー研究室は，まず成人気管支喘息を対象としたアレルギー外来を開設し，程なく外来登録患者数は1000名に達した。そして関連病院および千葉県内の実地医家と連携し，喘息患者が県内何処でも最先端の治療をうけられる体制の確立を目指した。さらに，昭和50年代初頭には，吉田象二，岩本逸夫，末石眞，金井英夫，高林克日己，縄田泰史，柳沢孝夫，鏡味勝ら，後年には小池隆夫の参加によりグループはますます発展した。膠原病外来も開始され，難病とされている膠原病症例を多数集積し，診断法／治療法の改善に大きく貢献した。この頃行われた臨床研究の成果は，現在に通じる，アレルギー・膠原病治療の“スタンダード”に形を残すものも少なくない。

当時の研究テーマとしては，気管支喘息，膠原病患者より学んだ現象や問題点に則り，第一に「I型アレルギー反応の機序とその制御」を基本テーマとして，動物およびヒトの生体材料を利用して研究が進められた。第二には「膠原病の細胞免疫学的研究」を基本テーマとして膠原病および類縁疾患の治療法の開発を目指す研究が行われた。

昭和58年に熊谷教授が富山医科薬科大学副学長に転出した後，昭和59年に吉田尚教授が就任した。吉田教授のもとで，免疫アレルギー研究室は，発展を続け，多くの基礎研究／臨床研究が行われた。富岡は平成3年に東邦大学佐倉病院内科主任教授に就任し，免疫アレルギー研究室は小池が引き継いだ。小

池は平成4年に北海道大学医学部内科学第二講座教授に就任した。この後，免疫アレルギー研究室は岩本が引き継いだ。この頃のグループメンバーは，15名前後で，外来や病棟での診療体制も軌道に乗り，千葉県内の随一のアレルギー・膠原病の診療拠点としての地位を確立した。研究面では岩本らによるアレルギー性好酸球性炎症のT細胞による制御機構や好酸球活性化機構の解析，末石，杉山隆夫，松村竜太郎らによるループス腎炎の免疫病理学的解析などが行われた。また高林，縄田らにより中枢神経ループス等の膠原病の難治性病態を中心とした臨床研究も活発に行われた。（集合写真1）



集合写真1

平成7年（1995）年，齋藤康教授が第二内科教授に就任した。1990年代は分子生物学や遺伝子ノックアウトマウスなどを利用した研究が最盛期を迎え，抗体や抗原レセプターの多様性やMHC拘束性，抗原レセプターのシグナル伝達など古典的免疫学で観察された現象が分子レベルで解明された。免疫アレルギー研究室においても，最先端の免疫学を基盤にアレルギー疾患および膠原病・自己免疫疾患の発症機序・病態を解明するスタンスが鮮明となった。住田孝之（ケルン大学），倉沢和宏（NIH），中川典明（マクマスター大），中島裕史（NIH），中尾篤人（ウプサラ大）らが次々と留学先より帰国し，最先端の知識や研究手法を導入すると同時に，新たな研究プロジェクトを立ち上げ，グループのメンバーは，20名前後となった。この頃の研究成果としては，気管支喘息の本態であるアレルギー性好酸球性炎症におけるIL-5の役割を明らかにしたこと，各種膠原病患者におけるT細胞レセプター配列の解析をもとに膠原病発症モデルを提唱したことなどが挙

第2章 医学研究院・医学部、附属病院の歩み

げられる。その他にもアレルギー性好酸球性炎症の抑制機構、TGF- β の細胞内シグナル伝達機構、アレルギー・自己免疫疾患におけるNKT細胞の役割、成熟T細胞分化におけるFasを介するアポトーシスの役割、強皮症におけるIL-17の役割などをテーマに研究が行われた。臨床面では全身性エリテマトーデスの中枢神経病変、皮膚筋炎／多発筋炎に合併する間質性肺炎などの難治性病態の治療と病態の解析が行われた。これらの研究業績により住田は平成10年筑波大学臨床医学系教授に就任し、中尾は平成15年山梨大学医学部免疫学の教授に就任した。

平成16年4月から国立千葉大学は国立大学法人千葉大学となり、また臓器別診療科再編に伴い、附属病院第二内科はアレルギー・膠原病内科、糖尿病・代謝・内分泌内科、血液内科、消化器内科に再編成された。第二内科免疫アレルギー研究室は、アレルギー・膠原病内科を担当することとなった。平成17年4月、14年間に亘りグループ長を勤めた岩本は国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンターセンター長に就任し、後任には中川があたった。同年4月に中島が本学医学部遺伝子制御学の教授に就任した。また中川は平成18年に東京女子医科大学八千代医療センターリウマチ膠原病内科准教授に就任し、後任には渡邊紀彦があたった。このようにこの時期からアレルギー・膠原病内科の内外でさらなる発展が始まった。

平成17年以降は、基礎研究は、遺伝子制御学と共同で行う体制が構築された。具体的には、1) ヘルパーT細胞分化における転写因子の役割に関する研究、2) 新規抑制性副刺激分子BTLAの自己免疫疾患における役割に関する研究、3) アレルギー性気道炎症におけるTh17細胞の役割に関する研究、4) 制御性T細胞の分化誘導法の開発とその治療応用研究、5) IL-21産生制御機構に関する研究、6) 免疫系細胞におけるNF- κ Bシグナルの役割に関する研究、7) 関節リウマチにおける生物学的製剤の作用メカニズムに関する研究、8) 自然免疫系細胞のIL-17産生機構に関する研究が行われている。臨床研究としては、1) 関節リウマチに対する生物学的製剤の有効性の予測法の確立と関節超音波による効果判定、2) 皮膚筋炎／多発性筋炎に対する免疫抑制薬併用療法の有用性の検討、3) 血管炎症候群の病態の解明と疾患特異的マーカーの同定、4) 生物学的製剤の骨粗鬆症に対する予防効果の検

討が行われている。最先端の免疫学をベースに疾患や病態を解析し、未知のメカニズムを解明し、疾病の治療に向けた知見を得るという研究スタイルは、先達の伝統を現在もなお受け継いでいる。(集合写真2)



集合写真2

平成20年には新病棟が開院し、9階にて新たな入院診療体制がスタートした。さらに平成21年10月には、附属病院内科部門の再編の流れを受け、中島がアレルギー・膠原病内科の科長を兼務することになり、アレルギー・膠原病内科と遺伝子制御学との連携体制のさらなる強化が図られた。免疫発生学の中山俊憲教授を中心に取得したグローバルCOEプログラム(中島が事業推進担当者、渡邊が事業推進協力者として参加)のサポートにより、若手研究者の育成環境も整備され、現在、遺伝子制御学所属のメンバーとあわせ、約25名がグループに所属し、活発に研究／診療を行っている。(集合写真3)



集合写真3

近年の分子生物学の進歩により、難治性免疫疾患の分子レベルでの病態解明が進みつつある。しかし同時に単独の分子では、複雑なヒトのアレルギー疾患や自己免疫疾患を説明できないという限界も認識されつつある。今後は「分子」「動物モデル」の基礎免疫学から「ヒト」「疾病」への応用の更なる進展が期待される。当科では優れた伝統と歴史を未来に継承し、臨床免疫学の発展を目指している。

(わたなべ のりひこ)