

ン教授のもとで指導を受けながら患者の診療を直に見ることができたのは大変大きな経験となりました。コーネル大学とその付属病院であるニューヨークプレスビテリアン病院に隣接しているため救急時や全身の検査では各分野の小児専門の医師達の検討のもとで診療にあっておりました。小児科医不足の日本と比べ、この病院にはレジデントも含めれば50人以上の小児科医が在籍しておりうらやましい限りでした。近年、生物学的製剤がリウマチ分野でも応用されるようになりTNF α 阻害薬やIL-6R阻害薬が大きな効果を示し若年性特発性関節リウマチの分野でも大きく貢献しており、多くの症例でTNF α 阻害薬を使用しその効果を実感しました。また、難治性全身性エリテマトーデスでは抗CD20抗体を使用しておりました。日本でも本製剤を成人例では使用されております。この抗CD20抗体とサイクロフォスファミドとの併用療法が難治性のSLEには効果的でありました。これらの生物学的製剤はこれまで不治の病とされていたリウマチ性疾患をCareからCureへと導くものとして大いに期待されています。これまでのステロイドや免疫抑制剤を中心とする治療から生物学的製剤へ移行するダイナミックな時代であります。しかし、どの薬剤を使用するにせよその副作用は大きな問題であり、小児ではさらに重要な課題となっております。

臨床研究では免疫不全症に伴う小児リウマチ性疾患の関わりについて、血液マーカーにおける臨床検討などについて行っておりました。特に小児期では稀な全身性強皮症における血清マーカーの抗トポイソメラーゼI抗体、抗セントロメア抗体との臨床経過における研究は2010年の国際免疫学会で報告しました。

おわりに

最後に私事ではありますが、一年間ニューヨークに留学して最も印象に残ったことの一つは妻の出産のことです。リサーチフェローとして留学したので個人で健康保険に加入しました。現地の医療についても詳しいことが分からなかったので産科医を探すことから始まりました。保険の種類によって受診できる医師が分かれており仕事だけでなくプライベートでもアメリカの医療というものを体験できたことは本当に良かったです。出産したレノックスヒル病院は年間の分娩数が4,000件を超え、この数は日本の医療機関の平均分娩数をはるかに超えるものでし

た。これは分娩に認められる入院期間が48時間と短く、こうした点もアメリカと日本の医療事情の差の表れかと思いました。現地でも出産を無事に迎えられたことは家族の中で大きな喜びでした。

最後になりましたが、ヒポクラテス基金を通じてご援助いただきました同窓の諸先生方、留学の機会を与えて下さいました星加明德主任教授、小児科医局の先生方に深謝いたします。

R2 矢那瀬紀子（免疫学講座）

【留学先】

シンシナティ大学 医学部 免疫学研究室

【留学期間】 赴任日 平成20年4月1日

帰国日 平成22年3月28日

【研究テーマ】

「気道過敏症の発症における平滑筋のIL-4受容体の役割」

喘息などのアレルギー症は罹患率が近年上昇し、抜本的な治療方法の確立が急務の課題となっている。喘息ではインターロイキン4 (IL-4) およびIL-13などのサイトカインの産生が増加しており、気道過敏症を含む喘息発症に関連している。喘息発症で気管支平滑筋の関与が示唆されているが、まだ明確に実証されていない。そこで、われわれは、IL-4受容体欠損マウス (IL-4R KO)、平滑筋のみIL-4Rを発現させたマウス (SMP8-IL-4R α /IL-4R α ^{-/-})、および平滑筋のみIL-4R発現を欠如させたマウス (SMP8-Cre^{-/-}/IL-4R α ^{Flox/-}) を作製し、喘息発症のメカニズムを解析した。IL-13あるいはハウスダストの吸引により、これらのマウスに喘息性アレルギーを発症させ、気道抵抗解析法および呼吸機能検査法で解析した。この結果、野生型のコントロール群では、気道抵抗解析、呼吸機能解析からIL-13刺激により気道過敏症の発症が認められた。この条件下で、IL-4R KOでは気道過敏症は発症しないが、平滑筋のみIL-4Rを発現させたマウスではコントロール群と同様の過敏症を示し、平滑筋のIL-4Rが重要な働きをしていることが明らかになった。

またマウスモデルでの喘息の発症により発現が上昇する遺伝子について、IL-4R KOマウス、SMP8-IL-4R α /IL-4R α ^{-/-}マウス、SMP8-Cre^{-/-}/IL-4R α ^{Flox/-}マウスの喘息発症モデルの肺組織から抽出したRNAでReal time PCRにて解析した。その結果、

Egln3、Versican、Myocardin、Rab39b、Timp1 の 5 つの遺伝子の発現は IL-13 刺激により、平滑筋のみ IL-4R を発現させたマウスでは正常コントロール群と同様に発現上昇し、IL-4R KO では増加しないことが明らかになった。これらの 5 つの遺伝子の発現増大に、平滑筋の IL-4R が関与していると考えられる。以上のことから、平滑筋でのこれらの遺伝子の発現増大が気道過敏症の発症に関連していることが示唆された。

以上の研究成果は気道過敏症の機序の解明、アレルギー抑制薬の開発に繋がるものとして期待できる。

最後に、留学の機会を与えてくださった、東京医大の皆様改めて感謝の辞を申し上げます。

R3 村松 大弐 (眼科学講座)

【留学先】

Johns Hopkins University, Wilmer Eye Institute, Baltimore、メリーランド州、USA

【留学期間】 赴任日：平成 20 年 1 月 7 日

帰国日：平成 22 年 3 月 31 日

【研究テーマ】

「ニューロトロフィン遺伝子治療による、網膜色素変性モデルでの視細胞死抑制」

現在、未来の治療法として注目をされているものの 1 つに遺伝子治療があげられる。これは長期間にわたって、治療促進因子のある内因性タンパク質を生体の内部で発現させて疾病をコントロールすることを目的としており、ある種の疾患に対してはすでに臨床トライアルも進行中である。

眼科領域において、視細胞タンパク質の遺伝子発現異常のため確定した治療方法もなく失明に至る遺伝性眼疾患の代表格に網膜色素変性 (RP) が挙げられる。

今回の留学では、神経栄養因子である brain-derived neurotrophic factor (BDNF) や glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) をアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) に組み込み、RP モデルである遺伝子改変マウス (rd10 mice) や遺伝子改変ラット (RCS rats、S334ter-4 rats) を対象に視細胞死抑制のための遺伝子治療の研究を行った。

まず AAV-Gdnf と AAV-BDNF、そしてコントロールとして AAV-GFP を網膜下腔に投与し、GFP の発現細胞を蛍光顕微鏡の使用で確認することにより遺伝子導入を調べた。さらに治療群での BDNF、GDNF RNA の発現を real-time PCR 装置を使用して調べた。

その後、BDNF や GDNF を RP モデルの網膜下腔に投与して、視細胞死の抑制研究を行った。各週齢の RP モデル動物において、治療群では非治療群に比して有意に網膜変性を抑制することを網膜電図の利用で電気生理学的に確認した。またローダミンを用いた免疫染色で視細胞の数を計測し、さらに網膜外顆粒層の厚みを計測する組織学的アプローチも行い、解剖学的にも有意に視細胞死を抑制していたことを示した。

上記の実験結果の一部は 2010 年 5 月にフロリダで行われた世界最大クラスの眼科学会 ARVO meeting にて発表した。今後は BDNF、GDNF の 2 つのニューロトロフィンのコンビネーション治療実験を考慮している。