



## Episode 20

# 巨赤芽球に魅せられて 悪性貧血から MDS へ

本コーナーのタイトル「Be Ambitious!」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて、長年に渡り、血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。



医仁会武田総合病院顧問、血液病センター  
吉田 弥太郎

## はじめに



私は ambition とはほど遠い平凡な男である。特別な才能もないし、機転や融通とはおよそ無縁。ただただ几帳面なだけである。強いていえば、置かれた場面でコツコツながら集中できる性格を持ち合わせている。その分、手抜きできず、どちらかといえば苦勞性だが、今日にいたるもなお血液学を学ぶ日常に満足している。

## なぜ血液学を志したか



将来は全身を系統的に診る内科と決めていた。インターン時代は手術室で助手を務めることは決して嫌ではなかったが、もともと手先に自信がなかった。

京大学生時代の脇坂教授の臨床講義で、ダイナミックな血液学に興味をそそられた。教授は英国留学から帰られたばかりで、放射性同位元素が診断や研究に使われ始める初期であった。 $^{59}\text{Fe}$ を使う鉄代謝などはまだ内科各論では教わっていなかったし、多分教科書にも記載されてなかっただろう。放射性同位元素で標識した赤血球を体内に輸注し、その運命を体外からトレースすることで、たとえば赤血球の産生から崩壊までの回転を知ることができる。尤も最近はいソトープを体内に入れることは極力避けられるので、このような鉄代謝はほとんど使われなくなった。

## 巨赤芽球性貧血との関わり



最初の研究テーマは巨赤芽球の細胞回転論であった。脇坂教授の第 61 回内科学会の宿題講演のテーマが当時の京大第一内科教室の得意な巨赤芽球性貧血であり、私たち新入りの院生が一斉に関連する実験に従事することになった。私は巨赤芽球の DNA 量の定量を介しての細胞回転を研究することになった。

血液医で悪性貧血の骨髓細胞を鏡検した方ならば、巨赤芽球の美しさに感動されたに違いない。大型の核の中に微細な砂利をびっしりと敷き詰めたように、見事に細粒状になった核のクロマチンは悪魔的にすら見える。残念なことに、悪性貧血などの代謝性巨赤芽球性貧血は日本では稀であり、大球性貧血が疑われる症例では、骨髓サンプルを貰いによく近隣の病院へ行き、迷惑がられたことも再三あったようだ。

症例不足を解消すべく、当時はモルモットをビタミン B12 と

葉酸の欠乏食で飼育し、人工的に B12 欠乏症を惹起する試みも院生仲間たちとやったが、貧血になる頃には死亡したりして、この動物実験は苦勞の割には成果が少なかった。

顕微分光測定法での赤芽球の DNA 含量だけでは満足できず、一計を案じて、予め骨髓細胞に<sup>3</sup>H-thymidine を添加し短時間培養した後に、同一細胞で顕微分光測定法での DNA 含量と<sup>3</sup>H-thymidine 標識の有無を autoradiography で評価する方法を開発した。この方法で DNA 合成期にありながら<sup>3</sup>H-thymidine で標識されない細胞 (DNA 合成の休止状態ともいえる細胞) の存在、が悪性貧血の巨赤芽球の特徴であることを証明できた。RNA や蛋白の合成には低下はないので、DNA 合成の休止 (延長) が巨赤芽球の形態発生に繋がっていると考えられた。ビタミン B12 の少量 (確か 10 $\mu$ g) の投与 24 時間後には、巨赤芽球の消失とともにこのような細胞は消失する。B12 の 1 日必要量を僅かに上回る程度の投与で、DNA 合成の休止状態の細胞は消失したのには興奮を覚えた。私の血液学会の発表では、毎回のよう愛知がんセンター (当時) の太田和夫先生から鋭い質疑を受けたことを思い出す。

この研究は昭和 41 年度血液学会の宿題講演 (内野教授) でも取り上げられ、また Blood 誌に原著論文として掲載された。同じ号の Blood で類似の論文が私のほかに 2 編も出たのには少なからず驚いた。ただしビタミン B12 少量投与での迅速な変化は私たちの論文だけであった。

## 骨髓リンパ球研究



大学院在学中に JM Yoffey の Bone Marrow Reaction という本を読み、骨髓が低酸素、出血、感染などに際して 1 つのシステムとして働くことを学んだ。これぞ動的血液学だと感銘を受けた。留学先も Yoffey の高弟の DG Osmond の研究室 (McGill 大) に決めた。Osmond 研は主に骨髓リンパ球の細胞回転で有名であった。Autoradiography 開発で名高い CP Leblond が教室主宰者で、細胞生物学では先駆的教室であった。3 台もの電子顕微鏡、autoradiography unit, medical photographer, medical illustrator などが教室内に配置され、日本とはインフラの面で正しく雲泥の差を実感した。

骨髓リンパ球の産生、細胞回転、機能などの研究はとても興味があり、丁度免疫学も T, B 細胞二元論が開始された頃であり、毎日が刺激に溢れていた。1968 年から 3 年間の留学で 6 編の論文 (1 本は帰国後に執筆) ができた。

## リンパ球研究から造血障害に



母校に戻り、内野先生が班長をされていた厚生省特発性造血障害調査研究班 (当時) で、再生不良性貧血の免疫発生機序と免疫抑制療法の研究に従事するようになった。McGill 大留学中にリンパ球の産生や機能の研究に従事したことが、造血障害とりわけ再生不良性貧血の免疫発生 (自己反応性 T 細胞) の病因論の研究に違和感なしに従事できた。しかも類似の免疫機序が低リスク MDS でも想定されるようになった今日、なにやら因縁めいてくる。

## MDS 研究こと始め



日本で myelodysplastic syndrome (MDS) に相当する病態研究は、第 20 回臨床血液学会の円卓討議会 “Hemopoietic Dysplasia” (HPD) をもって嚆矢とする。当時はまだ MDS の名称は生まれていなかった。なかでも、広島大原医研 (当時) の鎌田七男先生が MDS で知られているような血球異形成像や臨床病像の大半をすでに報告された。

やがて、前白血病 (HPD) についての厚生省班研究 (1981 年) に次いで、厚生省造血障害班の研究対象として不応性貧血が取り上げられるようになった。これは 1983 年のことで、FAB グループの MDS 提案に遅れること僅か 1 年であったが、厚生省研究班で MDS を研究対象に決めた背景には、前川 (群馬大) 班長と前班長の内野両先生のご意向があったと思っている。研究班では不応性貧血の名称で過去の症例の再検討からスタートした。幸い HPD の概念が普及し始めていたので、全国規模の様々なデータを集積することができた。名称も国際的な MDS に次第に収束されてゆき、日本の班研究はアジアから発信する多施設研究として広く注目されるようになって行く。やがて他国でも nation-wide な多施設共同研究が相次いで生まれるが、日本の班研究はある意味では先鞭をきいたと自負している。

当時の研究で苦心したことの一つは、診断基準に無効造血をどのような形で取り入れるかであった。形態異常についてのコンセンサスは得られたが、無効造血は赤血球系の鉄代謝以外には評価が容易でなく、過形成骨髓と血球減少 (貧血) があれば、末梢での血球崩壊がなく、かつ明らかな形態異常があれば MDS の無効造血と判断することとなった (前川班長)。一種の妥協策でもあったが、臨床的にはこれ以上のものは今日にいたるも生まれて

いない。

ともあれ、これらの基準を用いて全国規模の班研究で、患者数、予後、リスク因子などの調査を逐次行った。レトロスペクティブな研究によって日本のMDSの予後を病型別に明らかにするとともに、2大死因となる白血病化と骨髄不全死とはリスク因子でも時系列でも異なること、一部には骨髄低形成症例が存在すること、などを明らかにできた。また感染症の実態、長期生存例、病型移行、治療法などについても相次いで多施設共同研究を実施した。

## MDSの巨赤芽球



さて、MDSの貧血もしばしば巨赤芽球貧血の形をとるが、ビタミン欠乏性貧血と違って治療抵抗性である。巨赤芽球は多くのMDS例で、赤芽球異形成の代表格といえる。ただし、悪性貧血では全ての赤芽球が巨赤芽球であるが、MDSでは赤芽球の一部のみに巨赤芽球性形態変化が見られる。治療抵抗性であるばかりか、むしろ、アルキル化剤や抗腫瘍剤は投与後に巨赤芽球性形態変化を来す。いわゆる治療誘発性MDSである。MDSそのものに有効な治療法はないこともあるが、同じような巨赤芽球の形態を持ちながら、MDSと悪性貧血では病態が異なり、片や代謝性(ビタミンB12欠乏)、片や腫瘍性(クローン性)である。そしてMDSではB12欠乏のようなDNA合成障害は確認されていないが、治療誘発性MDSの存在は少なくともDNA合成障害が介在していることを間接的に示唆する。原発性MDSでの巨赤芽球についてDNA合成障害を証明する細胞レベルでの実験データはない。また、どうして一部の赤芽球だけに形態変化が高度に出るのかは不明である。

## 赤芽球性腫瘍



巨赤芽球が腫瘍性に増殖する病態にはDi Guglielmo症候群がある。白血病性の芽球も見られ、その一部は巨赤芽球との形態的鑑別が困難なものもある。経過中に早晩は白血病性芽球が増殖してしまう。それが赤白血病(AML M6)である。化学療法不応性のものがほとんどであるが、稀な寛解後あるいは再発後の赤芽球の形態はあまり記載がない。少数例での私見では、化学療法での寛解時には少なくとも治療前のような巨赤芽球は見られなかった。再発は骨髄性白血病に変わっているので、当然ながら赤芽球の形態変化はないのであろう。

赤血球性腫瘍は白血病化する前のDi Guglielmo症候群(赤血

病)に典型的に見られるが、赤芽球過形成例MDSでの巨赤芽球性貧血も赤血球系のみ腫瘍(赤芽球腫瘍)と考えることはできない。代表的なのは、鉄芽球性貧血で白血球系/血小板系が数的にも形態的にも変化のないケースである。

赤芽球系腫瘍ではなぜ巨赤芽球が増殖するのであろうか? AMLで最も未分化の骨髄芽球が増殖することく、巨赤芽球は赤芽球の未分化な形なのであろうか? 確かに前赤芽球は巨赤芽球に近い大型細胞ではある。また胎児肝などの胎生期造血で巨赤芽球が出現することは知られている。しかし幼若赤芽球が増える病態や赤芽球系の左方推移を示す病態、たとえば溶血性貧血などでも相対的に前赤芽球は増えるが、それらは巨赤芽球とは呼ばないし、一般的に前赤芽球と巨赤芽球とは形態的に別個である。

強調しておきたいことは、貧血のみのMDSはむしろ少数で、大部分のMDSは2~3血球減少を呈することである。そして、白血球系、巨核球/血小板系にも多彩な形態変化がある、それらは、B12欠乏の代謝性巨赤芽球性貧血の顆粒球や巨核球の形態変化とは異なる。代謝性巨赤芽球性貧血では顆粒球系細胞にも赤芽球と同じく、特徴的な細胞巨大化や核分葉異常が存在する。好中球核分葉のみに限っても、悪性貧血は核過分葉が、一方MDSではどちらかといえば核低分葉が特徴的である。

悪性貧血などの巨赤芽球は代謝異常の形態的発現であり、ビタミン補充などの代謝異常の改善で速やかに消失するのに対して、赤芽球系腫瘍での巨赤芽球は腫瘍性クローン性異常であり、不可逆性の変化である。しかし、なぜこれほど異なった2つの病態が同じ巨赤芽球を呈するのか、肝腎の疑問は未解決のままである。

## アポトーシス



さて、MDSも悪性貧血も、末梢血球減少に対して、骨髄は過形成である。血液学的に無効造血と表現されるこの矛盾こそはアポトーシスが骨髄内で過剰に存在していることにある。

私たちは、MDS骨髄の半流動培地での培養で、個々の細胞集塊をマッピングし、経時的に集塊内に含まれる細胞数を算定する実験系を考案した。その結果MDSではいったん個々の細胞集塊内の細胞数は増えるものの、正常対照に比べて培養日数とともに生細胞数が有意に減ることを突き止めた。いったんは前駆細胞が増殖を開始するが、コロニー形成へと完了することなく増殖を停止し、変性・死滅する。これは、MDSで従来知られていた特徴(造血コロニー減少とクラスターの増加)とよく一致する。これが私たちの提案した仮説、すなわちMDSの無効造血は骨髄内で過剰にアポトーシスが起きていることを示唆する。当然ながら未

治療悪性貧血でもアポトーシスの過剰発現が知られている。

なお、高リスク MDS やその急性骨髄性白血病化などでは、アポトーシス傾向はむしろ弱くなり、アポトーシス抵抗性の芽球が増生する。この 2 面性がまた MDS 治療を複雑にしている。

## おわりに： 今後の課題と私の希望



巨赤芽球研究に端を発した私の研究生生活は、澎湃として沸き起

こった MDS との出会いで、大きく血液・腫瘍学の方向に舵をきるようになった。思えば、多くの恩師・先輩・共同研究者に恵まれ、刺激の多い研究生生活を送ることができた。

一方、MDS については、世界的に患者数が増え、新規治療法も生まれ、いくらかの進歩が見え始めた。それにもまして分子生物学的研究が盛んに行われるようになった。喜ばしいかぎりであるが、なぜ MDS で巨赤芽球が出現するのかはまだ解明されていない。加えて、MDS は厚労省の研究班が研究対象にして以来、30 数年の歳月が流れたが、いまだに公費負担の血液難病には指定されていない。その日の早からんことを願って稿を終える。