

膠原病新規療法への挑戦と アレルギー拠点の責務を両輪に

膠原病は、発症の機序が判然とせず、根治療法のない疾患が多い。

指定難病の全身性強皮症や皮膚筋炎もそうした疾患であり、金沢大学皮膚科学教室の松下貴史教授は、分野のフロンランナーとして研究に取り組んでいる。

罹患者が多いアレルギー疾患も、金沢大学が石川県の拠点として難しい症例を請け負う。

難治性の疾患に苦しむ人たちを救いたい。その一念が教授たちを突き動かしている。



膠原病は自己免疫が引き起こす、結合組織の病変を主体とする疾患群である。大半は皮膚症状を呈し、その皮膚症状は膠原病の早期診断や重症度の評価に非常に重要とされる。金沢大学附属病院皮膚科では膠原病、特に全身性強皮症と皮膚筋炎の診療に力を入れている。前者は、ほとんどの症例で抗核抗体陽性を示し、皮膚や内臓諸臓器の線維化、血管障害を特徴とする。後者は、皮膚や筋肉に生じた炎症から特有の皮膚症状や筋力低下を来す疾患で、早期介入を逸した場合、重篤な間質性肺炎の合併症を起こすこともある。さらに皮疹から皮膚筋炎が診断され内臓悪性腫瘍が早期に見られることもあるという。同科は、これらの診療に関し国内有数の施設といわれている。

また、膠原病は多臓器に障害が起きることから、同科では循環器内科、呼吸器内科、消化器内科、腎臓内科、リウマチ内科、脳神経内科、小児科、整形外科、リハビリテーション科と

膠原病、アレルギー、
悪性腫瘍を得意分野に

金沢大学医薬保健研究域医学系
皮膚分子病態学(皮膚科学) 教授

松下 貴史

Matsushita Takashi

が中止となった患者が原因検索のために当科を紹介受診されました。原因となった薬剤を特定する検査は経験を要するため専門施設でないと難しい事があります」

こう語る皮膚科学教室の松下貴史教授は、全身性強皮症と皮膚筋炎を専門とする。それらの病態解明のため、B細胞機能、なかでも自己抗体と産生サイトカインに着目している。T細胞は細胞性免疫の、B細胞は液性免疫の主役となるリンパ球だが、B細胞はT細胞のヘルプを受けて抗体を産生するだけの細胞と従来、見なされていた。しかし、近年、B細胞は抗体産生だけでなく、抗原提示、T細胞の活性化や分化の制御、サイトカインの産生など多機能を有する免疫細胞であることがわかってきた。

教授らの研究課題の一つ、膠原病における自己抗体の解析では、抗原と抗体の親和性を利用して抗原を分離する免疫沈降法により、疾患特異自己抗体の検出を20年ほど前から行ってきた。その成果として、悪性腫瘍を合併する皮膚筋炎から新たに抗TIF1-γ抗体を同定し、そ



の検査法は2016年に保険収載となっている。また、抗ARS抗体や抗MDA5抗体などの疾患特異自己抗体によるサブセット分類を行い、皮膚筋炎の診断技術を向上させている。さらに、急速進行性間質性肺炎を高率に合併する抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎において、同抗体価が病勢の指標として有用であることも明らかにしている。

「私たちは、自己抗体の解析を通して実臨床に役立つ研究を数多く行ってきました。たとえば、抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎は、手指などに行える皮疹を単なる手荒れと診て早期介入をしなかった場合、発症6ヵ月後の生存率は約50%と、きわめて重篤化する疾患です。その点、北陸の皮膚科OBの先生方は臨床に長けており、皮膚筋炎をすみやかに診断し、当院へ紹介してくださっています。そのおかげで私たちが関与する地域での生存率は100%です」

B細胞網羅的解析から 全身性強皮症の新薬へ

全身性強皮症の病態にはB細胞が強く関与していることは以前から知られている。たとえば、強皮症モデルマウスを使った実験において、抗CD20抗体やB細胞刺激腫瘍壊死因子(BAFF)阻害薬を発症早期に用いてB細胞除去療法を行ったところ、皮膚硬化を抑制することが示されている。さらに、関節リウマチ患者に対して抗CD20抗体のリツキシマブが予想以上の治療効果を上げたことから、自己免疫疾患におけるB細胞の重要性は一躍注目を集めるようになった。

近年、全身性強皮症患者に対して、B細胞除去療法の効果が証明され本邦でも保険適応となった。その一方、リツキシマブの投与により自己免疫現象を増悪させた症例も報告されている。これらの現象は、B細胞が自己免疫や炎症を促進する、いわば悪玉的な作用と、逆に自己免疫を抑制する善玉的な作用とを併せ持つためと考えられる。

教授らは、この相反する働きをす

連携して診療に当たり、これら指定難病に苦しむ多くの患者を受け入れている。

アレルギー疾患については、令和3年、アレルギー疾患対策基本法に基づき、金沢大学附属病院が石川県アレルギー疾患医療拠点病院に選定されたことで、同科の地域における存在感は一層拡大した。アレルギー疾患対策基本法は「アレルギー疾患を有する者が多数存在すること、アレルギー疾患には急激な症状悪化を繰り返し生じさせるものがあること、アレルギー疾患を有する者のQOLが著しく損なわれる場合が多いことに鑑み、アレルギー疾患対策の一層の充実を図るため」(同法の総則より抜粋)定められたものだ。同科では、原因不明のアナフィラキシーショックや薬疹・薬剤アレルギーを発症した紹介患者の診断・治療を一手に担う。なかでも薬疹は、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬など新規薬剤が増えるにしたがい、その頻度は今後ますます増加することが予測される。

慢性蕁麻疹・アトピー性皮膚炎治療では有用な生物学的製剤が開発さ



れ、アレルギー疾患治療は劇的に進歩しているという。同科でも、重症アトピー性皮膚炎患者に対し、特定のインターロイキンを標的とする生物学的製剤やJAK阻害剤を導入し、入院加療にも対応する。

さらに、悪性黒色腫を始め皮膚悪性腫瘍の診療も同科が担う重要な領域。手術療法・免疫療法・化学療法・放射線療法を組み合わせ、高水準な皮膚悪性腫瘍診療を行っている。

自己抗体解析の成果を 臨床へ還元

「当科では皮膚疾患全般を診ますが、特に、膠原病や皮膚悪性腫瘍で入院や手術を要する患者を、関連施設や開業医・診療所から紹介していただいています。また、石川県アレルギー疾患医療拠点病院に指定されましたので、一般病院などからの紹介に応じ、重症ならびに難治性アレルギー疾患患者の診療は、いままです以上に大きな責務となりました。先だって、他院で全身麻酔中にアナフィラキシーショックを起こし手術

領域、すなわちサブスペシャリティを持つていただきたい。サブスペシャリティはキャリア形成のための軸足となりますし、得意分野があればやりがいを持って診療に当たれると思います。また、国内外の学会に積極的に参加し、広い視野を備えた医師に成長してほしいですし、『将来、留学したい！』『○○分野を究めたい！』というような夢と情熱を持つことも重要です。私は、若い医局員の夢と情熱を全力で応援したいと思っています」

自身は「自分や自分の家族だった



ら、どんな治療を選ぶだろうか？」と自問しながら、患者にとって最良の治療を行うことに力を注ぐ。医師は、一人一人の患者と向き合うことから学ぶのであり、症例の一つ一つを大切にしなければならぬ、を自戒とする。また、医師の真髄は「一生勉強、一生青春」であると説く。

「疾患に関する新たな知見や治療法が次々現れ、医師は常に、医療の最先端を捉えていなくてはなりません。一生、勉強が必要なのです。新しいことを学ぶのは非常に楽しいことであり、医師とは一生やりがいのある職業だと感じています。医員にもそう指導したい」

その言葉は、自己免疫疾患という強敵と対峙し続け、同時に、地域皮膚科の中核を担う、強い意志に満ちている。

Profile

松下 貴史（まつした たかし）

金沢大学医薬保健研究域医学系
皮膚分子病態学（皮膚科学）教授

〔学歴〕

1999年 金沢大学医学部医学科 卒業
2006年 金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了

〔職歴〕

1999年4月 金沢大学皮膚科
2000年5月 国立国際医療センター皮膚科
2001年5月 黒部市民病院皮膚科
2002年4月 石川県立中央病院皮膚科
2003年4月 金沢大学皮膚科 医員
2006年6月 金沢大学皮膚科 助手
2007-2010年 Duke大学免疫学教室研究員 (Thomas F. Tedder教授)
2010年4月 金沢大学皮膚科 助教
2013年10月 金沢大学皮膚科 講師
2020年5月 金沢大学皮膚科 教授

〔専門分野〕

全身性強皮症、皮膚筋炎、B細胞、自己抗体、サイトカイン

Regulatory B細胞とEffector B細胞について解析し、自己免疫疾患モデルマウスにおいて病早期のB細胞除去療法は病勢を悪化させ、病晩期のB細胞除去療法は病勢を抑制することを解明。その治療応答性は、各病期におけるRegulatory B細胞とEffector B細胞のバランスに依存することも明らかにした。

最近のサイトカイン産生B細胞の解析では、IL-10産生Regulatory B細胞が全身性強皮症の病態形成を抑制し、IL-6産生Effector B細胞が促進することを解明している。特に、Regulatory B細胞については草創期から研究に取り組み、自己免疫疾患モデルマウスにおける役割の解明やヒトRegulatory B細胞のフェノタイプの同定などを行っている。その成果を発表したJ Clin Invest, Blood, Natureの研究論文は世界的にも高い評価を得ている。

現在、サイトカイン産生B細胞について研究を継続しており、強皮症患者のB細胞のBCR（B細胞抗原受容体）レパトア解析により、全身性強皮症におけるB細胞の包括的解析を行っている。レパトア解析と



は、B細胞の表面に発現するBCR遺伝子の多様性を解析する手法である。その結果として病原性を有するEffector B細胞を同定できれば、そのみを除去する選択的B細胞除去療法につながるだろう。従来のB細胞除去療法の場合、本来の免疫機能が低下し、新型コロナなど感染症に罹患するリスクが大きくなってしまふ。選択的B細胞除去療法が開発できれば、副作用が少なく、最大限の治療効果が期待できる革新的な療法となるだろう。

医員を鼓舞し、 皮膚科学教室の進展を期する

松下教授が現職に就いたのは2020年5月、コロナ禍初期に被り、医局の親睦を深める席をなかなか設けられないでいる。若い医師への思いをこう吐露する。

「皮膚科学は膠原病やアレルギー疾患、皮膚悪性腫瘍と幅広い分野を対象としています。皮膚科専門医となるためには、すべての領域を理解する必要がありますが、さらに専門