

—— 最 終 講 義 ——

2018年2月16日：星陵オーデトリウム講堂

私の膵臓研究

東北大学教授

下瀬川 徹



略 歴

昭和 54 年 3 月	東北大学医学部医学科卒業
昭和 54 年 6 月	東京都立駒込病院臨床研修
昭和 57 年 2 月	東北大学第三内科入局
昭和 58 年 4 月	山梨医科大学医学部助手
昭和 59 年 1 月	東北大学医学部附属病院医員
昭和 61 年 12 月	アメリカ合衆国オクラホマ州立大学医学部勤務
昭和 62 年 7 月	アメリカ合衆国イリノイ州立大学医学部勤務
平成 1 年 7 月	アメリカ合衆国イリノイ州立大学医学部助手
平成 2 年 2 月	東北大学医学部附属病院助手
平成 9 年 7 月	東北大学医学部附属病院助教授
平成 10 年 9 月	東北大学医学部教授
平成 11 年 4 月	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野教授
平成 14 年 11 月	東北大学医学部附属病院副病院長
平成 21 年 11 月	東北大学病院副病院長
平成 22 年 4 月	国立大学法人東北大学総長特任補佐
平成 24 年 4 月	東北大学病院長
	国立大学法人東北大学副学長
平成 27 年 4 月	東北大学大学院医学系研究科長
	東北大学医学部長
平成 29 年 9 月	退職

私の膵臓研究

My career in pancreas research

下瀬川 徹

東北大学大学院医学系研究科 消化器病態学分野

はじめに

私が東北大学医学部教授に選任されたのは1998年(平成10年)9月であり、翌年4月には、消化器病態学分野担当に任命されました。東北大学医学部が大学院重点化により基礎および臨床教室の再編が行われ、医学系研究科に独立した分野として消化器病態学分野が設置されたことによります。思い返せば、1973年に本学医学部に入学してから、ほとんどの時間をこの星陵地区で過ごし、ひたすら前を向いて歩いてきたように思います。今回、最終講義を行う光栄に預かりましたが、自分の歩んできた研究生活を振り返る機会をいただきましたことに感謝します。最終講義の前半では、初期に行った神経ペプチドに関する研究について、後半は慢性膵炎に関する研究を中心に話させていただきました。

膵臓内のNO神経の発見

私は第三内科入局後、間もなく、当時教授でいらした後藤由夫先生、助教授の豊田隆謙先生のご指導により、山梨医科大学第一解剖の小林繁先生のもとで、免疫組織化学法を学ぶために内地留学させていただきました。小林教授は厳しい先生でしたが、実験の仕方、研究の進め方、科学的分析と解釈の仕方、論文作成法などをご指導いただき、私の研究基盤は山梨で過ごした9か月間に造られたように思います。第三内科に戻ってからは、膵臓グループの指導者であった小泉勝先生から犬を使った膵液分泌の生理実験をテーマとして与えられ、また、オピオイド神経の消化管における分布に関する研究も行いました。腸管の粘膜層を剥離し、筋層の伸展標本を用いたwhole-mount法を工夫して消化管のAuerbach神経叢を平面で観察し、腸管神経叢が精緻なネットワーク構造を形成していることを知りました。その後、vasoactive intestinal polype-

ptide (VIP) の発見者として知られていた、オクラホマ州立大学のSami I. Said教授のもとに留学する機会を得ました。半年後に教授の異動があり、2年半ほどはシカゴのイリノイ州立大学で研究生生活を送りましたが、呼吸器系のペプチド神経の形態研究や、気道平滑筋に対する神経ペプチドの生理作用に関する検討を行いました。呼吸器の神経支配や病態生理は、その後、消化管や膵臓の機能、病態を研究するうえで大変役立ちました。

当時、内皮由来血管拡張因子(EDRF: endothelium-derived relaxing factor)の本態は一酸化窒素(NO: nitric oxide)であるという説が提唱されました。ラット膵臓でNADPH-ジアホラーゼ活性が神経線維や膵内神経節細胞、血管内皮に局在することを見出し、膵臓においてNOが神経伝達物質あるいはEDRFとして働く可能性を初めて報告しました。ついで、ヒトを含む各種動物の膵臓内でジアホラーゼ活性とVIPが同じ神経に共存すること、動物種によって共存の比率が異なる可能性なども明らかにすることができました。

早期慢性膵炎の診断基準と疾患概念の提唱

慢性膵炎は、第三代教授の山形敏一先生以来、第三内科の伝統的研究テーマでした。慢性膵炎とは非可逆的に進行する膵臓の慢性炎症であり、膵実質の破壊と脱落により広範な線維化を生じる難治性疾患と捉えられてきました。幸運であったのは、第三内科教室は遺伝性膵炎の大きな家系を有しており、私が消化器内科教室を担当することになった2年前の1996年にピッツバーグ大学のDavid Whitcomb教授らにより遺伝性膵炎の原因がカチオニックトリプシノーゲン遺伝子(PRSSI)の変異であることが明らかにされたのです。その後、膵炎の内因性防御因子として膵腺房細胞内で生成される膵分泌性トリプシンインヒビター(PSTI: pancreatic secretory trypsin inhibitor)の遺伝子異常も

特発性慢性膵炎の原因となりうるということが明らかにされました。私達の教室では、慢性膵炎患者の遺伝子異常を精力的に解析し、日本の慢性膵炎患者でもトリプシノーゲンや PSTI の遺伝子に多様な異常が存在し、特発性慢性膵炎やアルコール性慢性膵炎の遺伝的背景を形成していることを明らかにしてきました。PSTI の遺伝子異常のなかでもイントロンの変異が PSTI の本来持つ抗トリプシン作用を失わせる loss of function をもたらすこと、このイントロンの異常はモンゴル系アジア人に特徴的に高頻度であること、PSTI の遺伝子異常の一つである N34S 変異が慢性膵炎患者の膵癌発症の危険因子である可能性などを明らかにしました。最近では次世代シーケンサーを用いて慢性膵炎患者の遺伝子を網羅的に解析し、カルボキシペプチダーゼ A1 (CPA1) などの新たな遺伝子異常の同定や、遺伝子変異によって生成された非分泌性の異常蛋白質の蓄積による小胞体ストレスも慢性膵炎の原因となる可能性などを明らかにしています。

遺伝性膵炎の原因遺伝子の解析を通じて、遺伝子異常を有する高リスク患者の臨床病態が明らかとなり、慢性膵炎の早期病態が理解できるようになりました。そのような知見から、当時、班長を務めていた厚生労働省難治性膵疾患調査研究班を中心に、日本膵臓学会、日本消化器病学会と共同で慢性膵炎の臨床診断基準を改訂し、2009年に世界で初めて早期慢性膵炎の診断基準を提唱しました。進行した慢性膵炎では膵癌の合併が極めて高いことも明らかとなり、患者予後の改善には早期診断と早期の治療介入が必須と考えたからです。早期慢性膵炎の診断基準により、国内の患者総数は慢性膵炎全体の約8%を占めること、早期慢性膵炎患者の前向き追跡研究により2年間で9.6%が進行した慢性膵炎に進展すること、その最大のリスク因子が持続する飲酒であることなどを明らかにしました。早期慢性膵炎を想定した本邦独自の慢性膵炎診療ガイドラインも世界に向けて報告しました。このような取り組みを受けて、現在、世界的にも慢性膵炎の早期病態と早期診断に注目が集まっており、2016年にはこれらを考慮した慢性膵炎の新たな定義 new mechanistic definition が提唱され、概念的モデルのなかで早期慢性膵炎が紹介されています。

もう一つ幸運であったのは、1998年に膵臓から膵線維化に中心的役割を果たす膵星細胞が世界で初めて分離同定されたことでしょう。教室でもいち早くこの細胞の分離・培養に成功し、膵星細胞の刺激因子と細胞内シグナル伝達機構、線維化の抑制因子の同定等に取り組んできており、多くの知見を発表しています。

新たな診断基準による慢性膵炎の早期診断と、膵星細胞の制御による線維化の抑制は、慢性膵炎の進行を阻止あるいは病態を可逆的に改善させる新たな治療戦略になると期待しています。

自己免疫性膵炎の国際コンセンサス 診断基準の提唱

自己免疫性膵炎の疾患概念が確立され、命名されたのは、1995年のことであり、日本から世界に向けて発信されました。自己免疫性膵炎は病理学的には lympho-plasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を特徴とし、血清 IgG4 が高値を示すこと、膵臓の腫大や主膵管の狭細化などの特有な画像所見、涙腺・唾液腺炎や硬化性胆管炎、後腹膜線維症など多彩な膵外病変を伴うことを特徴とします。一方、欧米では日本が提唱する自己免疫性膵炎とは異なり、病理学的には膵管を中心とする好中球浸潤 (granulocytic epithelial lesion: GEL) を特徴とし、急性膵炎様の腹痛で発症、血清 IgG4 は正常、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患をしばしば合併する自己免疫性膵炎が多いとの主張があり、一時、疾患概念や診断に混乱をきたしました。私はこれらの病態の整理に取組み、前者を1型、後者を2型とする Honolulu consensus の形成を主導し、1型と2型を区別可能な自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準の策定に中心的役割を果たしました。この診断基準により、世界共通の基盤に基づいて自己免疫性膵炎が診断されるようになり、異なる国、異なる民族間で本疾患の客観的比較が可能となりました。治療面では経口プレドニゾロン (PLS) が緩解導入の標準治療薬ですが、緩解誘導後に少量の PLS によって維持治療を行うことが再燃防止に有効であることをランダム化比較試験によって明らかにし、自己免疫性膵炎治療の国際コンセンサス形成に貢献しました。血清 IgG4 上昇を示す一連の疾患は IgG4 関連疾患という新しい疾患概念として世界的に認識されるようになっていきます。

おわりに

私が担当しました消化器病態学分野の前身は内科学第三講座です。開講は1917年(大正6年)9月発令の勅令第137号により、既存の内科2講座に新たに内科1講座が追加されたことによります。今年は初代山川章太郎教授が内科学第三講座に就かれてからちょうど100年の節目に当たります。第二代教授が黒川利

雄先生で、ドイツ留学中に胃のレ線診断学を学び、国内で普及させました。また、宮城方式と呼ばれる胃がん集団検診を確立し、胃がんの早期発見に努められました。第三代教授が山形徹一先生で、ドイツ留学中に消化管内視鏡診断学を学び、国内で普及させるとともに、「仙台に消化器病学のメッカあり」と言われる消化器内科教室の隆盛をもたらしました。私は、これら教室の偉大な先人達を常に意識し、私達の教室を国内

外に誇れる消化器病の研究・診療の拠点となることを目標に努力してきたように思います。若い研究者、医師には、それぞれが与えられた境遇のなかで、自らの使命をしっかりと認識して高い理想を持ち、自身を磨くことを大切にして欲しいと思います。そのような姿勢が、求める目標に迷いなく導いてくれるものと信じます。東北大学医学部の一層の発展を願っています。