

KYUSHU UNIVERSITY HOSPITAL

NEWS

2021. 3

vol.

35

九大病院ニュース

巻頭

別府病院再開発
歴史をふまえて新領域に挑戦する
別府病院長 堀内 孝彦

INDEX

- 4 「健康にぎわい拠点」として、地域社会の期待に応える別府病院
市民が集う民間施設誘致や地域との連携 — 九州大学病院 別府病院事務部、別府市福祉政策課
- 5 完全ヒトiPS細胞による世界初の移植可能な人工肝臓の作成
肝不全の革新的治療法開発への挑戦 — 別府病院外科 助教 武石 一樹
- 6 造血管腫瘍臨床におけるがんゲノム医療確立にむけて
造血管腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査の開発 — 遺伝子・細胞療法部長/医学研究院 プレジジョン医療学 教授 前田 高宏
- 7 九州初の重症心不全に対する再生医療、ハートシート
— 心臓血管外科長/ハートセンター長 教授 塩瀬 明



2021年3月発行
企画・発行／九州大学病院広報委員会
福岡市東区馬出3-1-1 TEL:092-641-1151(代表)
<https://www.hosp.kyushu-u.ac.jp>



別府病院 再開発

——歴史をふまえて新領域に挑戦する

別府病院長 堀内 孝彦

はじめに

別府病院は世界最大級の温泉湧出量を誇る別府市にあります(表紙:航空写真)。少し高台に位置する病院からは別府湾が一望でき、晴れた日には遠く四国まで見晴らすことができます。10万㎡という広い敷地内には、病院、研究棟、理学療法棟、動物実験施設、宿舎などが点在しています。

別府病院の診療の現状

当院はその時代時代の課題、難問に答えをだすべく研究と診療を行ってきました。設立当初は、わが国の大学では最初の温泉治療に関する附置研究所として、未知であった温泉の効能の研究に挑戦し、次にその研究成果を時代時代の難治性疾患の治療に応用しました。そして温泉の研究が一段落したあとは、細胞生物学的、分子遺伝学的な最先端の技術を用いた研究を行って、難治性疾患の治療に応用しています。対象とする疾患は、関節リウマチなどの免疫疾患、慢性心不全、動脈硬化などの循環器疾患、消化器がん、乳がんなどの悪性腫瘍、白血病などの血液疾患、脊髄神経疾患など多岐にわたります。現在の当院の診療のスタンスは「難治性疾患への挑戦」であるといえます。

再開発計画を進める背景

「難治性疾患への挑戦」を今後さらに押し進めるためには、再開発は避けて通れない課題でした。再開発にいたった大きな理由は二つあります。一つは施設の老朽化です。九州大学が有する最先端の医療を円滑に地域の皆さまに提供するためにはハードの刷新が必要になりました。

もう一つの理由は、別府病院を中心とした地域再生計画へ参画するためです。別府病院は別府市内閣府の認定を受けて進めている「生涯活躍のまちづくり」の中核施設として位置付けられています。超高齢化社会を迎えた日本で中高年者が健康に活躍できる街づくりを進める

ことは喫緊の課題であります。高齢化の進行が日本平均のさらに10数年先を行っている別府市がそのモデルを作ろうとしています。別府病院の広大な敷地を有効に再開発し、民間との共同事業を行い、別府病院とその隣接地域一体となった街づくりを行うことによって、高齢化への解決策を提示したいと思えます。そして別府から全国へ、高齢化への取り組みのモデルを発信できればと思います。

再開発の概要

2021年4月からは本格的に再開発事業が始まります。

① 病院

従来の内科、外科、整形外科、放射線科、麻酔科に新たに婦人科を加えた6診療科、急性期病床120床からなる新病院となります。産婦人科は2006(平成18)年に惜しまれながらいったん閉じられましたが、別府市医師会や大分県産婦人科医会からの強い要望があり、また九州大学病院産科婦人科 加藤聖子教授の力強いご支援もあり、新病院開院にあわせて婦人科を再開する運びになっています。

病室にいながらにして別府湾を一望できるコンセプトで設計しています。

② 敷地利用

2016(平成28)年に国立大学法人法が改正され、法人の保有する土地を民間などの第三者に貸し出す際の条件が緩和されました。この制度により土地の有効活用を別府市と緊密に連携して行う計画を進めています。今後は、土地活用についての市場調査等を実施し公募条件案を策定します。来年度には文科省に土地貸付申請を行い、許可後に企画公募して事業者を決定し、最終的に2024年を目途に開業する計画です。

今後の方向性

① 難治性疾患への挑戦

当院の歴史は難治性疾患への挑戦の歴史でもあります。免疫疾患、悪性疾患という難治性疾患を克服するための先進的な研究と診療を



整備計画(ロードマップ)



両輪として進めてまいります。

② 女性集学的医療の推進

当院ではいまだ、女性に多い疾患(関節リウマチなどの自己免疫疾患、線維筋痛症、骨粗しょう症、乳がん、甲状腺がん)をたくさん診療してきました。再開発で婦人科が加わることで、女性全般の疾患を診療する体制が整います。病室の配置も女性に配慮した病院を作ります。

③ 温泉と癒しの森の活用

当院の特徴である温泉を活用した補完医療も提供したいと思えます。また広い敷地内には深い森が広がっています。最先端医療を提供するだけでなく、優しい療養環境とケアを提供します。

④ 総合診療の推進

患者さんを全体として診る総合診療の重要性を鑑み、専門性はもたながらも患者さんの訴えや症状に対して解決策を提示できる病院となります。

⑤ 九大病院との連携・地域自治体との連携

すべての職種において九大病院との人的交流をさらに活発化させることにより、高い診療レベルを保ちます。また医師会と密な連携を行い、地域医療の充実にも寄与していきます。また別府市のめざまし生涯活躍のまちづくりの中核施設として病院再開発を通じて関与していきたいと思えます。

おわりに

かつて温泉療法、リハビリ療法のメッカとして、日本国内のみならず香港、ロシアからも患者さんが訪れた別府病院が、いま新たな息吹を吹き込まれ再開発の一步を踏み出しました。地域の皆さまに貢献できる病院として職員一同研鑽を積んでまいりますので、何卒よろしく願い申し上げます。

別府病院の歴史

別府病院の前身は、1931(昭和6)年10月31日に設立された九州帝国大学温泉治療学研究所(温研)までさかのぼることができます。設立当時は、温泉の効能の解明と医学への活用の機運が世界的に高まりを見せていました。日本においても温泉研究を展開するべく、第3内科教授の小野寺直助博士が中心となって現在の場所に温研が設立されました。初代研究所長は心臓の刺激伝導系と房室結節の発見で名高い田原淳(はらすなお)九大教授が務めました(写真:玄関前で)。1949(昭和24)年には昭和天皇陛下の行幸を賜り敷地内にはお手植えの月桂樹があります。1966(昭和41)年には上皇皇后陛下のご来訪を賜っています。

その後、九州大学生体防御医学研究所附属病院、九州大学別府先進医療センターと名前を変えながら2011(平成23)年から九州大学病院別府病院となって現在に至っています。産婦人科や皮膚泌尿器科があった時代もありますが、現在は免疫・血液・代謝内科、循環・呼吸・老年病内科、外科、整形外科(脊髄神経外科)、放射線科、麻酔科で診療を行っています。90周年を迎えた今年には記念事業を予定しています。



設立当時の中心メンバー、初代研究所長 田原淳教授(前中央)、小野寺直助教授(前列右から2番目)を囲んで

「健康にぎわい拠点」として、地域社会の期待に応える別府病院

— 市民が集う民間施設の誘致や地域との連携

九州大学病院
別府病院
事務部
別府市
福祉政策課

地域の現状

九州大学病院別府病院が位置する別府市は、鶴見岳の麓に広がるなだらかな扇状地と別府湾の青い海に囲まれた美しい都市です。全国有数の温泉地として有名であり、主要産業は、豊富な温泉資源を活かした観光業と医療・福祉産業です。別府市の人口は過去には右肩上がりに増加を続けたものの、全国の地方都市の類に違わず、1980年をピークに今は減少に転じています。また、全人口に占める65歳以上の割合は、全国平均を上回っています。

地域再生計画への歩み

2015年に日本創成会議は「生涯活躍のまち」構想を提言しました。これは都市部に住む高齢者が地方に移り住み、地域社会において健康でアクティブな生活を送るとともに、医療介護が必要な時には継続的なケアを受けることができるような地域づくりを目指すものです。日本創成会議において、全国から医療・介護施設の充実した41地域が選定されましたが、最も高い評価を受けた2地域の一つが別府市でした。

別府市は日本創成会議の提言を踏まえ、中高年齢の人口流入を促進することにより、人口減少を解消し、市民や移住者が生き生きとした生活が送れるように、別府版「生涯活躍のまち」形成に向けた地域再生計画「日本中の癒しをすべて集めたまちー温泉と医(いや)しと学びへの誘いー」を策定し、2016年に内閣総理大臣の認定を受けました。

地域再生計画における別府病院の位置付けと地域からの期待

地域再生計画は、温泉、医療機関、大学などの町全体の地域資源を有効活用し、市民の健康増進、雇用の創出などを図り、「生涯活躍のまち」を実現することを目標にしています。

この計画では、「九大別府病院を核として健康にぎわい拠点を形成する」とされており、地域から大きな期待が寄せられています。別府病院では、2024年1月の新病院開院へ向けて、病院地区再開発事業を進めています。同時に約10万㎡に及ぶ広大な敷地を有効に活用することも計画しています。市民の皆さん

が集える民間施設の誘致を行い、また、別府市や周辺大学と連携して市民の皆さんの健康増進や交流の促進などをほかります。さらに、大学としての専門知識を活かして、周辺教育機関と連携し、温泉観光人材の育成や看護・介護技術の向上を目的とした実習などにも携わる予定です。さまざまな取り組みにより、地域の活性化に貢献したいと考えています。

これまでに、別府病院と別府市は、健康にぎわい拠点の形成に向けた取り組みの一環として、2017年11月～2019年10月に、別府病院敷地を活用した地域再生計画「健康にぎわいイベント～温研を探索～」を共催しました。

また並行して、2018年からは別府市などの学外構成員を含めた施設誘致ワーキング(WG)を開催して、土地活用案などについて検討を行っています。ワーキングでは市場把握のためにサウンディング型市場調査^{*}を実施し、2019年1月～3月には、複数の事業者との対話(土地有効活用を目的とする提案の受け入れ)を行いました。今後は、文部科学省への諸申請を経て、各種認可を得た後に正式に企画公募をし、事業者決定を行う予定です。

今後も大分県東部医療圏を支える多くの医療機関の皆さま方と手を携え、地域社会の期待に応えるために別府病院と別府市は更なる連携強化を目指し、大学病院の使命である高度専門医療の提供と、健康にぎわい拠点の形成に向けた取り組みを進めていきます。より一層の努力を重ねてまいりますので、何卒よろしくお願いたします。



*サウンディング型市場調査：土地などの活用に係る検討の早い段階で、その活用方法について民間事業者から広く意見・提言をいただく対話を通して、活用対象地の不動産市場におけるポテンシャルや事業者が参入しやすい公募条件などを正確に把握するための調査

完全ヒトiPS細胞による世界初の移植可能な人工肝臓の作成

— 肝不全の革新的治療法開発への挑戦

別府病院外科
助教
武石 一樹

肝移植の現状

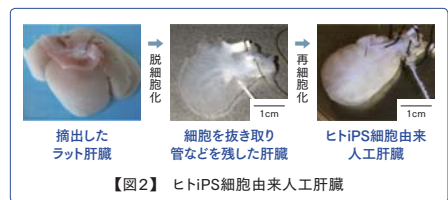
肝硬変などの肝不全の根本治療は肝移植であり、わが国では年間400例以上の移植手術が行われています。九州大学病院でも現在までに800例以上の肝移植を行い、全国でも有数の症例数です。

わが国では脳死ドナーの数がたいへん少なく、肝移植のほとんどは生体肝移植です。生体肝移植は、生体ドナーから手術によって肝臓の一部を提供していただく必要があります。ドナーに負担がかかります。また、肝臓の大きさなどによりドナーとなれず、レシピエントは移植が受けられないこともあります。さらに、移植後は拒絶反応を予防するため免疫抑制剤の服用も必要です。

iPS細胞を利用した人工肝臓作成

山中教授らは、皮膚や血液の細胞から多分化能(全ての細胞に分化できる)をもつinduced pluripotent stem cells(iPS細胞)を作成し、ノーベル賞を受賞しました。このiPS細胞は再生医療への応用が期待されています。

iPS細胞は大量に増やすことができ、患者さん本人の細胞なので、患者さんからiPS細胞を作成し人工肝臓を作成することができれば、ドナー不足を解消できるだけでなく、免疫抑制剤が不要な治療法につながるかと考えられています。これまで肝臓を構成する細胞をiPS細胞から作ることはできていたのですが、人工肝臓は作られていませんでした。それは構成する細胞を立体的に再現し、移植できる臓器として作り上げることができないためでした。そこで、細胞を入れて移植できる臓器となるような容器が必要と考え、われわれが目をつけたのは、肝臓そのものを利用するというものでした。



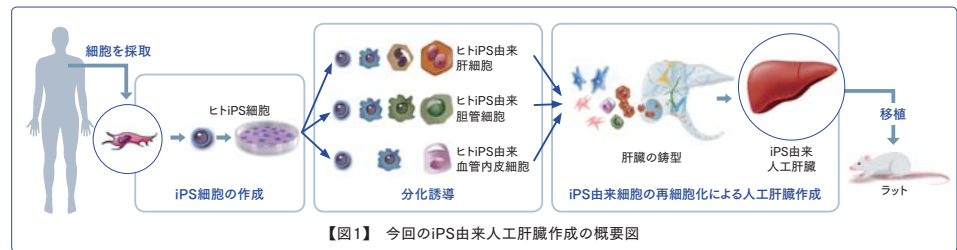
摘出した肝臓(今回はラットの肝臓)(図2左)から細胞を抜き取り、肝臓の鋳型(スケルトン)を作成します(図2中)。この肝臓の鋳型にiPS細胞から作成した肝細胞、胆管細胞、血管内皮細胞を入れて(再細胞化)、人工肝臓を作成しました(図2右)。

この人工肝臓は実際の肝臓を鋳型としているため、血管や胆管が残っており、手術で体内に移植することができます。

実際にこの人工肝臓をラットに移植したところ、ラットの体内でヒトのタンパク質を作り出し、生体内で人工肝臓を機能させることに成功しました。このことは世界初であり、iPS技術を利用した肝再生医療において大きな一歩となりました。

今後の課題

今回の成果により、iPS細胞を利用した人工肝臓が、肝不全の治療法として使用できる可能性が示されましたが、今回の人工肝臓の大きさはヒトの肝臓の大きさの50分の1程度です。今後、実際に治療として利用するためには、作成した臓器のサイズをどのようにして大きくするか、鋳型をどのように作成するかなど克服すべきことが多くありますが、肝不全で苦しんでいる患者さんへ新しい治療法を届けるために研究を続けています。



造血器腫瘍臨床における がんゲノム医療確立にむけて

— 造血器腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査の開発

九州大学病院
遺伝子・細胞療法部 部長
九州大学大学院
医学研究院
プレジジョン医療学 教授
前田 高宏

がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査

私たちの細胞には約2万の遺伝子が存在しますが、そのうちの約500の遺伝子が、がんに関連するといわれています。2004年にはじめて、ヒト全ゲノムの配列が解読・公開されて以来、ゲノム解析技術の飛躍的向上により、ここ数年でがんの発症・進展に関与する遺伝子の情報、いわゆる「がんゲノム情報」が蓄積してきました。患者さん固有のがんゲノム情報を同定し、その情報をもとにもっとも適したがん治療を提供することを、「がんゲノム医療」といいます。

がんゲノム医療の推進力となっているのが、がんに関連した数十から数百の遺伝子を網羅的に解析し、遺伝子異常を同定する「がん遺伝子パネル検査」です。一昨年、固形腫瘍分野では、2種類のがん遺伝子パネル検査が保険適用され、分子標的薬の適応決定に活用されています。一方、わが国では造血器腫瘍を対象とした遺伝子パネル検査が存在せず、その臨床活用が立ち遅れていることが課題となっています。

「造血器腫瘍分野」におけるがんゲノム医療

造血器腫瘍(血液がん)の治療法は、化学療法、放射線療法に加えて、抗体療法、CAR-T療法、造血幹細胞移植法と多岐にわたるため、固形腫瘍と造血器腫瘍とは、異常がみられる遺伝子の種類が違うだけでなく、がんゲノム情報の活用法が大きく異なります。たとえば、造血幹細胞移植法は、疾患の治療が期待できる一方で、移植片対宿主病*等の合併症の危

険性をはらむため、どの患者さんに、いつ移植治療を選択すべきかを判断する際に、がんゲノム情報に基づいた「予後予測」を行い、移植適応を判断することが重要です。また、一部の造血器腫瘍においては、疾患特異性の高い遺伝子異常が存在する場合や、ゲノム情報が疾患の病型診断に必須であることがあり、がんゲノム情報は「診断」の観点からも有用です。つまり、造血器腫瘍分野においては、がんゲノム情報が固形腫瘍と同様に分子標的薬の適応決定などの「治療法選択」に有用だけでなく、「診断」「予後予測」の観点からも必要不可欠です。

九州大学病院における取り組み

九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科と遺伝子・細胞療法部では、急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群などの骨髄系腫瘍から、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などのリンパ系腫瘍、さらには造血器腫瘍と関連する先天性骨髄不全症候群など、ほぼすべての造血器腫瘍と関連疾患を対象とした九大独自の遺伝子パネル(DISCAVar: Diagnostic Sequencing of Cancer Associated Variants)を開発しました。本院の内分泌代謝・糖尿病内科、小児科、臨床遺伝医療部、九州・中四国地方の18の共同研究施設より提供された試料を用いて、近い将来のゲノム医療実践に向けた臨床研究を行っています。さらに、DISCAVarパネルの開発と並行して、国立がん研究センター中央病院、大塚製薬などとの共同研究で、国内外では初となる保険診療下で使用可能な造血器腫瘍遺伝子パネルの開発も行っています。私たちは、造血器腫瘍分野におけるゲノム医療の確立に向けて臨床・基礎研究を展開しています。

* 移植後特有の合併症のひとつ。患者(レシピエント)に移植したドナーの移植片が、患者の身体を攻撃して起こる症状の総称

【図2】 DISCAVar レポートの例

The image shows a screenshot of a DISCAVar report. It includes sections for 'Basic Information', 'Pathogenic Variants', and 'Structural Variants'. The 'Pathogenic Variants' section lists several mutations with their genomic coordinates and clinical significance. The 'Structural Variants' section lists larger genomic alterations.

国産造血器腫瘍パネルの開発

- 大塚製薬と国立がん研究センター研究所で遺伝子パネルを開発
- ゲノム解析実績を有する医療機関で臨床の有用性を検証



※ 国産造血器腫瘍パネルの開発には、東京大学 医学研究所 セトゲノム解析センター 宮野 裕夫先生、白石友一先生(当時)と東京大学 医学部附属病院 キャンサーボード 小川誠司(当時)が開発したGenomonソフトウェア技術を利用。

【図1】 造血器腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査の開発

九州初の重症心不全に対する 再生医療、ハートシート

心臓血管外科長
ハートセンター長
塩瀬 明

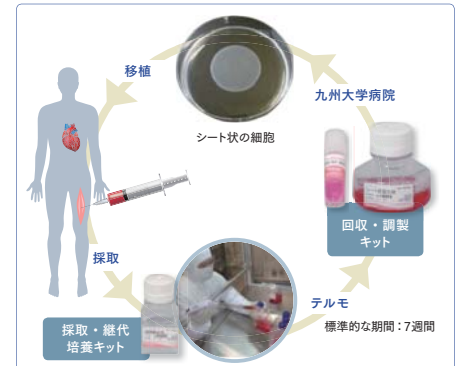
対象疾患と国内実施状況

ハートシートは、虚血性心疾患による重症心不全に使用される再生医療製品であり、正式名称は「ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート」といいます。名称が示すとおり、この治療は患者さん自身の筋肉を用いた再生医療です。虚血性心疾患による重症心不全の患者さんに対する治療の新しい選択肢として、2015年にテルモが条件と期限付承認を取得し、2016年から製品であるシートは日本で販売しています。心筋梗塞に対する標準治療(薬物治療、カテーテル治療、冠動脈バイパス手術)を実施したにもかかわらず、心臓の機能が回復せず心不全が進行し、重症心不全(NYHA心機能分類Ⅲ以上、左室駆出率35%未満)になってしまった患者さんが対象です。

ハートシートは重症心不全に対する再生医療製品としては、世界初かつ唯一の保険適応製品です。九州大学病院は大阪より西では初、試験3施設(大阪大学、東京大学、東京女子医科大学)を除くと国内初のハートシート移植の実施施設です。

ハートシートの生成と治療のメカニズム

治療方法は患者さん自身の足の筋肉を約5-8g採取し、そこから筋芽細胞(筋肉のもとになる細胞)を培養(標準的な期間:7週間)、これを5枚のシート状にして患者さんの心臓の表面に移植する治療です(図1)。そのため筋肉採取とシートの心臓表



【図1】 患者さんご自身の足の筋肉を採取→筋肉のもとになる細胞(筋芽細胞)を培養→5枚のシート状にして心臓の表面に移植



シート移植執刀中の九州大学塩瀬明教授(右)と大阪大学澤芳樹教授(左)

面移植の、2回の入院と手術が必要です。

ハートシートで使用する患者さん自身の筋芽細胞は、心臓の筋肉にはなりません。筋芽細胞からは臓器を保護したり、サイトカイン(新しい血管や組織を作る助けとなる物質、成長因子)が放出されます。この働きを利用して残っている心筋細胞を守り、血管新生を促進させて心不全を増悪させないようにすることがこの治療の目的です。

ハートシート移植手術の実施と今後

2020年、九州大学病院で冠動脈バイパス術後の虚血性心筋症の男性に対して、ハートシートの移植を行いました。右足からの筋肉採取の手術、左側開胸下のシートの心臓表面移植の手術、どちらも順調に終了し術後経過も良好でした。シートの移植手術の際、ハートシートの開発者である大阪大学澤芳樹教授に来院していただきました(上写真)。

移植後の心臓エコー検査では、術前はいびつな動きをしていた心臓壁の動きが改善しました。患者さんの自覚症状も徐々に改善しています。今年(2021年)1月には2例目の症例を実施しました。

ハートシートは世界初となる心不全治療の再生医療治療です。現在、九州大学病院はハートシートを実施可能な大阪より西で唯一の施設です。説明や詳細を一度聞いてみたい患者さん、患者さんのご紹介を考えている医療者の皆さまは、九州大学病院のハートセンターへご連絡ください。

ハートセンター 外来診療棟3階

内科系：092-642-5371
外科系：092-642-5565