

SL1

臍帯血中の造血幹細胞発見秘話と最近の iPS 細胞研究

京都大学 iPS 細胞研究所

中畠龍俊

1982 年、われわれは、ヒト臍帯血中に *in vitro* コロニー法で測定できる最も未分化な造血幹細胞 (CFU-Blast) が高頻度に存在することを初めて明らかにした。この細胞は自己複製能を持つとともに、多数の多分化能を持った造血前駆細胞 (CFU-GEMM) を生み出す能力を持っていることが証明された。臍帯血が骨髄に代わる新たな造血幹細胞源となりうることを最初に示した観察と云える。我々の発表は Indiana 大学の Broxmeyer 博士らに受け継がれ発展し、1988 年、世界最初の同胞間臍帯血移植が Gluckman 教授により施行された。2 年前の ASH(全米血液学会) で、米国における臍帯血移植の発展に尽くした功績に対して Donnall Thomas 賞を贈られた Broxmeyer 教授は、受賞講演会の冒頭で「私の研究は中畠氏らの発見を発展させたものであり、臍帯血移植の基礎となる中畠氏らの偉大な研究成果がなければ私の研究はなかった」と我々に敬意を表してくれた。彼の言葉を聞いて胸がいっぱいになったことを昨日のように覚えている。本講演では、何故臍帯血を用いて実験を行うことになったかなど、30 数年前の記憶を振り返るとともに、今後の臍帯血移植についても考えてみたい。山中伸弥教授のノーベル賞受賞後、iPS 細胞研究は加速度的に進展している。昨年 7 月、加齢黄斑変性患者への iPS 細胞から作製した網膜色素上皮細胞を用いた臨床研究が厚労大臣により承認され、iPS 細胞を用いた再生医療がいよいよ始まろうとしている。また、様々な難病患者さんから作製した疾患特異的 iPS 細胞を用いた病気の原因解明、病態解析、新規治療法の開発が盛んに行われている。本講演では、iPS 細胞を用いた医療の現状と将来を紹介したい。

SL2

軟骨細胞移植—その開発から保険収載まで そして次世代治療は—

広島大学大学院医歯薬保健学研究院整形外科学

越智光夫

関節軟骨は血流を欠くため、自己修復能力が極めて乏しい組織である。部分欠損が生じると時間経過に従い、変性変化が進行する。変性の進行を予防するため、或いはできる限り元の状態に近づけるべく幾つかの手術療法が考案されていた。一方で組織工学の飛躍的な進歩により、自己の細胞や組織を用いて失われた組織を再生しようとする再生医療が進んでいる。関節軟骨再生も再生医療の大きなターゲットのひとつである。まず、私達は移植細胞として自家軟骨細胞、細胞増殖の足場として人体に安全なアテロコラーゲンゲルを用い、組織工学的手法を用いて生体外で軟骨様組織移植を作製する技術を開発し、作製した軟骨様組織移植による軟骨損傷の治療を世界に先駆けて行ってきた。これまで 130 例以上に対し本術式を行い、良好な術後成績を得ている。本技術はジャパン・ティッシュ・エンジニアリング社に技術移転し、多施設での臨床治験も終了し、2013 年 4 月から JACC として保険収載され、一定の条件を満たす施設で軟骨欠損が 4cm^2 以上であれば、全国の病院で手術可能となるに至った。しかし、一方で、採取できる自家軟骨細胞に限界があること、二段階手術であること、移植時には関節切開が必要であることなどの弱点が挙げられる。これらの弱点を克服するためには、使用細胞は間葉系幹細胞が有利で、関節切開を行わず、非侵襲的に移植細胞や成長因子を治療部位に望ましい量だけ、繰り返し集積させ、生物学的に描着させる方法が理想的である。局所的な軟骨損傷に対して、ナノサイズの磁気ビーズを自家骨髄間葉系幹細胞に貪食させ、この細胞を体外磁場発生装置により、軟骨損傷部に集積させる方法を考案し、動物実験も終了した。2012 年の「再生医療の実現化プロジェクト

再生医療の実現化ハイウェイ」に採択され、現在は臨床応用に向けた最終段階である。上記の新技術を含め、私達の新たな軟骨修復術に関して紹介する。

SL3**白血病治療、その35年間の進歩**

広島赤十字・原爆病院血液内科

許 泰一

SL4**日清戦争から120年**

作家

見延典子

35年前、白血病患者さんは一般病室で数珠と経典を枕元に置き、全身の出血斑と高熱に魔されながら亡くなっていた。現在は不治の病から治癒を望める疾患に変貌した。その原動力はひとつではなく多くの進歩が関与している。まずは血小板輸血。35年前、白血病の直接死因の90%以上が出血死であったが現在は1%未満である。抗生素、抗真菌剤の進歩、G-CSF, M-CSFの開発、無菌室の整備が支持療法の充実をもたらした。抗白血病剤はこの間、期待されたほどの進歩はなく35年前にも存在したHigh-dose-ara-C(HDAC)が今最も有力な化学療法である。優れた制吐剤の出現は抗白血病剤の投与を容易にした。従来の抗白血病剤とは異なり病態に関連した薬剤が開発され白血病の病型別に治療が進歩した。急性骨髄性白血病(AML)のM3はDICの合併が必発で早期死亡が多かった。白血病細胞の分化誘導剤ATRAの登場でDICのコントロールが容易になり80%が治癒するようになった。

慢性骨髄性白血病(CML)にはチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)のイマチニブが出てCMLそのものが原因で亡くなることは稀になった。CMLとほぼ同じ疾患で極めて難治性のPh1ALLにもTKIは有効で化学療法と造血幹細胞移植(SCT)を併用して50%が治癒する。

高齢化の波は造血器悪性疾患にも押し寄せてきており現在、白血病関連の疾患で最も多いのは骨髄異形成症候群(MDS)である。平均発症年齢が75歳周辺である。エピジェネティックな治療法としてアザサイチジンが有効である。生存期間を確実に延長させるが治癒には至らない。化学療法や分子標的治療薬で治癒を望めない白血病にSCTが行われる。治癒を望める唯一の治療法としばしばコメントされる。しかし患者さんが高齢で適応外であったり、SCTでも再発を免れない症例、移植関連死、的確なドナーが速やかに見つからないなど有力な治療法ではあるが決定的な治療法ではない。ともあれAMLの50%が化学療法で治癒しCMLは死の恐怖から逃れるようになった。MDSにも有力な治療法が出現しSCTが最後の砦になっている。しかし白血病を的確に診断し速やかに治療を開始し綿密にフォローできる血液内科医とその施設が少ないので極論すれば35年前とあまり変わらないように見受けられる。多くの研究者が見出した有用な治療法を実臨床の現場でより有効活用するように創意工夫、努力することが我々に求められている。

近代の広島は「軍事県」として発展した。
その経過を辿るとともに、なぜ日清戦争がはじまり、結果として日本に、特に広島に何をもたらしたのかを考える。

「軍事県」広島ができるまでの略年譜

慶應元年(1865) 第二次長州征伐
広島藩、征長の先鋒を命じられる
福山藩 石州口へ出陣

明治元年(1868)
長州軍が東上し、福山を進撃。福山城の無血開城
福山藩兵700名、箱館戦争に出兵
※福山藩が広島藩に吸収されていく過程は拙著『敗れざる幕末』をご参照ください。

明治2年(1869) 版籍奉還
明治4年(1871) 废藩置県
明治5年(1872) 微兵令 広島鎮台が置かれる(東京、仙台、名古屋、大坂、熊本)
明治7年(1874) 佐賀の乱(首謀者江藤新平) 広島鎮台から初の出動
明治9年(1876) 萩の乱(首謀者前原一誠) 広島鎮台が大半を平定
明治10年(1877) 西南戦争(首謀者西郷隆盛) 広島鎮台600名以上の戦死者
明治15年(1882) 韓国京城の変(壬午軍乱) 朝鮮の保守派と改革派の戦いで、日本公使館襲撃された。公使館の護衛のために広島鎮台から派遣

明治17年(1884) 戊辰戦争(朝鮮国内の内乱)
明治18年(1885) 天津条約(今後派兵する時は事前通告する。日本と清国との条約)
明治19年(1886) 広島鎮台を第五師団と改称
明治21年(1888) 海軍兵学校を江田島移転
明治22年(1889) 大日本帝国憲法公布 呉鎮守府開港 岩手港完成
明治23年(1890) 第一回衆議院議員選挙 教育勅語発布
明治27年(1894) 6・10山陽本線広島まで開通 8・1日清戦争宣戦布告
8・4宇品軍用鉄道着工、8・20竣工、8・21開業業
9・15明治天皇、広島に到着し、大本營を開設
10・15臨時帝国議会が広島市で開催 臨時戦費
1、5億円可決

※日清戦争におけるすべての兵、物資の輸送は宇品から行われた。

日清戦争の被害

戦死者 13,000人余(病死を含む)
動員 24万人
出征者 17万人余
戦費 2、3億円(日露戦争は17、3億円)

下関条約

日清戦争の講和条約、明治28年(1895)、清国講和全権大使李鴻章と日本の全権大使伊藤博文と陸奥宗光が下関春帆樓で締結。内容は、清は、朝鮮の独立を確認し、戦費2億テール(約3億円)を賠償、遼東半島・台湾・澎湖諸島を割譲、沙市・重慶・蘇州・杭州を交易市場とすることなど。
馬關条約。(広辞苑第六版より)

広島にもたらした影響

- 将来も広島が海外派兵の基地となる方向が確立した。
 - この戦争で市民が得た利益が驚くべき額にのぼり、市の繁栄に幸いた。広島貯蓄銀行の預金高も良好であった。
 - これに対して、周辺付近の産業が圧迫された。また戦争による利益の多くは十数人の商人の腰袋を温めるにすぎなかつた。
 - これまでの西遊郭に加え、新遊郭地が下柳町につくられた。
- 戦争終了後までという約束であったが、守られなかつた、また宇品島にも貸座敷の免許が期限付きで与えられ、こちらは明治32年に引き扱われた。

比治山陸軍墓地

比治山陸軍墓地は明治5年(1872) 鎮台将兵の墓地として創設された。西南戦争、日清戦争、日露戦争、シベリア出兵、ノモンハン事件、太平洋戦争で戦死した、沖縄を除く、全国46都道府県・4500名余の墓が基一基整然と建立されていた。中国をはじめ、戦地で負傷した将兵はすべて広島に送還され、衛戍病院や陸軍病院で治療を受けた。火葬が普及するまでは、遺体を将兵の故郷に帰さず、広島で土葬にした。遺族たちは遺族手当などで比治山陸軍墓地の用地を買い、墓地を建てた。中国人・ドイツ人・フランスなどの外国人の墓もある。現在の形になったのは昭和35年(1960)という。(この項についてはインターネットも参照した)

主要参考文献 『新修広島市史』『広島県の100年』等