

■第6回 Working 2 Walk Science and Advocacy Symposium 報告

Unite 2 Fight Paralysis(u2fp)主催

2011年10月16日～17日

Hilton Rockville メリーランド州にて

主催者 Unite 2 Fight Paralysis (U2FP/マヒと戦う同盟)は2005年に頸髄損傷のスーザン・マウスとベテニー・ウィンカー、胸髄損傷の息子をもつマリリン・スミスの3人の女性によって創設された。それは前年に亡くなったC.リーブの遺志を継ぎ、マヒと共に生きる人々の代弁者[アドボケーター]となるためであった。その活動のポイントは以下にある。

- ・ 研究者間のコラボレーションの強化
- ・ リーブらが成したような当事者の代弁に務めること
- ・ 科学者とベンチャー企業の投資家のパートナーシップ
- ・ 脊髄損傷者と研究者の継続的対話

U2FPの当面の目標

- ・ サイエンスについてより多く学ぶ、学ぶ、学ぶこと。Working 2 Walk (W2W)は自分自身で学ぶ、ファンタジックで手ごろな機会である。
- ・ 臨床試験のペースを促進するため、臨床試験の進行をフォローアップすること。U2FPの作成した臨床試験一覧(会報49号掲載)はこれを始める上で優れた資源となる。

- ・ 知識を備え声を出すこと。自分のコミュニティやメディアに話しかけること。科学者、研究ファンド、規制機関に質問すること。治療法開発を加速するであろうベストのサイエンスと戦略をサポートすること。

2006年から毎年開催してきたW2Wの目的は、治療法開発への進軍におけるステイクホルダーをすべて集めて、知識、戦略、優先事項を交換する機会を作ることにある。

「再生医療促進法 2011」

米国連邦議会下院に法案が提出され、U2FPが民主党だけでなく共和党の賛同を得られるよう活動を行っている。W2Wの翌日の11月18日はワシントンDCでの連邦議員への一切要請行動デーとなっていた。それは再生医療における米国の国家戦略を求める立法である。法案の概要は—

- ・ 連邦が関与する再生医学の活動状況の年次報告
- ・ 保健省に再生医学をコーディネートする官-民の委員会を設置し、再生医療、創薬、生物学産品、医療機器、生体物質の研究を推進する国家戦略を立案する
- ・ 研究機関と企業の連携のためのNIH[国立衛生研究所]のトランスレーショナル・リサーチ助成プログラムの作成
- ・ 非営利/高度研究機関と私企業の共同研究について、研究新薬(IND)/治験用医療機器(IDE)のFDA(食品医薬品局)への4年以内の申請に対する助成金の提供
- ・ 規制科学研究へのFDA助成金の承認

特異的アストロサイト移植が機能回復を促進

S. デービス(Stephen Davies/コロラド大学)

アストロサイトは中枢神経系にあるグリア(膠)細胞で、細胞の生存の促進と神経線維(軸索)のサポートという重要な役割を果たしている。このアストロサイトに機能の異なる2つのサブタイプがあることを2008年に発表して注目された。

さらに2011年3月、アストロサイトになることを運命付けられた幹細胞のあるタイプを注入したら、一部マヒしていたラットがかなり回復したことを報告した(*PLoS one*, March 2, 2011)。デービスは「我々は正常な運動のほぼ完全な回復をもたらすことができる」と述べた。

同じテーマで5年前にラットのめざましい回復が報告されているが、今回はヒトの細胞(流産による胎児由来細胞)を用いてラットの損傷部に注入した点が重要であり、可能性のある治療法へ向けた不可欠の前臨床ステップである。

アストロサイトに骨形成タンパク質を加えた生物薬剤はデコリン(Decolin)と名づけられている。C4受傷後3ヶ月のラットにデコリンを注入すると機能回復が見られ、慢性脊損の移動(ロコモーション)能力が有意に回復した。

今後より大型の動物の慢性期での研究が次のステップとなると思われるが、彼は今後、北京の研究機関と共同研究を進めると基金役員に語った。

慢性脊損に対するフェーズ I 治験申請

R. ガー(Richard Garr/ニューラルステム社)

2010年10月、ニューラルステム社は慢性脊損に対するヒト脊髄幹細胞移植のフェーズ I 臨床試験のIND(臨床試験計画書)をFDAに提出した。これは多施設(マイアミ、フィラデルフィア、ミルウォーキー、アトランタ)での治験であり、ASIA-A(完全マヒ)の受傷1-2年の慢性脊損者が対象。

治験がFDAから承認された場合、16人の脊損者に対してニューラルステム社の細胞の安全性と、特許をもつ「脊髄内輸送プラットフォーム」と「フローティング・カニューレ」の安全性が評価される。細胞[ES細胞由来]は損傷部とその周辺に直接注入される。

治験のプロトコルは、新たに形成された神経が固有の接続と機能性を示すよう誘導する集中的理学療法を含んでいる。最近の臨床研究によれば、受傷後数年たっても集中的リハビリテーションは脊損患者の運動機能を向上できることを示唆している。ニューラルステム社のヒト脊髄幹細胞は、損傷した脊髄分節にニューロンに富んだ下地(基質)を供給することができた。それは恐らく修復、再生および再編成を促進・支援している。

前臨床研究では、脊髄損傷により虚血となったラットがニューラルステム社の細胞を移植後、運動機能を有意に回復させた。これはCizkovaら(チェコ科学アカデミー)の研究(*Neuroscience*, Jun 29, 2007)によるもので、プラハでは現在、慢性脊損の治験のプロトコルデザインを検討中。インドでは2011年にIND申請を計画中。

またニューラルシステム社は ALS 患者に対する神経幹細胞(神経前駆細胞)移植のフェーズ I 臨床試験を現在実施している。エモリー大学(アトランタ)では 12 人の ALS 患者に実施した。「12 人の患者のうちの誰も害がありませんでした。また、ALS の進行を加速しませんでした。私たちは、少数の患者が下肢萎縮の進行を遅くしたかもしれない、という用心深い楽観論を持っている。また、1 人の患者は改善したかもしれない」とエバ・フェルドマン医師(米国神経学会会長)は述べている。

慢性脊損へのコンドロイチナーゼ療法の可能性

A. カギアノ(Anshony Caggiano/アコルダ・セラピューティック社)

損傷脊髄の再生や可塑性を促す一つのアプローチがコンドロイチナーゼと呼ばれるバクテリアからつくられる酵素で、軸索再生の抑制因子となる物質をコントロールする。世界中のいくつかの研究所ですでに動物実験において、脊髄損傷後の機能回復に良い結果が出ている。アコルダ社ではコンドロイチナーゼ研究を将来は人への治療を前提として、FDA の許可へとこぎつける事を目標として、脊髄損傷治療薬の開発を手掛けている。

*注:軸索再生を阻害するコンドロイチンを分解する酵素。

Wang ら(ケンブリッジ大学、*J. Neuroscience*, Jun 2011) は「リハビリと組み合わせたコンドロイチナーゼは慢性の脊損ラットの前肢機能の回復を促進する」との論文を発表した。この中でコンドロイチナーゼ ABC と特定機能[この場合は前肢]のリハビリを共に受けた C4/受傷4週後のラットは、前肢でリーチングするスキルの最大限の回復を示した。

アコルダ社は3つの薬剤で脊損プログラムを進行中。

- ① AC105:急性脊髄損傷のフェーズ II 治験;メドトロニック社よりライセンスを得た。
- ② GGF2:亜急性期治療薬。国防総省支援のプログラムで、Jean Wrathall、Natasha Olby との共同研究。
- ③ コンドロイチナーゼ ABC:慢性脊髄損傷。世界中の研究所からコンドロイチナーゼの可能性を示す説得力あるエビデンスが出ているが、課題は薬剤の輸送と散布である。

経皮的脊髄刺激と歩行(移動)訓練の統合的使用は、脊髄損傷者のより早いあるいはより大きな歩行の回復を促進し、それは歩行訓練単独でも利点があると予想している。

シュワン細胞移植の IND 申請および低体温療法

D. デートリッヒ(Dalton Dietrich/マイアミ・プロジェクト)

1、シュワン細胞移植——2011年9月、亜急性期脊髄損傷に対するシュワン細胞移植の臨床試験の IND(臨床試験計画書)を FDA に提出した。シュワン細胞は、末梢神経細胞の軸索を取り囲む神経グリア細胞であり、末梢神経系において軸索の再生を促進する。ふくらはぎの腓腹神経由来のシュワン細胞を脊髄損傷の損傷部に自家移植するが、これにより成長因子や細胞外基質を生産するとともにミエリン化(髄鞘化)して中枢神経の軸索を覆い、ミエリン上の軸索の電動を回復させることが期待される。フ

ューズ I 試験では、ASIA-A または B(不全マヒ)の 10 人の脊損者に実施し、安全性と効果を検証する。2012 年に実施の見込み。

2、低体温療法——胸部や頸部損傷の急性期に低体温療法(32—33℃の全身低温)により、行動の改善と脊髄の白質および灰白質のダメージが減少する。これまでに重度の頸髄損傷の 30 人以上に実施してきた。

動物実験では、全身の適度な低体温(34℃)は頸髄損傷ラットのアウトカムを向上させた(Lo et al., *J. Comp. Neurol.* 2009)

現在治験を計画中で、対象患者は ASIA-A の 212 人、受傷後6時間以内、18 センター、1センター4人／年間、5カ年計画(試験実施 3.5 年、経過観察1年、開始まで 6 ヶ月)、治験総コスト 1,000 万ドル(約8億円)である。

機能的電気刺激とアクティビティベース回復療法

J. マクドナルド(John McDonald/国際脊損センター/ホルティニア)

機能的電気刺激(FES)が神経学的損傷後の筋萎縮をコントロール及びオフセットして回復できることは広く知られている。研究の中で FES は、慢性脊髄損傷のラットの脊髄の中で生まれた前駆細胞を劇的に増強した。細胞の誕生／生存の影響は、中枢神経系のコントロールされた電氣的活動が損傷後の自然な再生を高める可能性を示唆する。

T8-9 完全マヒのラットの FES 埋め込み試験では、電気刺激が前駆細胞の増殖を選択的に刺激し、オリゴ系[軸索を覆う神経細胞]への分化を強めることが示された。

アクティビティの減少は前駆細胞の誕生とオリゴ系の分化を弱めることから、アクティビティ(身体活動)をベースとした回復療法(ABTR)は治癒への出会いにおいて重要である。

マクドナルドは C.リープのリハビリを担当したことで知られるが、彼はリープの場合は受傷5—8年後に回復が見られたことから、慢性脊髄損傷の神経学的機能の回復は可能である、とする。

ABTR は身体的退行を逆転させ、痙性の現象と同時に筋肉の量と強度を向上させ、受傷から長期に経過した後でも神経学的機能の回復は可能である。

国際脊損センターにおける ASIA レベルの変化

ASIA の変化	患者数	比率
A →BCD	50/150	33%
B →CD	30/76	40%
C →D	16/117	14%

免荷式トレッドミル訓練の効果

K. タンセイ(Keith Tansey/シェパードセンター/アトランタ)

免荷式トレッドミルトレーニングは脊髄損傷の歩行の回復を改善する治療法として使用され、ある程度成功している。しかしながら我々は、この訓練が機能回復を引き起こすために生成される神経可塑性についてはわずかな理解しかない。

我々は、すべての下肢筋肉で同時反射を起こす末梢神経ではなく、脊柱管内で知覚神経線維を刺激する技術を採用した。これらのいわゆる後根筋反射 (PRMRs) は、経皮的脊髄刺激 (tSCS) で生成することができる。

我々は現在、歩行周期時の特異的な時間に、そしてロボット歩行訓練においてこれらの反射を調査するために、ロコマット(免荷式トレッドミル装置)をつけた被験者が経皮的脊髄刺激により後根筋反射を生成することを実施している。

後根筋反射は単一の刺激で誘発されるが、持続(tonic)刺激が加わった時に脊髄神経回路により複雑な応答が引き起こされる。我々は現在、持続性の経皮的脊髄刺激とロコマットのステップングの組み合わせで、頻度と振幅のような刺激パラメーターとローディングと歩行速度のような歩行訓練パラメーターの相互作用を特徴付けた。

運動機能不全の被験者では、増加する負荷およびトレッドミルの速度は、下肢の筋活動を増加させ、これがさらに経皮的脊髄刺激の刺激で増大されていることを我々は発見した。我々はまた、経皮的脊髄刺激は刺激の周波数を特定することでクローヌス(痙性)を解消することを見てきた。

なおシェパードセンターは 132 ベッドの、脊髄損傷と脳損傷の神経リハビリテーション専門病院である。

脊髄損傷におけるグリアの役割

D. フィールズ (Douglas Fields / NIH; 国立衛生研究所)

グリア細胞には大きく6種類あり、その内ミクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの3種類が中枢神経に関わっている。

脊髄損傷研究の関心は、電気的インパルスを発火する能力で知られるニューロンと呼ばれる脳細胞に集中してきた。しかし脳と脊髄においてグリア細胞が 85% を構成している。グリアは電気的インパルスを生成しないが、化学的信号を用いて伝達することができる。さらにグリアは神経回路において電気的活動を感知し、ニューロンとシノプスとの情報伝達をコントロールできる。

グリアは脊髄と脳の永続的麻痺をもたらす神経線維(軸索)損傷の主要な理由となる。すべてのタイプのグリアは脊髄の損傷と修復に関与し、神経活動と損傷を感知し反応する。グリアはニューロンとコミュニケーションし、「神経系の脳」を規制する。グリア研究は脊髄損傷の新しい治療法を提供する可能性を持つ。

ミエリン(髄鞘)は軸索の周囲に存在し、軸索を何層にもとりまくことにより神経伝導速度を速めることに寄与しているが、これまでこのミエリンの形成は細胞間の認識により起こることが知られていた。最近我々は、ミエリン化する軸索の選定には、これまで知られていた細胞種や表面マーカーなどのほかに、軸索自体の活動電位もかかわっていることを初めて明らかにした(和気弘明, D. Fields ら: *Science*, Aug. 4, 2011)。

癒痕組織を越えた力強い機能再生

J. シルバー (Jerry Silver / ケースウケスタン・リザーブ大学)

過去数年間、胚において正常な軸索境界を生成するグリア生産物は受傷後に広がる癒痕中の反応性アストログリアによって再発現されるかどうかを学ぶために我々は努力を集中してきた。もともと興味深い細胞外マトリックス分子*ファミリーの1つであるプロテオグリカン(軟骨の主成分)は、再生と同様にグリア境界を作成する一流のプレーヤーであることが私のラボで最初に発見された。我々はプロテオグリカンの濃度勾配を用いて生体外アッセイ(分析法)を開発し、生体内のグリア癒痕のように、成体軸索の再生において萎縮した末端を作り出した。

*注:細胞の接着を担うだけでなく、接着を通じて移動、分化、増殖等の細胞機能調節を持つ。

この結果は、それが成長抑制に重要だった癒痕におけるプロテオグリカンの存在だけでなく、それらの空間パターンニングでもあることを教えた。このブレイクスルーで、我々は初めてこの軸索の異常な末端の分子と細胞のメカニズムの分析をはじめることが可能になり、なぜ萎縮状態にある軸索が損傷中心部から長い距離を収縮するのか、それらは他のタイプの細胞——幹細胞、炎症細胞、中枢神経系マクログリアなどどのように相互作用するのか、萎縮状態にある軸索がどのように成長状態に再活性化されるのかを学ぶことを可能にした。

私たちの最終目標は、機能的な再生を促進するために、損傷後の阻害分子と軸索の枝枯れ(dieback)を克服するための戦略を開発することである。以下が、我々の刺激的な開発の最近のデモンストレーションである。

(1) 成体脊髄損傷の片側切断の損傷部に、バイパスとなる“ブリッジ”としての自家末梢神経の長い分節の使用。

(2) 末梢神経系/中枢神経系のインターフェースのコンドロイチナーゼを經由した抑制性マトリックスの改良は、ブリッジを出るための軸索再生を可能にし、機能的シノプスを形成し、一度麻痺した下肢に実用的な運動を回復させ、横隔膜の力強い機能的再生をもたらす。

この新しい戦略は、機能的結合の再編成に適した長い距離での再生を脊髄損傷後の成体において達成できることを初めて明確に示した。

C2受傷から2年後の慢性脊髄損傷の動物に対するコンドロイチナーゼABCの投与では機能回復を示すことができた。

脊髄損傷治療のための生体材料

F. レイノルズ (Frank Reynolds / インビボセラピューティック社)

インビボ社は脊髄損傷の画期的な治療技術の商業化を目的にしている医療機器企業である。

我々の製品は、出血、炎症、脊髄損傷に対する身体的免疫反応であるさらなる細胞死の緩和による一次損傷後の脊髄を保護することを目的とする。二次損傷過程を最小化すること、次なる修復と再生をサポートすることによって、身体は、局所的に再構成された健康な組織によって機能回復の方へ再編成することができる。神経可塑性として知られるこの過程は一部の機能再生につながる。前臨床研究とし

て、T9-10 損傷の霊長類において生体分解性バイオポリマーを足場として成長因子や薬剤とのコンビネーション療法を行っている。

その他の報告から

○ FDA 特別健康オフィス

FDA(食品医薬品局)の OSHI(Office of Special Health Issues)は患者・患者団体・健康専門機関とのリエゾン(連絡窓口)である。スタッフは、FDA の規制政策を形成する際にこれらのグループの活発な参加を促進し支援する。

OSHI は、HIV/AIDS、癌および他の特別の健康問題と関係する問い合わせに対応する。スタッフは、生命にかかわる病気の患者と家族の直面する関心に精通している。我々はまた、FDA の新薬承認プロセスや臨床試験、医薬品安全情報 MedWatch について情報提供する。

○ 国防総省の脊髄損傷治療研究

イラン・アフガン派兵で米兵の脊髄損傷者が増加する中で 2009 年から「連邦議会の指示による脊髄損傷の医学研究」が国防総省で開始された。初年度が約 30 億円、その後毎年 10 億円程度が、民間の治療研究に助成されている。

○ ジェロン社が治験から撤退

本年 10 月までの1年間に亜急性期の4人の脊損者に移植をに実施し、今後は対象者を拡大すると述べていた。しかし「がん関連に経営資源を集中する」との理由で、11 月 16 日になって治験そのものから撤退すると発表した。

