

Walk Again 2015 in 札幌 次世代の脊髄損傷療法

報告書

2015年9月5日(土)

主催：NPO法人日本せきずい基金

於：北海道大学医学部学友会館フラテホール



報告① 中村 雅也(慶應義塾大学教授/整形外科)	2
「肝細胞増殖因子(HGF)による急性期脊損治療」	
報告② 須田 浩太(北海道中央労災病院せき損センター副院長)	6
「HGFによる脊損急性期患者への臨床試験 ～北海道唯一の脊損センターからの報告」	
報告③ 村上 正晃(北海道大学教授/分子神経免疫学)	10
「神経シグナルによる炎症制御」	
報告④ 岡野 栄之(慶應義塾大学教授/生理学)	14
「iPS細胞による中枢神経系の再生戦略」	
パネルディスカッション「慢性期の治療研究を中心に」	18
中村雅也、須田浩太、村上正晃、岡野栄之、 大濱眞(日本せきずい基金理事長)	
参加者の声	22

肝細胞増殖因子による急性期脊損治療

慶應義塾大学医学部 教授（整形外科教室） 中村 雅也

「脊髄損傷」とは？

本日はトップバッターとして、まず、脊髄損傷とはどのような疾患なのか、お話しします。皆さんは健康なときには、自分の足で立って歩くことを当たり前と思っていると思います。脳が命令を出し、脊髄を通して末梢神経にいき、それが筋肉に伝わって手足が動くわけです。脊髄は、身体のある中心にある円柱型をした骨と椎弓に囲まれた空間に入っています。ちょうど人差し指ぐらいの太さで、硬膜によってできたチューブの中に髄液に浮いています。硬さは卵豆腐ぐらい。箸で簡単に切れてしまうほど柔らかいものです。

脳と脊髄を合わせて中枢神経といいます。中枢神経には、①ニューロン（神経線維<軸索>を伸ばす）、②オリゴデンドロサイト（軸索を構成し、伝導を早くする）③アストロサイト（①と②を支持し、栄養を与える）という3つの大事な要素があります。

では、脊髄損傷とは？ 受傷形態はいろいろですが、最近の傾向としては、若年者の交通事故、高所転落、スポーツ外傷といった高エネルギー外傷より、高齢者が首の老化現象に伴って神経の通り道がだんだん狭くなっているところに、転倒して頭をぶつけるなど軽い外傷から重篤な神経障害を来すというケースが増えています。脊髄の、脳に近い部分が損傷すると呼吸障害が出ますし、運動や知覚の障害、膀胱直腸障害といった症状が出ます。

脊髄に外力がかかると、まず神経細胞が壊死し、神経線維（軸索）も断裂します（一次損傷）。どれだけの力が首に加わったかによって損傷の程度と範囲が決まりますが、脊髄にかかる応力はたいてい中心部分に集中します。ですから外力がかかった直後は、損傷部の辺縁に神経細胞が残っていると思われます。

続いて炎症反応が起こります。いろいろな細胞が脊髄の損傷部に入ってきて、神経にとって良くない物質をたくさん出します。その結果起こるのが二次損傷で、神経線維の周りにある髄鞘が壊れてしまったり、神経細胞が死んでしまいます。次いでマクロファージという細胞が死んだ神経細胞等を食べて掃除し、そこに大きな空洞ができます。その空洞の周りにはグリア瘢痕と呼ばれる硬い組織が残ります。これでは神経線

維が再び伸びようとしても、髄鞘の残骸やグリア瘢痕に阻まれてできないということになります。これが脊髄損傷が再生しないと言われている理由です。

これまでの治療戦略

一次損傷は医療者の手で防ぐことはできませんから、治療戦略としてはその次の二次損傷を何とか食い止めようということになります。つまり、急性期の治療として、半世紀にわたって行われてきたのが早期ステロイド大量療法です。しかし現在は、この療法による有害事象、たとえば感染症のリスクが問題とされ、ほぼ使われなくなりつつあります。

そこで今は脊髄損傷に対する再生医学の戦略として大きく分けて2つ、二次損傷を最小限に食い止める方法と、軸索再生を促進する方法の研究が進められています。二次損傷を食い止める方法が、炎症を選択的に阻害する因子であるインターロイキン6というサイトカイン、それから今日私がメインでお話する肝細胞増殖因子です。一方、軸索再生を促進する方法として、岡野先生がお話になる幹細胞移植、セマフォリン3A阻害剤、コンドロイチナーゼABCがあります。

肝細胞増殖因子(HGF)とは？

「肝細胞」とあります。「幹」の細胞ではないのですかとよく聞かれるのですが、肝臓の細胞に対する栄養因子として発見された物質であるため「肝」細胞増殖因子と表記します。HGFと呼びます。これは、今日もこの会場におみえになられている船越洋先生と中村敏一先生の教室で発見され、世界に発信された栄養因子の一つです。当初、肝臓での働きに注目されたのですが、研究が進み、肺、腎臓、胃腸、心臓、血管、さらに神経にとっても、何らかの障害が起こったときの内在性修復因子として非常に重要だということが明らかになってきました。

神経での有効性を発見したのは、東北大学の神経内科のグループです。彼らが神経難病である筋萎縮性側索硬化症に対する有効性を発見し、その結果を受けて、同じ中枢神経系である脊髄損傷にも良い働きをするのではないかという発想で、脊髄損傷へのHGF投与

研究を始めました。

ただその当時は、脊髄損傷が起こったときに内在性のHGFがどう変化をするかがわかっていませんでした。そこでまず、脊髄損傷が起こった後、HGFや遺伝子発現がどうなるかを見たところ、損傷後、少しずつ増えていき約2週間でピークになることがわかりました。これに対してHGFが機能するために必要な受容体は1日目に大きく増え、その後少し減って、また1週、2週目でピークになります。受容体が最も増えるときに、HGFが追いついていないわけです。そのときにHGFをしっかり供給できれば、その後のさまざまな悪いイベントを抑制できるのではないかと考えました。

それで、まずラットにウイルスベクターを使ってHGF遺伝子を導入しました。そうすると脊髄からHGFがどんどん出る環境ができます。3日後に脊髄損傷をつくり、いろいろな検討をしました。

最初に確かめなければいけないのが、遺伝子導入で本当にHGFが増えたか、です。HGF群は注射して3日目で対照群のだいたい4倍ぐらになり、4週後には対照群と同じぐらいのレベルまで落ちることがわかりました。損傷を与えるのを注射の3日後に設定したのは、このときにHGFが最も多く出ているからです。

ラットでの画像を見ると、HGFを十分に発現させているところに損傷が加わっても、空洞が小さくなります(図1)。どうして穴が小さくなるのかを見たところ、損傷部分のニューロンの数は変わらないのですが、HGF群ではコリン作動性ニューロンが増えてくるということがわかりました。さらに、髄鞘を染色したところ、HGF群で増えています。さらに、これは血管を育てます。HGFが十分発現していると、損傷後も血管がどんどんできてくる。組織が修復されるためには、血流というのが非常に重要です。そのための血管がたくさんできるということがわかったわけです。

さらに、セロトニン作動性神経線維の様子を見ると、1週後にはほとんど変わらないのが、6週後には

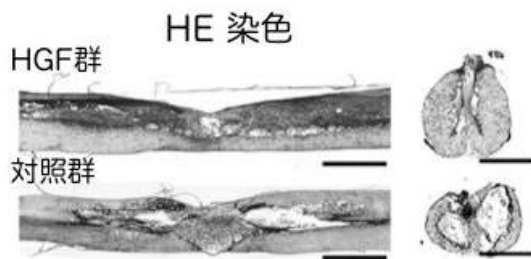


図1 遺伝子導入後のラットの脊髄

HGFでしっかり治療した群で増えているということもわかりました。ラットの後ろ足の機能をみるスコアでも、HGF群は損傷直後から機能改善が得られるということがわかりました。

これらの結果から、HGFはいくつかの作用点をもつということが言えると思います。

急性期には遅発性の細胞死を抑え、血管新生を促し、かつ神経線維そのものにも作用します。その結果、損傷部分が小さくなり、空洞が小さくなって、再生に有利な環境ができると考えられます。その結果、内在性の修復が促進されて、機能の改善につながったのだらうという結論に至ったわけです。これがラットのスタディです。

HGFの臨床応用に向けて

皆さんお気づきになっていると思いますが、損傷の3日前に注射する？ これは臨床ではあり得ません。いつ損傷するかを予想することはできないからです。さらに遺伝子導入という手法には倫理的なハードルもあります。やはり、たんぱくを入れたい。

そこで次に、脊髄損傷後のラットにHGFのたんぱくをくも膜下に持続投与したところ、対照群より髄鞘の量もしっかり増え、空洞も小さくなりました。さらに後肢の運動機能評価(BBBスコア)も有意に高くなるということがわかったわけです(図2)。

こうしてまず、げっ歯類、つまりネズミ、ラット、マウスで結果が出ましたので、次にヒトと同じ霊長類であるサル、中でもコモンマーモセットという実験用に飼育されているこのサルを使って研究をしました。

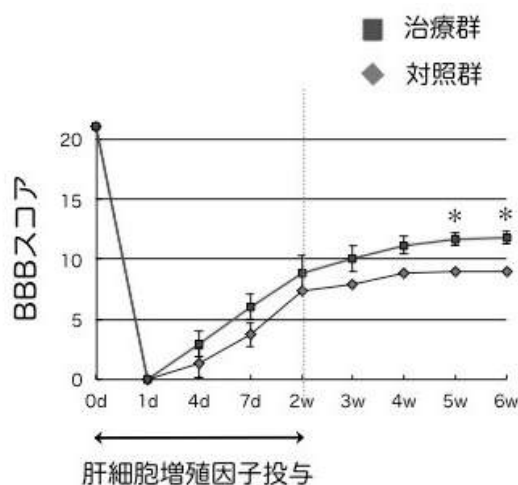


図2 HGFくも膜下腔持続投与の評価(ラット)

首の5番目の骨を削ったところに、ドンと重りを落として脊髄を潰します。臨床で一番よくある損傷です。その後にチューブをくも膜下腔に挿入し、ポンプを使って4週間、HGFをしっかりと供給しました。

その結果、MRIという画像評価で、対照群と比べてHGF群では損傷部分が小さくなっているのがわかりました。さらに髄鞘染色においても、特に辺縁で違いが顕著に現れ、頭側よりもお尻側で対照群とHGF群の差がより顕著に出ました。皮質脊髄路という、脳から脊髄に送る送電線を染色すると、これもやはりHGF群のお尻側ではっきりと線維が残っているのが確認できました。その結果、機能がどうなったかという動画をこれからお見せします。

まず、損傷後1日目。これは首の損傷ですから手足、両方とも動かなくなります。対照群は、このようにうつ伏せにしても、自分で這って前に進むことができます。寝返りも打てません。少し刺激すると、非常に強い痙性が起こり、足が突っ張ってしまいます。こういった動物は本来、目の前にペンを出すとポツとつかむ反射があるのですが、肩も上がらず、肘も曲がりませんからつかむことができません。HGFを投与しても1日後はまだ、寝返りが打てませんし、目の前にペンを出せば非常に興味がありつつも肩が上がらないのでつかみ取ることはできません。無理やり爪に引っかけると何とか引っかかっているという状態です。この研究で使った動物の損傷程度は、中等度の損傷です。実験を開始する際に、我々は5cmの高さから落とす重りを15g、17g、20gと変えて、軽度、中等度、重度の3つの程度の損傷をつくりました。わずか数gの違いで損傷の程度が変わり、20gだとほぼ完全麻痺に近い損傷ができます。ただ、サルに重度の麻痺をつくると生存率が20%ぐらいになります。1匹が50万円しますので、それでは研究が続きません。それで17gの重りで中等度の損傷をつくった動物を用いました。

まず受傷3か月後の動画を見てください。腕は動きますが、ドロップアームといって手首は落ちてしまっています。床をするような動きをし、一瞬立つこともできます。目の前にペンを出すと、体に垂直なペンには反応できますが、体に平行にペンが差し出されると、前腕がうまく回らないのでつかみ取ることができず、擦るような動きしかできません。目の前のペンには反応できますが、少し高い所にあると、肩が上がらないためにつかめないのです。ケージの中に放すと、地面を這うような動きをします。歩こうとしても、スリットから手が落ちてしまい、ほとんど動けません。

一方、4週間HGFを投与すると、この動画のように動けるようになります。我々がつかんでいると「先生が動かしているんじゃないですか？」と言われますが、これは逃げないようにしているだけです。ペンを出せば、非常に素早くつかみ取ります。目の前のペンだけではなくて、高い所にあるペンに対しても肩が上がり、ケージの中に放すと、這うというような2次元的な動きではなく、跳び上がります。動きが3次元的になるというわけです。独自に開発したスコアリングスケールで測定したところ、治療群と対照群との差が明らかに出了ました。

HGFが新薬として認められるまで

ここまではすぐ論文になりました。しかし薬として出すまでに、実はここから数年かかっています。治療の時期をどうするか、最小有効濃度はどれだけか、そういう実験をラットを使ってとことんやりました。

HGFは、損傷後4日目までに投与すれば効きます。1週間後、2週間後からの投与では効きません。ですから、時間に制限があります。適切な治療の時期と濃度を詰めて、その結果をもって、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）へ治験の計画を出します。しかしなかなか許可が下りません。サルで実際に麻痺が強いケースも再検討してくださいという判断が出了ました。受傷後4日経ってもまったく手足が動かないサルで検証するように言われたのです。臨床ではそのような患者さんを対象にするのだから、そのぐらい重度の麻痺でなければ意味がないのではないかという理由です。図3がその結果です。対照群は確かにほとんど機能が戻らず、すべての筋肉にほとんど実用性はありません。これに対して治療群では、個体差はあるものの、実用的なレベルに回復するケースもあります。ここまでのデータを出さないと、ヒトでの治験は認められないのです。その上でやっとHGFの第1相試験を東北大学のALS（筋萎縮性側索硬化症）にやっていただいて、そのデータを受けて、2014年の4月からいよいよ脊損での治験に進んだということです。専門病院の先生方にやっていただくのがいいだろうということで、九州の総合せき損センターと北海道中央労災病院せき損センターの2つの施設にお願いしました。この2つの病院に患者さんが入ったときに、治験の条件に適しているかどうかということを我々と協議したうえで、適合した場合に薬を投与しています。

この治験の特徴は、スクリーニング期間、治療開始

の選択までの時間にあります。今までの急性期の治療は12時間後、あるいは24時間後という非常に早い時期に開始するものだったのですが、我々は72時間プラスマイナスをめぐりに治療します。なぜかという、神経症状というのは受傷からの時間が短ければ短いほどブレるんですね。早いほうが急性期の治療はいいということは、みんなわかっていますが、あまり早いうちに投与してしまうと、実は軽い麻痺だった人、自然回復するはずだった人も含まれてしまいます。そうするとせっかくいい薬でも、有意差が出ません。それで、受傷から3日経って、麻痺がA/B1/B2というレベル、これは麻痺の程度が非常に厳しい方々に対して投与して、プラシボ群との有意差が出るかどうかを見ようという研究です。今のところB1、B2までを対象としています。ただ、患者さんの数が当初の見込みどおりに増えないため、さらにB3を含めるかどうかということ、現在検討中ですが、いずれにしても運動完全麻痺の患者さんが対象です。

HGF投与の実際

くも膜下腔、腰からチューブ、針を入れて、薬を5回投与します。治験では、安全性の評価、有効性の評価といったことをやりますが、まず第一が安全性です。そこを見極めて、機能がどこまで良くなるかというのを見ていこうと思っています。

本日私がお話したHGFは、すでに何人もの患者さんに投与されています。けれども、まだ結果はまったくわかりません。二重盲検と言って、治療にあたる医師にも患者にもバイアスを与えないよう、予断が入らないような研究方法をとっています。したがって

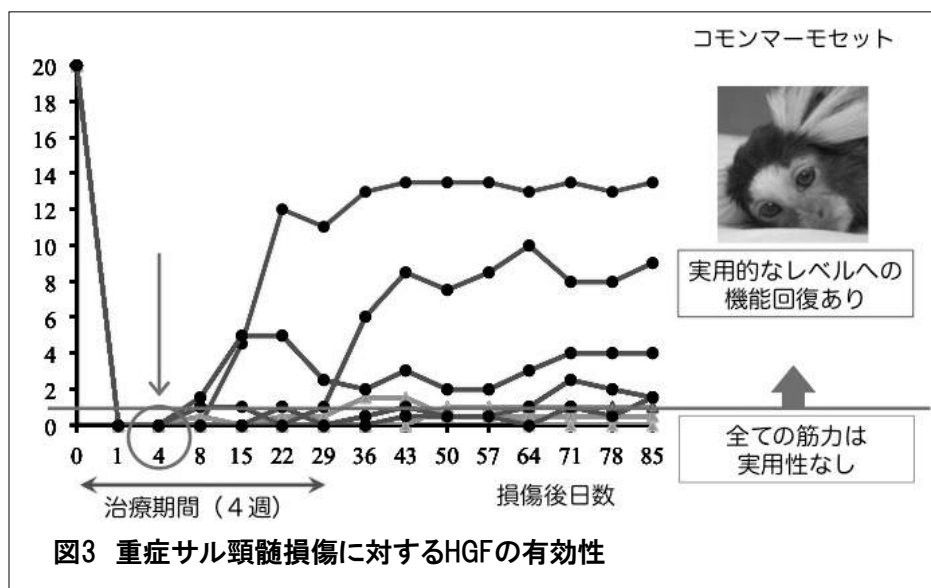
我々医師は、どの患者さんに薬を投与して、どの患者さんに薬でないもの（プラシボ）を投与しているのかわかりません。最終的に患者さんのデータがすべて出そろった段階で、開けて、「こっちが治療群」「こっちが対照群」「で、どちらが効いたのか」という分析に入るとい、非常にフェアな試験をやっています。

脊髄再生はジグソーパズル

脊髄再生は大きなジグソーパズルをつくるような作業に似ています。今日後で岡野先生がお話になる細胞移植、あるいは慢性期に対する軸索伸展阻害因子の克服、リハビリテーション、抗IL6受容体抗体や評価系のイメージング、さらにいまお話しした肝細胞増殖因子、またスカフォールド（足場たんぱく質）などがあり、もちろんまだわかっていない部分もあります。これだけたくさんの研究を我々はずっと全部やっています。なぜかという、損傷の部位が首だったり背中だったり、損傷直後の人もいれば、10年、20年経った人もいます。また不全損傷と完全損傷では天と地の違いがあるからです。それが患者さんごとに組み合わせになるわけですから、画一的な治療で対応するのは無理です。大事なのは、その患者さんに適した治療体制を組んでいくこと。私たちが今やっているのは、これです。

今日ここにいらしているのは、慢性期の患者さん方です。慢性期になっても動かない人には、細胞移植や軸索伸展阻害因子の克服、さらにはこれを実際に患者さんにとって意味のある再生にするためにリハビリが重要と考えています。リハビリで今我々が考えているのは、HALというロボットスーツです。山海嘉之先生

がつくったこのロボットスーツが、ドイツで治験が終了し、保険収載されました。こういったものを組み合わせることによって、慢性期の方でも、しっかり機能性の改善が得られるような再生医療を目指して研究を進めていきたいと思っています。ご清聴どうもありがとうございました。（拍手）



HGFによる脊損急性期患者への臨床試験

～北海道唯一の脊損センターからの報告

病院

北海道中央労災せき損センター 副院長
北海道大学医学部整形外科 客員准教授

須田 浩太

病院到着から1時間以内に手術室へ

HGFの臨床試験に実際に関わっているのですが、これはダブルブラインドで、実際に効いているのかいないのかということは終わるまでわかりません。したがって、実際どれくらい効いているのか、というお話は残念ながら今日はできません。

せっかくですので、当病院の現状、それからHGFの試験、今後おこなわれるiPS細胞の試験で何が必要か、そういったところをお話しさせていただきたいと思います。

先ほど中村先生からのお話にありましたが、ダブルブラインド（二重盲検）というのは医療者側も患者さん側も、薬を投与されているのか、あるいはプラシーボが投与されているのかがわかりません。規定の治療をすべて終わって、全例そろってから蓋を開けてみないとわからないことになっています。ただ、今のところ大きなトラブルもなく、順調に進んでいるとだけ報告させていただきます。

OK?

さて、脊髄の写真をお見せしましょう。首の骨がずれています。MRI画像では、脊髄が損傷しているのがわかります。背中の骨、脊柱から本当はここに神経があるのですが、骨がずれて嵌頓してしまっています。このようになっていると、脊髄は、当然のごとくちぎれてしまっている状態です。このような首の骨、あるいはこのように剪断されている状態が、脊髄損傷です。脊髄損傷というのは、脳と全身をつなぐ神経の損傷です。全身が動かない、感覚もない、尿、便ができない、あるいは損傷の場所と重症度によっては息ができない、声が出ない、食べることもできなくなるということがあります。死ぬ以外で最も重篤な、悲惨な怪我ではないでしょうか。

病院

こういった脊髄損傷を包括的に治療している病院は日本で2つしかありません。1つが九州にあります総合せき損センター。そしてもう一つが、うちの病院、北海道中央労災せき損センターということになります。うちの病院は1997（平成9）年にヘリポートができたのですが、それから16年間で約1,200例の脊髄損傷の患者さんが運ばれてきています。だいたい年間で90

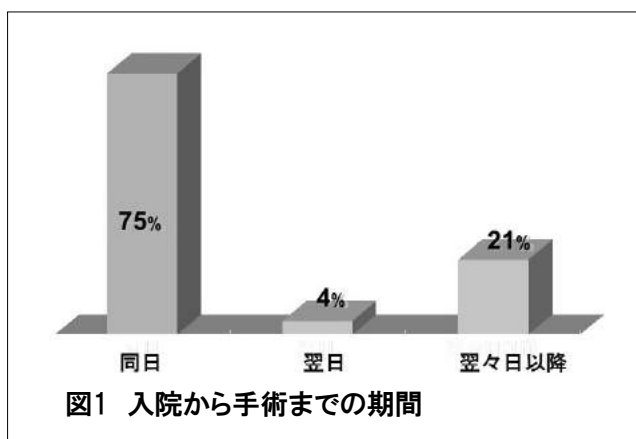
例、これは日本で一番目か2番目に多いのではないかと思います。うちの病院は開院して60年になりますが、実際には3,000例近い治療実績があります。

当病院の特徴は、運ばれてきてから手術までが短い、早いということです（図1）。ほとんどの方がその日のうちに手術、治療をおこなっています。ヘリコプターで到着してから、短かければ1時間以内に手術がスタートします。早いときは30分、40分で手術室に運ばれて治療するということになります。

たとえばこの画像（省略）。見た目はあまりずれていないように見えますが、実際にはこれは椎間板というところ、後ろ側の骨も全部ちぎれてしまって、グラグラの状態です。これが輪切りにしてみた画像ですが、骨に挟まって脊髄がこの辺に少しあるでしょうか。MRIで見てもどこに神経があるのかまったくわからないような状態です。このような状態ですと、あと1～2時間放置されていると完全麻痺になります。この方は最後にうちに運ばれましたので、約1時間半ですべての検査を終えて、すぐ手術しました。グラグラしているところをこういう金具で固定して、圧迫があったところを除圧といって骨を取り除いて、神経をつくり出しています。この方はいらっしゃったときは手も足も動いていません。ですが、最終的には歩いて退院されました。

OK?

ということは、助けられない患者さんも大勢いるのですが、早く治療してあげれば、もしかしたら10人に1人、あるいは20人に1人、助けられる人がいるのではないかと信じています。ですから、そういった方々を



助けるためにも、常に全力を尽くすということが大切ではないでしょうか。

病院全職種、全職員が一体のチーム

うちの病院には、手稲溪仁会病院、市立札幌病院、札幌医科大学附属病院、北海道大学病院といった主立った三次救急の医療機関からヘリコプターで患者さんが運ばれてきます。

当病院のもう一つの特徴は、全職員が脊髄損傷を中心に一致団結していることです。看護師やドクターだけではなく、リハビリテーションの人、事務の人、救急隊の人、みんながいっしょになって手伝ってくれます（図2）。

もう一つ大事なのは、1人の患者さんの情報を、全職員が共有し、最初から最後までをみるということです。

病院に到着するとすぐにCT、MRIを撮って、手術のプランを立て、手術室の準備が開始されます（図3）。手術室では首を動かさないようにブラインド挿管をしていただき、すぐにひっくり返して手術です。手術が終わって半日後にはリハビリが開始になります。先ほどとは別の方の画像です。搬送されたときには、足の指がピクッと動く程度だったのですが、この方も見事に立って歩いて退院なさいました。

そして、完全麻痺、もう戻らないという方もたくさんいらっしゃいます。だけど、完全麻痺だとしても、治療は絶対に怠ってはいけません。というのは、どの部位が損傷しているかによって、その方の日常生活ががらっと変わってしまうからです。たとえばC6B2が損傷し、その下が生き残っているという場合は、車いすで自立生活ができます。1人で車に乗り移り、車の運転ができるまでになります。ところがこれがわずかに数ミリ上に損傷が及び、C6Aということになると、誰かに車いすに乗せてもらわなければいけない、1人では生活できない、ということになります。まったく生活が異なり、一生が変わってしまいます。したがって、脊髄損傷の治療は、本当に数ミリでも助けるための勝負です。世界最速・最良の手術、その後のリハビリテーション、そういったものが患者さんの運命を決



図2 さまざまな職種のスタッフが一致団結（患者到着時）



図3 画像診断のうえすぐに手術室の準備開始

めるとしています。

たとえば、同じ部位の同じ損傷の2例を画像でお見せしましょう。こちらが怪我して6時間の状態、脊髄はそんなに腫れていません。この方は車いすですぐ退院でき、現在1人で生活ができています。一方、こちらは残念ながら3日間発見が遅れてしまったがために、運ばれてきたときには脊髄が広範囲に腫れてしまっていました。今は人工呼吸器が着いた状態です。まったく生活が変わってしまいます。

麻痺の程度を表す分類で、Aというのは運動も感覚も全部駄目です。Bは運動は駄目だけど感覚が少し残っている状態。Cも少し動きます。Dは歩ける程度。九州の総合せき損センターのデータでは、Aの完全麻痺の人で歩けるまで回復した人は1%にも満たないという状況です。当院のデータでは、Aのままの人

はもちろん多いのですが、半数以上が1段階以上回復しています。また、1割弱の人が歩けるまでに回復しています。この違いは治療法によるのかもしれませんが、理由はよくわかりません。

僕らが目指しているのは、世界最速、世界最善の治療です。そのために全職員が一致団結して、巨大なチーム医療をおこなうしかないと思っています。首の骨がずれてバラバラになってしまうと、ジグソーパズルを合わせるような手術になりますが、徹底的にきれいに治す。そしてすぐにリハビリを開始できる状態にします。

リハビリテーションでできるようになること

損傷部位に金属、スクリューを入れる手術は、周囲に神経や血管があり、意外と難しい手術です。こういった技術、刺入精度に関しても、うちの病院は世界一だと思っています。手術が終わったらすぐにも高圧酸素を始め、リハビリも始まります。半日後には始まっているといって過言ではありません。

首で神経を損傷すると、胸の筋肉が動かなくなるため、胸で呼吸できなくなる方が多いです。そうすると残るのは横隔膜を使った腹式呼吸だけです。息苦しくなります。もう少し首の上の方が損傷すると、その横隔膜も動かなくなります。ということは、胸も動かない、お腹も動かない、呼吸ができなくなります。窒息します。呼吸が浅くなるので、痰が詰まってしまいます。痰が出せなくて窒息して、お亡くなりになることもありえます。それで、看護師、あるいはPT・OTが、1日に何回も痰を出す手伝いをします。

たとえばこの画像の方は受傷して半日です。半日ですぐに起こすようにしてます。車いすに乗せます。車いすに乗せると、お腹がちょっと膨らむというか、つかえますので、お腹しか動かない方は窒息してしまうんですね。ときどき窒息するので、こうやって押してあげて痰を取ってあげる。喀痰してまた呼吸が始まる。この繰り返しです。こういうことをやってあげないと、患者さんはいつまでたっても座ることができません。座ることができないと、リハビリは開始できません。一生寝たきりということになってしまいます。ですから、ここはリスクと背中合わせですけれども、患者さんと看護師、ドクター、PT・OTの信頼関係で、リスクを冒してでもやるしかありません。そうでなければ明日は開けないということだと思います。先ほどの、助けてあげなければ息ができなかった方

も、車いすでトレーニングするまで元気になって、完全に1人で車いすに乗り移り、車の運転をすることもできるようになっています。そしてバランスのトレーニング、それから寝返りです。この方は、肩と肘以外を動かす力がほとんどない状態ですけれども、それでもバランスとか反動で寝返りをしたり、起き上がったりできるようになります。そのためには体重を絞るとか、今まで使ったことのない筋肉もいろいろ使うようになるので、なかなか大変です。こういった動作を獲得するまで、半年から1年ということになります。

そして当然車いすのトレーニングもあります。背もたれがあるといつまでたっても怠けてしまうので、自分でバランスを取りながら漕ぐ練習をしてもらいます。また、当病院には、免許も取れるように車が置いてあります。車の運転ができれば、羽が生えたように行動範囲の広い生活ができるようになります。

食事の自立も大切なポイントです。麻痺になると、自分でできることが少なくなり、車いすが漕げない、歩けない、いろいろなことができません。ただ、実感として、食べさせてあげると早いように思います。自分で食べさせると何十分もかかったりしますが、自分でできた喜びを感じます。それが明日のモチベーションになるんですね。ですから、できることを奪ってはいけないと思います。排泄に、1時間も2時間もかかる。だけど、自分でやらせてあげる、自分でできるようになることが大事です。それがひとり立ちへの第一歩になると思います。

ロボットスーツのHALは、うちの病院でも取り入れています。それからFES、皮膚表面で筋肉を刺激してあげて動かします。慢性期でiPS細胞移植ができるようになったときに、筋肉が萎縮してしまっていると、神経だけが再生しても次がつながりません。したがって筋肉を萎縮させない努力が今後必要になってくるだろうと思います。

それでもまだ治しきれない

一番大事なのはピアサポートです。うちの病院にはたくさんの患者さん方がいて、患者さん同士で助け合ってくれます。我々でもわからないようなコツ、アドバイスを、お互いにやりとりして、切磋琢磨しておられます。

また、時々自分の体験を話していただいたりして、皆さんの気持ち、家族の気持ちを共有していただいています。これも、うちの病院の特徴です。大勢のス

スタッフ、ドクターだけではなく、看護師、PT、OT、栄養管理師、事務、みんながそろって、1人の脊損の患者さんをどうもっていったらあげようか、どう指導するか、ゴールをどこに設定するかを話合います。ゴールをフィックスするのは簡単ですが、「これでいいです、じゃ、退院です」ではなくて、この人は本当はどこまで行き着けるのか、ベストはどんなのかをみんなで話合います。

慢性期の脊損医療には、精神的なケアもあるし、リハビリによるADL改善、合併症対策、いろいろ問題があり大変です。合併症だけ取り上げても、排尿・排便障害、イレウス、床ずれ、深部静脈血栓、呼吸機能、消化管の問題、血圧の問題、数え上げたらきりがありません。そういった面で、看護、ケアも重要です。大変な手間暇と高い専門性が必要なので、大学病院や救急救命センターでは対応が難しいと僕は思います。

脊髄損傷の治療は、手術とか、救急医療とかだけではありません。さまざまな治療の集約です。当病院では、いろいろな病院で協力しあいながら、最高のものをご提供できるように頑張っています。

それでも治しきれないのが脊髄損傷です。

HGFとiPSによる脊損治療の未来への期待

HGFやiPSにとっても大きな夢と希望を抱いています。昨年からクリングルファーマのつくったHGFの治療が始まりました。中村先生が厳しい目で適格性の協議をしてくださっています。目標は48例。2015年9月現在、2桁に達しているということだけご報告させていただきます。選択基準は、18歳から75歳、損傷部位は人工呼吸器の必要なC1、2、3の方は除外しています。それから受傷後72時間の時点で改良Frankel分類B1、B2の方、基本的に完全麻痺の方です。受傷後48時間の時点で仮登録をし、72時間を目指してすべての準備を整え、そこから週1回5回投与ということになります。腰から針を刺して投与します(図4)。

実施例の内訳は、ほとんどがやはり男性で、60代の方が最も多い。受傷原因は転落、転倒です。Frankel分類で一番重症な完全麻痺の方が4分の3です。損傷高位は、C3、C4で過半数を占めています。

治験が患者さんの不利益にならないことが重要だと僕は思っています。

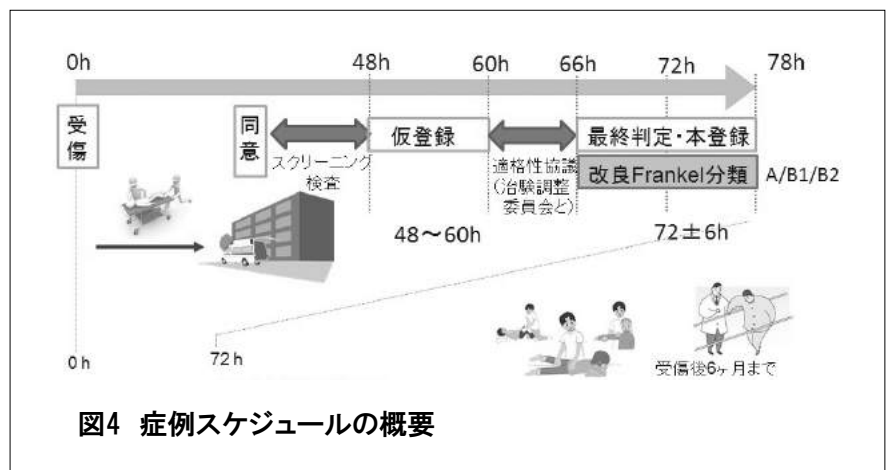
す。だから絶対にベストの治療をします。そのためには手術や救急医療だけでは足りません。できるだけ早く専門病院に運んでいただくことが大事です。治験する／しないにかかわらず、最良の治療があるべきで、そのうえでプラスアルファとして治験があります。

HGFは急性期の治療です。細胞移植は慢性期の治療になります。ただ、急性期の治療を怠ると、やはり状態としてはよくありません。ですから、急性期から慢性期までよどみなく、きちんとした治療をしていくことが、次のiPSにつながると考えています。

HGFの可能性ですが、受傷後1日、2日の超急性期以外に、慢性期においても、おそらく瘢痕を除去してくれる効果はあるのではないかと予測しています。それから、反復投与も可能だと思います。そして完全麻痺以外のFrankel分類CやDの方々にも使える時代が早く来てほしいと願っています。あるいは、変性疾患、普通の頸椎の悪い方々にも使えるときがくるのではないかと期待しております。

ベストを尽くしたからこそ回復をした患者さんもあります。それでもなお、治しきれない麻痺があります。こういった限界を感じると苦しく、つらくなることは、患者さんも、我々スタッフも、みんなそうです。HGFやiPSは希望の光です。僕らだけではなく、困っている患者さんすべてのために、そして未来の患者さんのために必要だと思います。

最大の貢献者をご協力いただいた患者さん方です。ダブルブラインドなので、薬が入っていない方を投与されている可能性もあります。それを承知で「いいよ。協力してあげるよ」と言ってくれた患者さん方、この感謝は一生忘れることはありません。細かいデータについては、まだお話しできないのでここまでとなります。ご清聴ありがとうございました。(拍手)



神経シグナルによる炎症制御

北海道大学遺伝子病制御研究所
大学院医学研究科 教授（分子神経免疫学分野）

村上 正晃

免疫学の視点から～炎症とは何か？

私自身は基礎医学の研究をしておりますので、まだまだ皆様方に貢献できるような位置にはないのですが、本日は脊髄損傷の未来の治療に何とかつなげたいと、それをわかりやすくご紹介したいと考えております。

本日は3つのことをお話します。はじめに「炎症とは？」ということを簡単に説明し、私どもが2008年に発見した炎症回路の紹介をします。

次に、「神経シグナルによる炎症の制御機構」について。ここでは神経の活性化によって炎症の状態が変わるということを説明し、私どもが2012年に発見したゲートウェイ反射のお話もします。

最後に、マウスの脊髄損傷モデルを使った予備的な研究のデータについてご紹介します。

教科書のおさらいのようになりますが、炎症の生理的、病理的な役割に、適度な炎症が組織の修復をもたらすということがあります。ところが、過剰な炎症であったり、何か傷がついたりして炎症が不足した場合に、病気・病態をもたらすということがわかっています。ただ、「適度」「過剰」あるいは「不足」の度合、これらに関連する分子、遺伝子についてはまだ解明されていませんでした。

先ほど中村先生から脊髄損傷と炎症について詳しくお話がありましたが、ここでもう一度、私どもの視点から解説したいと思います。

組織が損傷すると、神経細胞の細胞死、あるいは減少、神経経路の破壊が生じます。そのときに他の細胞で埋められる、いわゆる瘢痕化、あるいは神経経路の減少が起こります。これはすべて炎症によります。その結果、機能が不全になる。

そこで、この炎症をコントロールする、つまり炎症を人為的に強くしたり弱くしたりすることができれば、神経細胞を救い、維持できるのではないかと考えています。炎症を制御することにより、瘢痕化の減少、神経経路の回復、機能が回復できないかということです。

私どもは自己免疫疾患という病気について研究してきました。自己免疫疾患は、自分の免疫系が自分に働

くことによって病気が生じます。過剰な炎症がなぜ病気を引き起こすのかが検討課題の一つです。

炎症の開始点では、いわゆる異物に体の中の免疫細胞が反応します。異物にはたとえば、細菌、ウイルス、花粉などがあります。自分のものも異物になり得ます。たとえばたんぱく質、DNAなどが変化しもととなかった形になる、あるいは本来存在しないものが出現するといった場合です。もう少し詳しく説明すると、細胞が死んだ場合に中から出てくるたんぱくやDNAといったもので、細胞の中にあるものというのは、細胞の外にはあまりないために、それらを免疫系が認識していなかったという状態です。臓器が損傷してそれが外に出てしまうと、それは異物として認識されることがあるわけです。

炎症が起こると、発熱、発赤、腫脹、疼痛が現れ、機能が障害されたりします。脊髄損傷のほか、自己免疫疾患や神経変性疾患、メタボリック症候群、精神疾患、アレルギーでも、この炎症が関連しているということが最近わかってきています。蚊に刺されたら皮膚に赤い斑点が出ます。これも炎症です。

それでは、この炎症の場で何が起きているのか。たくさんの免疫の細胞が異物を見つけて、取り除くために集まっています。目的は何かというと、異物を取り除くために一度その場所を壊して、もう一度再生することです。つまり、元の状態と大差なく元通りにすることができれば、組織修復がきれいにできたといいことになり、これを急性炎症と呼びます。これが病気になるような状態だと、免疫細胞が集まった状態のこの「炎症」が特定の場所で長期間続くことになります。いわゆる慢性炎症です。たとえば関節で続けば関節リウマチのようになります。そうすると、その臓器、組織が正しく働けなくなってしまう。ここに集まってくる免疫細胞は、特定のものではなく非常にたくさんのものです。たとえば血小板、赤血球、顆粒球、好中球、マスト細胞はアレルギーに関与するような細胞、あるいはマクロファージ、樹状細胞、Tリンパ球、Bリンパ球といった、たくさんの免疫の細胞がこの炎症の場所に集まります。文章OK?

組織修復、急性炎症の誘導についてまとめると、体の中に外来の異物、あるいは異常たんぱくが生じた場

合、あるいは組織破壊が生じて本来ないものがその場所で多くなった場合には、免疫細胞がそこに集まってきたりして炎症が生じます。外来の異物を取り除いたり、異常なたんぱく質をなくすことができないと、炎症が慢性化し、炎症がどんどん大きくなります。すると、その臓器の調子がますます低下して、それを「病気」「病態」と呼ぶ、ということです。したがって、炎症を人為的に制御できれば、病気も組織修復も制御できる可能性があると考えられるわけです。

当初の研究目的は、炎症の誘導機構は何か、それを見つけないかということでした。

蚊に刺されると、通常一過性に炎症が強くなって、また収まるといって急性炎症が生じてきます。この間には先ほどの5つの症状が現れます。炎症を起こしている局所をもう少し細かく見ますと、ぐちゃぐちゃになり、恒常性が失われています。

炎症部位の恒常性が失われる原因として、血液中の免疫細胞がたくさん無秩序に集まることが挙げられます。免疫細胞を集める因子が、実はもう50個ぐらい見つかっています。そのなかにケモカインという免疫細胞を引っ張って集めてくる分子があります。脊髄損傷を受けたときに免疫細胞が集まるのは、その場でケモカインがいっぱい出ているからです。そうすると、好中球はたくさん集まって活性化すると死にやすいので、死骸が出て膿として私たちが見ることもできたり、あるいは免疫細胞がたくさん集まって活性化して、機能分子がたくさん出るような状態になります。

この中で私たちが注目したのは、血液中の免疫細胞が集まるという現象と、免疫細胞を集めるための因子、ケモカインの発現がどうなっているかということです。つまり、「炎症の度合」とざっくり表現していた現象は、局所のケモカインの発現ということに代えることができます。一過性のケモカインの発現が急性炎症を生じる。一方、持続的にそれがずっと出続けますと、慢性炎症になって、病気、病態に通じるという考え方です。

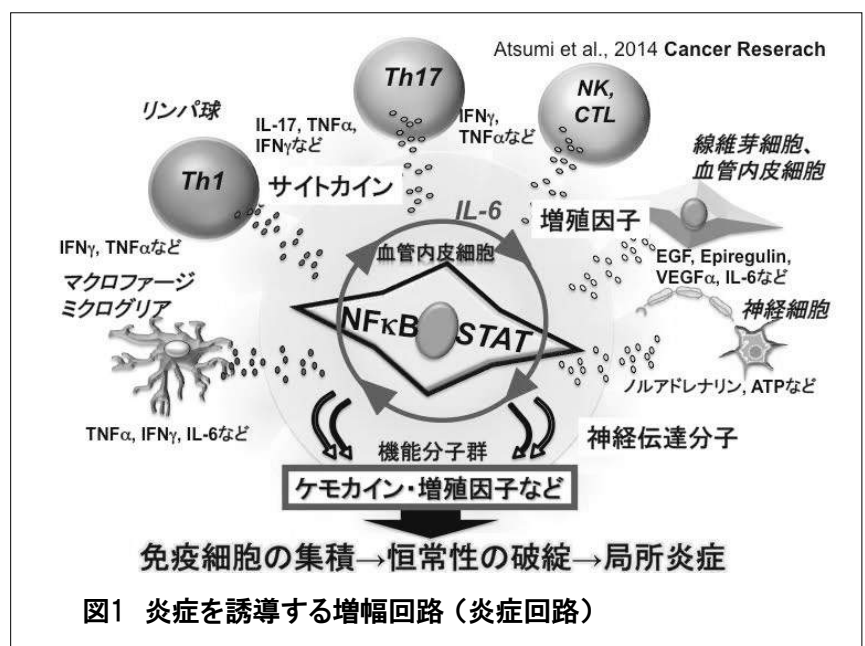
炎症回路の発見

そうしますと、局所のケモカイン発現のための機構が非常に重要になってきます。それを見つけたのが2008年です。

これは試験管内の実験で、IL-17とIL-6というサイトカインをいっしょに血管の細胞に働かせますと、ケモカインが出てきます。ところがIL-6、IL-17、それぞれ単独だとあまり出ません。同時に働くことが非常に重要であるということもわかりました。この試験管内の結果は、少なくともマウス、あるいはヒトの切片の上では、正しいということがわかっています。生体内においても、IL-17が非常に多くなれば、血管内皮細胞において、IL-6の信号が同時に入れば、ケモカインとともにIL-6というものが出てくる。つまり、IL-6がここでぐるぐると、ポジティブフィードバックで回って、ますますその場所ではケモカインが出てくるということがわかってきました(図1)。ケモカイン、IL-6産生の増幅回路を発見し、これは実際に関節リウマチや多発性硬化症モデルで重要であるということを発見しました。

2008年以降、このケモカインの増幅回路が、炎症の増悪、慢性化に必須ではないかと考えて研究を続けてきまして、転写因子NFκBというメッセンジャーRNAをつくるための因子、STATとNFκBが同時に活性化すると、先ほどの回路が回ることがわかってきました。実際には非常に多くの因子がこの回路を回すことがわかってきております。

サイトカインはリンパ球マクロファージから出るものですが、増殖因子、たぶんHGFでも増殖因子系のものであれば、線維芽細胞、血管内皮細胞から出されてこれに働く。あるいは神経から出る神経粘着性物質でもこれに働くということがわかっています。そうしますと、局所で機能分子群、ケモカイン、あるいは増殖



因子が出ます。つまりこのIL-6の増幅回路が、炎症を誘導する増幅回路、炎症回路であるということがどんどんわかってきました。逆に言えば、この炎症回路をコントロールすれば、炎症を随分コントロールできるのではないか。今、実際にヒトのサンプルでも炎症回路が炎症の場で活性化することがわかり、これを制御する分子を採りにいっています。

神経シグナルによる炎症の制御機構

続いて神経シグナルによる炎症の制御機構です。

神経回路というのは全身に存在し、神経が活性化すると、次の神経に接しているシナプスで神経伝達物質が放出され、それが受容されることによって電気信号が伝わっていきます。そこでこの神経伝達物質の放出と炎症との関係はどうなっているかという、全身性のものと局所性のものがあります。

全身性のものは神経内分泌免疫系といいます。神経系によってホルモンが出て、免疫系がコントロールされるという考え方で、これは1920年ぐらいからありました。炎症を抑えるほうのステロイドによる全身性のコントロールです。問題点としては、全身性のコントロールなので、人為的な制御が難しいこと、ステロイド自体に非常に重篤な副作用があるということです。

もう一つ、最近2010年代になって発見されたのが神経シグナル系です(図2)。これは神経刺激によって神経伝達物質の輸送ルートが開通し、免疫・炎症系が変化するという考え方で、局所的な制御になります。

局所的制御には2つの系があり、そのうち1つを私たちが証明できました。神経と免疫系の間に血管を挟んだもので、ゲートウェイ反射と呼んでいます。多発性硬化症のマウスモデルで2012年に発見されました。HGFも血管を増やしますので、HGFによってゲート

ウェイ反射も多くなるのではないかと考えます。もう一つは、ニューヨークの先生が研究しているもので、神経と免疫の間に脾臓を挟んであるものです。

多発性硬化症の研究から～重力刺激が炎症回路を回す

多発性硬化症とは、病原Tリンパ球が関連する中枢神経系の慢性炎症による疾患で、MRIで見ると白く抜ける脱髄が起こります。慢性炎症が生じているということです。9割以上の患者さんが再発と寛解を繰り返し、だんだん悪化してしまう恐ろしい病気です。平均の発症年齢は30歳程度、男性より女性に2倍から3倍多。日本では10万人に対して10人で、徐々に増えています。治療には、ステロイドや、1型インターフェロンによって免疫系を抑える治療があります。

一方、MSの疾患モデルは、中枢神経系抗原に対する病原Tリンパ球を誘導して発症します。ミエリンオリゴデンドロサイト糖たんぱく(MOG)と免疫活性化剤でマウスに病気を発症させ、そのマウスからMOGを認識するようTリンパ球だけを採って正常なマウスの静脈内に投与して病気を誘導させます。2週間程度で病気が出てきますが、これは免疫学や神経学の教科書からすると非常に不思議な現象です。と申しますのも、中枢神経系の血管は通常、免疫細胞を通さないということがわかっているからです。ですから、血管内に入れた病原T細胞が病気になること自体が不思議な現象なんです。

この実験についての私たちの最初の疑問は、血液中の病原T細胞はどこからどのように中枢神経系に入ってくるかということでした。そこで、病原T細胞移入後5日目のまだ病気を発症していないマウスを用いて、どこに病原T細胞がいるかを調べました。病原T細胞は腰髄の部分、L5の背側の血管だけにいることがわかりました。さらにいろいろ調べたところ、重力が関係していそうということがわかりました。というのも、ヒトと同じくマウスでも最大の抗重力筋であるヒラメ筋の感覚神経が、L5の横の後根神経節に接続しているからです。L5の後根神経節は後根神経節の中で最大で、重力によって常に活性化されています。

実験は、NASAの地上の重力実験の一つである後肢懸垂法で、マウスのしっぽを吊って、前肢だけで生活をしてもらうという方法でおこないました。こうすると後肢から重力刺激を解除できます。そうしたところ、L5背側血管でのケモカインが激減します。そしてヒラメ筋を電気刺激すると、神経刺激依存的にそれが



また戻ってることがわかります。神経刺激自体が血管のケモカイン産生を制御していることがわかってきました。

さらに詳しい実験をしました。重力刺激によってヒラメ筋から感覚神経が活性化し、それが後根神経節を活性化して、近傍の交感神経節を活性化します。そうすると、この支配領域であるL5の背側血管で神経伝達物質が出て、この神経伝達物質依存的に炎症回路が活性化、ケモカインがここでどんどん出ていることがわかりました。そしてここから病原T細胞が入ってきて炎症が生じるということがわかってきました。

神経シグナルによる治療の可能性

ゲートウェイ反射の2つ目の例として最近発表できたのが、痛みによる神経シグナルと病気の再発についてです。

多発性硬化症は、90%以上の患者さんが再発を繰り返します。再発がどのような原因で生じるかは不明でした。2003年に、重度の患者さんほど痛みを感じる割合が高い。軽い方はあまり痛みがないということが報告されています。痛みと多発性硬化症の病状は関連するということです。

今までの痛みの概念は、病気が生じ、炎症が生じて痛みが起こる。痛みは病気の結果だという考え方でした。私たちはこれに対し、痛みが病状を引き起こすのではないかと考えて実験をおこないました。もう少し具体的に言うと、痛みからの神経シグナルが病気に影響するのではないかと考えたわけです。

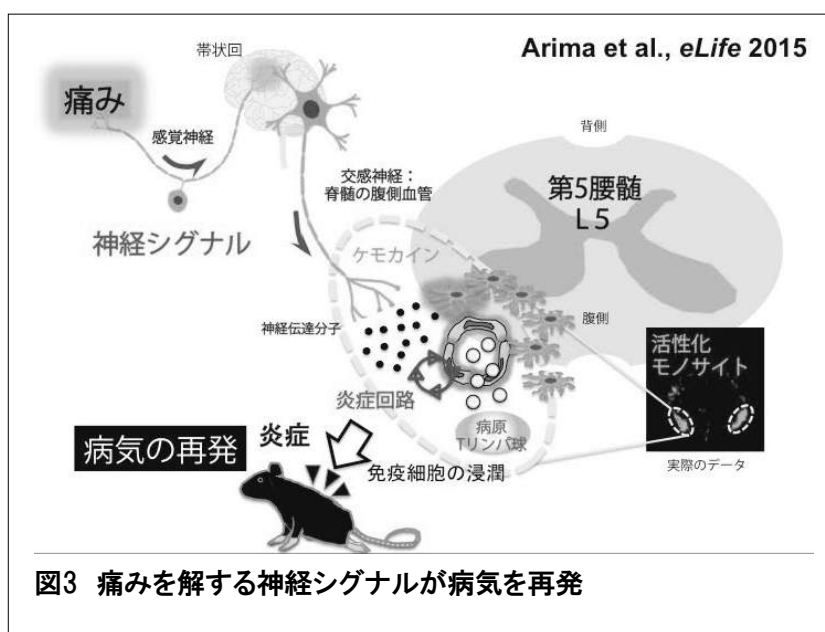
多発性硬化症モデルはマウスで一過性で出ますが、何百日待っても再発はしません。これに痛みを導入すると、やはり再発しました。このメカニズム(図3)ですが、痛みを与えると感覚神経が活性化し、脳の帯状回で交感神経が活性化する。これは特殊な交感神経で、脊髄の腹側(重力のときは背側の血管の交感神経)の2本の血管で神経伝達物質を出し、L5のところは活性化モノサイトが非常に多くなっている、それが2本の血管の周りに集まって、血中の病原Tリンパ球を活性化し、炎症回路が回り、たくさんの免疫細胞がそこに集まって病気が再発する、ということがわかってきました。

私たちは今、人為的な神経シグナル調

節によって脊髄損傷部位の組織修復の可能性があるのではないかと考えて、実験をおこなっています。

脊髄損傷部位で炎症が起きているとき、特定の神経シグナルを調整することにより、炎症回路自体の活性化を調節することはできないか。具体的には、神経を増やすような因子、あるいは神経を生存させる因子をたくさん出すことはできないか。あるいは、神経を不活性化する因子、神経を殺す因子をブロックできるような神経シグナルはないか。そういったものがあれば、神経回路の破損、炎症、機能不全を軽減することができ、皆さんのお役に立てるのではないかと考えております。

そのために1つ、予備的な実験をおこなってみました。もう少し実験しなければいけませんが、マウスのT13で脊髄損傷を起こし、坐骨神経から神経シグナルを導入します。そのとき、神経シグナルが無いときと有るときで、炎症、あるいは神経死に関連する遺伝子の発現をT13の損傷部で調べてみました。すると、TNFaなど炎症、細胞死に関連するようなものが減りました。逆に神経細胞の生存に関連する遺伝子はそのままであるということもわかっていますので、これらの結果から今後は神経シグナルを上手に使うことで、炎症を軽減して、神経の生存を増やし、生き残る神経を増やすことが可能ではないかと考え、今後は別の神経の活性化にも検討していきたいと考えております。これらの研究は北海道大学の遺伝子病制御研究所の分子神経免疫学で、これらの共同研究者とおこなった研究を発表させてきました。ご清聴ありがとうございました。(拍手)



iPS細胞による中枢神経系の再生戦略 トル/半角アケ

慶應義塾大学医学部部長 教授（生理学教室） 岡野 栄之

経過期間によって特異的な治療が必要

今日はiPS細胞技術を用いた脊髄損傷の治療の開発についての話をします。

我々は、脊髄損傷について、幹細胞技術を用いての治療法開発に長年取り組んできました。中村先生とも足かけ16、17年共同研究をやっています。その結果、わかってきたことは、脊髄損傷は最初、機械的損傷によって起きるわけですが、その後どのぐらいの時間が経過したかによって治療法が相当変わってくるということです。

急性期においては、村上先生のお話にあったように非常に強い炎症反応があります。一過性の炎症反応が非常に強い時期を過ぎると亜急性期に入り、再生と変性がせめぎ合う時期になります。脊髄自身がいろいろなメカニズムによって炎症を収めて脊髄機能を回復しようという再生反応と、一方でグリアの異常などによる変性が進んでいきます。これらがせめぎ合っており、簡単に言うと再生の方が強い人はだんだんと自然回復に向かい、変性が強い人は予後が悪くなってしまいます。また、この時期を過ぎると、非可逆的な慢性期という状況になります。それぞれの時期に応じて特異的な治療法を開発するために、いろいろな動物実験をおこないました。

急性期では、IL-6による炎症増悪をブロックするために、損傷が起きた直後に抗IL-6受容体抗体を投与しますと、劇的に予後が良くなることもわかりました。また、HGFというのはいろいろなシグナルを伝えますが、特にグリアにおいてグルタミン酸という興奮性のアミノ酸の取り込みをおこない、それを無毒化することにより炎症を収めて、さらに神経の再生を誘導していく、ということを期待してHGFを投与する、これはすでに治験に入っています。

炎症がひとたび治まった後が、幹細胞を移植するのに最もふさわしい時期です。さらに経過して慢性期になると、脊髄の中はかさぶたのように硬くなり、強い瘢痕組織ができてきます。そうすると幹細胞を移植しても、それが自由に移動できずにある1か所に封じ込められてしまう。そのため十分な治療効果が発揮でき

なくなるので、慢性期の治療としては幹細胞の移植単独では不十分です。ここは新しい治療法の開発に挑戦する必要があります。

幹細胞とはどんな細胞なのか？

神経には、神経をつくる素の細胞である神経幹細胞という細胞があります。1つの細胞に由来して、グリア細胞、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、さまざまな細胞をつくっていきます。さらに自分自身は未分化の状態で多分化自己複製能力をもった細胞で、これは胎児の中枢神経系、脳や脊髄などに豊富に存在していることがわかってきました。

そこでラットを用いて最初の研究をおこなったのが1998年でした。ラットの胎児の神経幹細胞を使い、ラットの脊髄損傷モデルに移植するというもので、頸髄損傷のラットが餌を取って食べるまで運動機能を回復させることが効率よくできるようになりました。

しかしやはり我々人間とげっ歯類は、脊髄の構造も機能も相当違います。ヒトへの応用をにらみ、ラットよりヒトに近い中枢神経系の構造と機能を有するサルの脊髄損傷モデルを2001年に開発しました。C5レベルでの脊髄損傷モデルで、これは今のHGFの治験を始めるにあたって安全性を確認する動物実験のモデルとしても使っています。

我々は最初、サルを使った実験でヒトの胎児由来の神経幹細胞の移植をおこない、安全性を確認しました。次に臨床に進む準備も整っていましたが、2006年に厚生労働省でヒト幹細胞を用いる臨床研究指針がつくられ、ヒトの胎児由来の神経幹細胞による研究、治療は生命倫理上の問題から、対象外になりました。厚生労働省で大濱理事長にもプレゼンしていただいたのですが、残念なことに生命倫理の方々のコンセンサスを得ることができませんでした。

ES細胞も封じ込められてしまい、どうやって神経幹細胞をつくるかが大きな課題になりました。そこに非常に面白い研究成果が、京都大学の山中伸弥先生らによって発表されました。当時は、マウスの皮膚の細胞から4つの遺伝子を導入してES細胞そっくりの性質を

持った多能性幹細胞であるiPS細胞をつくるという報告でした。これに我々は非常に興味をもちました。なぜならiPS細胞から神経の幹細胞がつかれるなら、胎児や初期胚など生命倫理的に問題になりそうな細胞を使うことなく神経幹細胞を供給できるからです。

このiPS細胞を神経幹細胞にする方法については、すでに我々が開発していたES細胞から神経幹細胞をつくる方法を用いることができます。ES細胞は、内胚葉、中胚葉、外胚葉とさまざまな胚葉に分化します。そこで、より神経系に誘導しやすいように神経誘導因子を加え、さらに神経幹細胞だけが殖える培養法を取り入れるという方法を開発していました。ES細胞をiPS細胞に置き換えることによって、iPS細胞から神経幹細胞をつくるのが可能になったわけです。

この動画は、iPS細胞から得られた神経幹細胞を使った、マウスの脊髄損傷、第10胸椎の圧挫損傷モデルです。胸椎損傷なので前足を動かすことはできますが、後肢が強く麻痺しています。このマウスに受傷9日目にこの神経幹細胞を移植しところ、前足と後ろ足の協調運動が回復し、後ろ足に体重をかけて立ち上がれるようになりました。すなわち、脳からの命令（神経シグナル）が損傷部位を超えて、肢を支配する領域まで伝わったということを意味しております。

次に山中先生たちがヒトのiPS細胞を報告されました。我々がこの細胞を使ってマウスの脊髄損傷モデルに移植し、運動機能の回復に成功したのが2011年です。すでにサルの脊髄損傷モデルがありましたので、それを使ってヒトのiPS細胞の治療効果をみようということで、移植をしました。C5レベルでの損傷で手足も強く麻痺していますが、亜急性期にヒトiPS細胞由来の神経幹細胞の移植をおこないましたところ、しっぽをつかまないと逃げてしまうまでに機能が回復しました。後肢で飛んだり跳ねたりすることもできるようになり、前肢を挙上していろいろな物を握るという巧緻運動もできます。

組織を見たところ、iPS細胞由来の神経幹細胞は神経細胞やグリア細胞に分化して、しっかりと生存しており、ホストのニューロンネットワークに組み込まれていることがわかりました。このようなシナプスを形成して（図）、脊髄局所のニューロンネットワークに組み込まれていました。もう

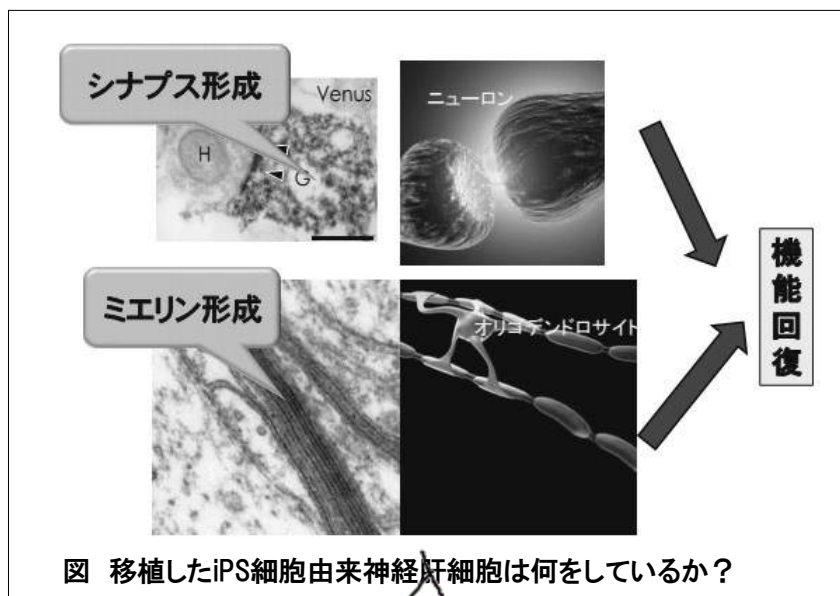
一つ大事なのは、グリア細胞にあるオリゴデンドロサイトに分化することです。脊髄損傷の後、神経の軸索は炎症反応や物理的刺激による脱髄が起きますが、このようにiPS細胞由来のオリゴデンドロサイトが再髄鞘化しまして、そしてこの組み合わせによって運動機能の回復が得られると思われます。

細胞治療に大事なことは2つあります。細胞はいろいろな栄養因子を出して、それによって組織修復をおこなう。骨髄単核球や間葉系の細胞はそれを狙った治療ですが、それに加えてiPS細胞の場合、病気で失われた神経のコンポーネントに分化し、病的組織の中で生き延びて失われた細胞を補充するように効いています。いわゆる細胞補充効果です。栄養効果と細胞補充効果、両方がこの機能回復に結び付いているということが我々の研究から明らかになってきたわけです。

ここで、iPS細胞には実は、できのいい細胞とできの悪い細胞があるということがわかりました。できのいい細胞をしっかりと選ぶと、iPS細胞や神経幹細胞はこれらの脊髄損傷モデルに移植したとき、腫瘍原性などなく、長期にわたって運動機能の回復を誘導することがわかってきました。

iPS細胞のヒトでの応用

患者さん本人の細胞からiPS細胞をつくって、それを神経幹細胞にして、本人に移植する。これはいわゆるオートグラフ、自分自身の細胞を使ったiPS細胞治療です。実際、2014年9月12日に理研の高橋政代先生らのグループが、加齢黄斑変性症の患者さんからiPS細胞をつくりまして、網膜色素上皮に誘導して本人に移植することに成功しています。



加齢黄斑変性症の場合は、比較的ゆっくり病気が進行しますので、シートを調整している間にさほど症状が進みません。しかしながら脊髄損傷の場合は、自分自身の細胞を使った再生医療はなかなか難しいということがわかっています。というのは、iPS細胞の抽出に3か月、そして神経幹細胞にするのに3か月、さらにその安全性を確認するのに1年ぐらにかかると、患者さんは慢性期になります。そうするともう、細胞移植単独では治療効果が望みにくい状態になってしまいます。

患者さんは怪我をされて、しばらくして病院に搬送されます。移植に適した時期はマウスでいたい受傷後1週間ぐらい。我々がサルで損傷脊髄内の炎症反応を調べたところ、マウスで1週間から10日というのがサルでは4週間ぐらいに相当するということがわかりましたので、少なくともヒトの場合は、4週間以内ぐらいに移植をすれば大丈夫と考えています。ここまでのお話にありました急性期の非常にsophisticateされた治療法を加えて、1か月程度の時間はありそうです。つまり、患者さんが怪我をされて1か月ぐらいまでの段階で、すでに移植すべき細胞があるということが大事です。でも、1か月の間に患者自身の細胞で移植細胞を準備するのは無理です。

前もって移植する細胞をつくっておくことはできないか。そこで我々は山中先生たちと新たな共同研究を始めました。

山中先生たちは臨床用のiPS細胞バンクをつくっています。免疫応答に対していろいろなタイプのPS細胞を臨床用につくっていらっしゃる。それを我々慶應義塾大学でいただいて、慶應義塾大学側でそこから神経幹細胞をつくって保管しておく。患者さんがいらしたら、その細胞を溶かして脊髄損傷の方に移植するということです。京都大学で再生医療用のiPS細胞ストックを準備しており、最初のものがやっとできました。共同研究機関に配られたのが2015年8月です。

慶應義塾大学では、学内にあるセル・プロセッシング・センターで神経幹細胞へ誘導します。そして、神経幹細胞として殖やし、凍らせて取っておきます。そして、患者さんがリクルートされてきた段階で、その凍っていた細胞を溶かして、オペ室直結のセル・プロセッシング・センターを今、用意をしていますので、そのまま移植をおこなう予定です。

この間、当然iPS細胞からつくった神経幹細胞についての安全性、特にがんが起きないことを調べ、動物

実験で治療効果があることを調べます。また、凍結している間は凍結安定性というのを調べます。

実は凍っている間に活性がなくならないかということが非常に不安でした。ヒントは食品にありました。テレビで知ったのですが、ある高級すし屋では毎月うまいマグロを出すというのです。魚が捕れなくてもうまい寿司が食べられるのは変な話ですが、凍らせてとっておく。その凍らせ方と溶かし方によって、全然旨味が違い、非常にsophisticateされたprogram feedという氷の結晶ができない凍らせ方があり、そしてそれが損なわれないように解凍する技術がある。いまこの技術を細胞治療に使わせていただいています。これまでの方法で神経幹細胞を凍結・融解すると、せいぜい2割ぐらいしか生きていませんでしたが、この方法だと6割、7割の細胞が生きていますので、凍らせる直前に最終チェックしたものとほぼ同等のものを、オペ室で溶かしてすぐに臨床現場で移植することが可能となります。

安全性については、一般特性として、細胞の形態、細胞数、いろいろな遺伝子の発現を調べます。ゲノムに関しても増やしている間にDNAに傷がついていないか、染色体の核型検査、全ゲノム配列の確認、そしてニューロン、グリアに分化するかどうか、それからバクテリアの感染がないか、マイコプラズマが混じっていないか、ウイルスに感染していないか。さらにはこれを免疫不全動物に移植して、長期間観察を経て腫瘍原性がないということを調べます。これら5つの観点22項目のチェック事項のすべてをパスしたものを移植用の細胞とします。

臨床試験への行程見通しは？

インマン

必死でやってきて、何とかすべての行程が全部うまくいったという仮定で、2017年3月には、準備した細胞とプロトコルを特定認定再生医療等委員会に提出し審議を仰ぐというスケジュールです。それをパスすると、厚生労働省で審議されます。それをパスしていよいよ臨床研究を開始できます。

ということで、2017年か2018年くらいには、なんとかファースト・ヒューマンができるようにということで、準備をしています。

我が国では2014年ぐらいから再生医療に関わる法的な状況が一変しました。臨床研究に関しては、再生医療の安全確保に関する法律というのがあり、それによって特定認定再生医療等委員会で審査する必要がある

ります。慶應義塾大学でもこの委員会を設置し、2015年8月27日に承認が下りましたので、慶應義塾大学の中で審査をしてパスすると、厚生労働大臣に提出されるということになります。一方、企業治験も変わりました。医薬品、医療機器等のいわゆる改正薬事法に基づいて治験がおこなわれるようになり、これまでよりはるかにスピーディーに審査がおこなわれる体制ができました。

そして、どのようなプロトコルでやるか。これはまだまだ議論中なのですが、損傷後だいたい4週間ぐらいの患者さんを想定しています。少なくとも2週は超えて、予後がある程度予測のつく段階の患者さんを対象として、当初は完全麻痺に近い方、ASIA-grade A/Bの方を対象として、移植細胞は凍結保存したiPS細胞由来の神経前駆細胞を使います。数はまだ議論していますが、だいたい500万個の細胞を移植します。iPS細胞ストックを用いるわけですが、HLAのタイプを考えるとどうしても他家移植になるので、非常に少量ですが免疫抑制剤のタクロリムスを半年間から10か月ぐらい投与する予定です。評価に関しては、一般的な神経学的な所見と、拡散強調画像法による神経の軸索動態となります。この画像法は新たに開発に成功したミエリン（髄鞘）の**胚形成動態**をMRIで見する方法です。この2つの指標は、患者さんの予後を考える上で、非常に重要な指標となります。

さらに有害事象として、万が一腫瘍が発生した場合には手術で脊髄腫瘍を摘出することができますし、そうならないように免疫抑制剤の中止、Radiation、抗腫瘍剤の投与など、二重三重に安全面を確保して、臨床研究をおこないたいと思っています。

亜急性期の臨床研究を開始した後、数年後には慢性期に対する臨床研究を始められるように準備をしています。さらにはこの臨床研究と並行しまして、大日本住友製薬で我々のプロトコルとまったく同じ方法で細胞を作れる態勢を整えているところです。

ゆくゆくは多発性硬化症やハンチントン病への応用も考えていきたいと思っています。

我が国の薬事法では長らく、フェーズ3まで終わってやっと承認ということでしたが、再生医療用品に関してはフェーズ2程度の症例数で安全性と有効性が確認できたら条件付き承認ということが可能となります。そして市販されて、保険適用にもなります。市販後に、さらに有効性、安全性を保証したとき本承認となります。これまで審査に時間がかかって医療機器などの承認が遅れていましたが、この方法だと世界最速

ベースで承認にこぎつけることができます。

慢性期の治療について

脊髄損傷で一番困っているのは慢性期の患者さんです。不完全損傷でFrankelのC分類の方の拡散強調画像法によって軸索を可視化した画像をお見せしましょう。ここが損傷の中心部です。損傷部よりさらに下方に一部の軸索が残存しています。こういう方は立位歩行は不可能ですが、運動知覚は残存しています。しかし、リハビリだけではなかなか治りません。再生しようとしている軸索はあるのですが、その軸索の再生を阻む物質が瘢痕組織に付着しているからです。セマフォリン3A、あるいはコンドロイチン硫酸プロテオグリカンといったものです。これらに対する阻害薬を大日本住友製薬と共同して開発に成功しております。

慢性期は、単一の治療法だけではなかなか治りません。細胞移植と、セマフォリン3A阻害薬、リハビリテーションを組み合わせた併用療法によって慢性期のブレイクスルーを何とかつくりたいと考えています。

OK?

セマフォリン3Aについては、大阪城壁に生えていたカビからつくった14万株をスクリーニングし、神経の軸索を伸ばす薬としてセマフォリン3A阻害薬を同定しました。セマフォリン3A阻害薬を加えると、神経の軸索の奏効性が復活します。ラットの完全損傷モデルに対する治療効果を調べ、これをリハビリと組み合わせるとさらに良くなることを確認しました。ベルトコンベアの上をラットに強制的にロボットアームで歩かせたところ、併用の有効性が確かめられたということです。

臨床でのリハビリテーションにはさまざまな方法がありますが、現在、サイバーダイン社のHALを用いたリハビリを組み合わせ、神経幹細胞移植、リハビリテーション、瘢痕に対する薬物療法、この三位一体のアプローチで、慢性期の脊髄損傷に対する画期的な治療法の開発に向けてやっています。

以上は1998年以来、中村雅也先生との共同研究でおこなっています。中村先生は教授になってお忙しいのですが、最初の症例は必ず中村先生にオペをしていただきたいと思います。そして、大濱さんをはじめとします脊髄基金の方々には、日々いろいろとご支援をいただいています。では、ご清聴ありがとうございます。（拍手）

せきずい

慢性期の治療研究を中心に

中村 雅也、須田 浩太、村上 正晃、岡野 栄之

日本せきずい基金 理事長 大濱 眞

司会：日本せきずい基金 理事 伊藤誠敏

HGF 治験は症例数の集まりが決め手

伊藤 まず、急性期のHGFの治験の課題と将来の見通しについて、中村先生と須田先生からお話いただけますか。

中村 いま直面しているのは患者さんのリクルート問題です。例えば労災適用の方は対象外という制約があり、条件がそろわないと治験に取り組むことができません。患者さんは少ないにこしたことはないのですが、目標48例を2年以内に終了できると予想していましたが、思ったように患者さんが集まっています。

機能評価の問題もあります。ASIAのスコアと画像で評価しますが、このうち画像評価においては、軸索やミエリン（髄鞘）を可視化する技術を開発したものの、施設ごとにMRIの機種が違い、同じ機種をすぐに導入できないというハード面の課題があります。

須田 何よりこの治験を乗り越えないと次はないので、成功させることが一番大事だと思っています。患者さんごとに、損傷程度もさまざまですし、同じ完全麻痺でも経過がものすごく違います。薬や細胞移植で治しきれない患者さんもいれば、少し薬を投与するだけで相当回復する患者さんもいます。いろいろな患者さんがいるので、効果に関しては治験終了時点でははっきりしたことを言うのはなかなか難しいかもしれません。中村先生の動物実験の結果から、効くのは間違いありません。治験では、効果以上に、安全に治療できることを証明して、次のステップにつなげていくことが、最も大きな課題ではないかと思っています。

中村 治験は通常の治療とはまったく違った側面があります。完全に脊髄が切れてしまっている患者さんにHGF単独で効くかという、厳しいと僕らも思っています。ただ、治験では自然回復を否定した上で、これだけの人が良くなったというデータを出す必要があるため、あえて厳しい設定をしています。今回の治験で、完全損傷の人は厳しいという答えが出るかもしれませんが、不全損傷の人にはこれだけの効果があるという結果が出れば成功です。ピクピクと動くけれども歩けない人が、薬を使うことでかなりの率で歩けるよ

うになれば、この薬の意義は大きいと思います。完全に切れてしまった人が、この薬だけで歩けるようになったらiPS細胞は要りません。HGFの役割は不完全損傷の人たちが実用的な回復を目指すというところにあると思います。

三浪明夫（北海道中央労災病院せき損センター院長）
HGFの治験の結果が公表されるのはいつ頃の予定でしょうか。また、効果が認められたときには急性期にも投与するお考えと思ってよろしいでしょうか。

中村 結果をいつ発表できるかは患者さんの数によります。対照群と治療群で統計学的有意差が出る患者さんの数がだいたい20例ぐらいなのですが、今のペースでいくとちょっと時間がかかってしまいます。北海道と九州のほかにも、関東で私どもの慶應大学の関連病院で参加してくれるところはないかと模索しているところです。できるだけ対象の患者さんたちをこの治験に取り込めるようにして、遅くとも3年、できれば2年で結果を出したいと思っています。

もう一つ、脊損の治療は早ければ早い方が悪い事象を防ぐことができると我々は思っています。二次損傷を防ぐのが薬の役割だとしたら、早い方がいいに決まっているのですが、早ければ早いほど患者さんの神経症状が不安定だというジレンマがあります。治験を受傷直後に設定してしまうと、HGFを投与しなくても良くなる人が入ってきてしまい、薬が効いたのか、薬がなくても良くなった人なのかが判別ができません。そのため、治験の治療のタイミングは受傷から少し時間をおいて設定しています。ただ、この薬の安全性と有効性がわかれば、麻痺の軽い人や受傷直後の人も次のステップとして当然考えています。

須田 治験で投与しているのは72時間なので、亜急性期ではなく急性期ととらえています。もう一つは、臨床で実際に患者さん方を診ると、受傷直後の脊髄は割とつながっています。画像で残っているところが見えるのですが、1週間、2週間でウソのようにその脊髄が消えていくのです。一方で、変化しない人もいて、炎症によって細胞が死んでいくということだと思いますが、その炎症の強弱が人によってかなり違うのです。

炎症の強い人にはできるだけ早い時期に、通常量以上に投与してあげる必要があるかもしれません。

炎症反応を抑制する神経シグナルの制御とは？

伊藤 そこで炎症について村上先生に質問です。神経シグナルを制御することによって脊髄損傷の炎症を調節するという、非常に新しい興味深いお話でしたが、実際にヒトで神経シグナルをどのようにして活性化するのか、わかっている範囲で教えてください。

村上 私たちの今の研究はマウスレベルです。マウスで成功したことがヒトでうまくいくかどうかは非常に重要なポイントです。神経シグナルについては、私たちのグループ以外にも、ニューヨークのKevin Tracey先生が取り組んでいて、彼は、迷走神経を刺激すると脾臓の中で免疫反応が抑制される炎症反射を、ヒトに応用する研究をしています。ボスニアヘルツェゴビナでの臨床試験では、迷走神経を刺激して関節リウマチの患者さんの評価をしています。方法は、体内に電気刺激装置を入れ、特定の間隔で迷走神経を刺激するというものです。私たちも、特異的な神経を刺激できる電気装置をつくり、それを体内に入れて刺激し、特定の部位の炎症を制御することを考えています。

三浪 先ほどのお話から、L5から神経シグナルを送って炎症を抑制するというのでしょうか。

村上 今回の予備実験では、マウスのT13損傷モデルを用いました。大腿神経がL5のDRG（後根神経節）に入るのですが、中枢まで伸びている軸索はT13のところから入ってくるからです。それでそこを壊して大腿神経を刺激すれば、脊髄の中に入るのがT13のところなので、その神経が直接的に活性化する状態になるわけです。左の足からの神経刺激は、インターニューロンを伝って反対の足にいきます。これについては今、論文発表の準備中ですが、関節リウマチの患者さんは左右対称に炎症が出ますので、神経シグナルが反対側の関節で炎症を誘導することになります。

iPS細胞は臨床試験のスケジュールが見えてきた

伊藤 次にiPSの話に移ります。現在iPSの臨床試験は加齢黄斑変性症の患者さんにおこなわれています。2年後に脊髄損傷の試験が始まりますが、眼の病気の試験から脊髄損傷に参考になることはありますか。

岡野 加齢黄斑変性症の患者さんに移植がおこなわれてほぼ1年が経ちました。患者さんの視力等々、高橋先生が最近発表したデータで若干の改善傾向がみられ

ます。手術をすれば一過性に悪くなりますからその改善なのか、それとも細胞移植したことによる改善なのか、これはまだわかりませんが、少なくとも有害事象は起きていないとは言えます。前もってしっかりと安全性を管理すれば、iPS治療は安全におこなえるというメッセージだと思っています。加齢黄斑変性症と脊髄損傷とではiPS細胞をどのような細胞にするかという点が違いますが、安全性を担保するためにiPS細胞由来の細胞のどんな点を調べなければいけないかということは非常に勉強になりました。

伊藤 慢性期の治療については、細胞移植以外に薬剤やリハビリテーションといった複合型の治療法が必要だと考えられています。ほかにも今、世界中で、末梢神経の移植や硬膜外電気刺激といった治療法が開発されていますがこれらの治療法を取り入れることも考えられますか。

岡野 末梢神経の移植は昔からラット等でけっこうおこなわれていました。手術の難易度が高く、一般的な治療にはなりにくいのと、誰の末梢神経を採取するのかという問題もあります。硬膜外電気刺激は比較的手軽にできますが、神経を強制的に興奮誘導することで神経の軸索の発芽が促されて一部の神経回路が治る、あるいは患者さんの脳だけでは足りないところを強制的に脱分極させて神経回路を動かしているということではないかと思います。これをずっとやり続けたとき、大丈夫かなという若干の疑問があります。

我々は、細胞治療によって新しい神経回路を生み出すメカをつくり、それを伸ばそうという考えです。さらにそれを機能的に成熟させるためにリハビリテーションをします。目指す現象は同じですが、なるべく患者さん自身の脊髄組織の回路を良くしていくことを目標としています。HALは、患者さん自身が足を動かそうとするとき、皮膚から微小な電流を拾って動作をアシストし、患者さん自身の脳のメカニズムによって筋肉を動かすことがフィードバックされ、加速的に良くなるということです。したがって、強制的に電気刺激をするのとはまったく異なります。

科学的態度で臨床を切り拓く

中村 私は臨床家として、患者さんが良くなる方法であれば、すべて取りこんでいきたいと思っています。脊髄再生にはたくさんのジグソーパズルが必要です。でも、はっきりしたエビデンスがないまま全部を取り入れたら、何が効いたかもわからず、科学ではなく

なってしまいます。今は一つひとつの検証の段階です。HGFも細胞移植もまず単独でおこないます。

須田 10年前、20年前は「脊髄の再生」といっても現実離れしていて夢のまた夢という感じでしたが、今はもう目の前まできているような気がします。以前は、完全麻痺の方は生活の自立と、心地よく過ごすためのことをやったらあとは、足の筋肉がどんどんやせていってしまうのは仕方ないこととされていました。しかしこれから、再び歩ける時代が来ます。いざ脊髄が再生したときに、骨と皮になった足が動いたとしても、それで歩けるかといったら、そんなに甘いものではないでしょう。ですから、たとえ完全麻痺だとしても、将来を見据えて筋肉がやせて萎縮しないよう、なるべく現状を維持しておきたいと思います。そのために、少し動く人ならHALも利用できますし、皮膚表面からの電気刺激、あるいは硬膜外電気刺激を使うこともできます。そういう状態にして、5年後、10年後に備えるのが大事だと思っています。ただ問題は、機械が高価で普及していないことです。そこで例えば家電量販店で売っている低周波の電気刺激を、個人的に使うのは全然OKだと僕は思います。

一つ、炎症について村上先生に質問させてください。ステロイドや抗インターロイキン、HGFもそうかもしれませんが、こういった抗炎症剤に比べて、神経シグナルで炎症を抑える方法は、どの程度の有効性が見込めるのでしょうか。

村上 炎症を強めたり弱めたりする因子にはいろいろあり、例えば関節リウマチではインターロイキン6をブロックする薬と、TNFをブロックする薬がありますが、患者さんによってどちらのサイトカインがメジャーなファクターになっているかが違うので、効く薬も違います。脊髄損傷でも炎症の種類に応じていろいろとやっていくしかないのではないのでしょうか。僕たちが証明したのは、交感神経という病気を悪くする神経の活性化を誘導することです。今後は副交感神経を刺激したときに炎症が抑制されるかもしれないという仮説について検証していきたいと思いますが、薬剤よりも有効かどうかはまだわかりません。

須田 うちに運ばれてきて最初の1週間ぐらいのMRIで、このぐらいの損傷なら歩けるようになるのではないかと思える人がいるのです。ところが2週間、3週間後に、つながっていたはずの脊髄が消えてなくなっていってしまうことがあります。人によって炎症がひどくて細胞死していってしまうという恐ろしさを痛感しています。

村上 実は僕たちの実験で、動物にかけるストレスが強いと炎症も強くなることがわかりました。交感神経が働くということは炎症を悪くするということでもあるので、須田先生が経験されている炎症の強弱は、もしかするとその理由の一つに、交感神経が優位な患者さんは炎症が強く、副交感神経が優位であると炎症が弱くなるということがあるかもしれません。

医師も患者もその日を信じて最大限の努力を

伊藤 ここで会場からご質問を賜りたいと思います。

会場（患者家族） 中村先生に私のせがれがお世話になっています。事故で半身不随になり、ちょうど1年2か月経ちました。須田先生が、5年後、10年後とおっしゃいましたが、中村先生、本当に5年後、10年後を待っていて大丈夫でしょうか。

中村 このシンポジウムでは、こういう質問が出るんですね。ここではだから、単に夢だけではなくて、我々がどんなに本気で患者さんにご家族と向き合って、日々頑張っているかを伝えなければなりません。そうでないとここに立つことはできません。僕は10年とは言いません、頑張ります。「ベストを尽くす」としか言えませんが、僕たちも頑張るし、皆さんも今、頑張れることをしっかりやってください。背負っているものの大きさを僕はひしひしと感じていますし、岡野先生も、我々と一緒にやっている大学院生も、一人ひとりがそういう思いを感じながら研究に取り組んでいます。毎日頑張っていますから、信じてくださいとしか言えません。

ただ、須田先生と同じく僕も外来でいつも言っているのですが、黙って寝ていても細胞移植して良くなるなんて魔法はありません。我々が日々頑張っているのと同じように皆さんも頑張ってくださいね。筋肉を落とさないようにしてください、褥瘡をつくらなくてください、尿路感染しないでください。残っている筋肉を最大限の状態にしておいてください。細胞移植後のリハビリに耐えられるように。そのときになって「やっておけばよかった」では遅いのです。

須田 中村教授の姿をずっと拝見していますが、過労死するんじゃないかと心配なほど頑張っておられます。うまくいかないこともたくさんあると思うのですが、信じて待つて大丈夫だと思います。ぜひ皆さん、応援してあげてください。

細胞移植の具体的な方法は？

会場（医師） iPS細胞の移植についてですが、軸索の阻害因子が神経細胞の邪魔になるといった場合、瘢痕組織などを完全に取除かないと、植えた細胞がしっかり生着しないのではないか、機能を発しないのではないかと推測しています。須田先生がご報告になった術後1週間で消えてしまう細胞の容量が大きい場合、植えた細胞は本当に実用に耐えるものになるでしょうか。また、網膜より大きな塊である脊髄に細胞を植える方法についてもお聞かせください。慢性期の患者さんに対して、死んだ細胞や瘢痕を切除するような危険な手術をおこなわなければならないような、非常に難しい治療にならないかと懸念しています。イン

岡野 一つはまず、ファーストビューマントライアルではそれほど瘢痕組織が厳しくない亜急性期を対象とします。移植した動物と対照群の比較では、移植した動物では瘢痕組織の形成もかなり軽くなりました。神経幹細胞、あるいはそれに由来した細胞が瘢痕を溶かすような酵素を出しているのではないかとということが期待されます。したがって亜急性期ならおそらく瘢痕組織の切除も不要と考えています。

一方、慢性期では、瘢痕組織を手術的に取除くという、かなり危険度の高い手術も試みられていますが、実際アメリカやスイスのトライアルでは、移植する部位は瘢痕組織を避け、神経幹細胞が十分に威力を発揮できる状態のところで、損傷中心部の頭側、あるいは尾側に分けて付けることをやっています。あるいはアメリカのグループが、後根神経節、交錯が通っているところに移植しています。我々も瘢痕組織を避けて移植することを考えています。それから、瘢痕組織以外の因子にも対処します。コンドロイチン硫酸、プロテオグリカン等々の因子に対し、それを溶かす酵素を利用する。これは手術よりはるかに安全性が高く、瘢痕組織内の邪魔な物質を取り去ることができます。かなり重症な損傷の慢性期のラットで、コンドロイチナーゼABCとリハビリテーションを組み合わせたときに運動機能回復の有意差が出ました。したがって、危険な外科的手術をおこなわなくても、何とかできるのではないかと期待しています。一流の脊髄外科医の執刀が必要なのは間違いないのですが、そうは言っても一流の医師でも失敗するような手術が必要なのは一般の治療法になりませんので、外科的手術なしに瘢痕組織を取り除く、あるいは瘢痕組織を避けて神経幹細胞

を移植する、この2つの方法で治療効果を発揮させるということです。

須田 今話を聞いてちょっとホッとしました。大きな瘢痕はリスクが高く、瘢痕組織を取り除くという操作は最後の選択だと思います。損傷の真ん中に瘢痕ができます。ただ、大事な線維はその周りを走っていますので、必ずしも真ん中が再生する必要はなく、瘢痕の周囲から再生すればありがたい。そして、つながっている神経が機能しないのは、脱髄してしまっているからだと思うので、周囲から脱髄の修復をすれば、おそらく線維が少なくても機能はグンと回復すると信じています。むしろ、真ん中に瘢痕があった方が、合理的かもしれません。

岡野 瘢痕組織が及んでいない神経軸索はやはり脱髄しているので、そこに神経幹細胞を移植することによって再髄鞘化を目指します。そうしますと、神経の伝導速度がかなり回復しますので、見た目の運動機能がだいぶ良くなります。我々の動物実験でも、運動機能の回復のいたい半分ぐらいを再髄鞘化で説明できるというデータが出ています。

伊藤 どうもありがとうございました。では、最後に理事長の大濱から皆様へのメッセージです。

大濱 今日は本当に長い時間、ありがとうございました。私たち日本せきずい基金が、北海道でシンポジウムをするのは初めてです。お話を聞かれた方はわかると思いますが、2017年に一つの節目が来ます。これは岡野先生が言われたように、亜急性期の脊髄損傷に対するiPS細胞由来の神経幹細胞移植術の治験が始まるということです。その後2018年か2019年に皆さんがお待ちになっている慢性期が治験に入ることになると思います。私たちはみんな慢性期をずっと待っていました。具体的に期限が見えてきましたので、さらに期待は高まります。逆に、患者である私たち自身もアクティブなリハビリをしていかないと、せっかくのチャンスがもったいない。今日、先生方がおっしゃったように、私たち自身も努力をして、慢性期の治験を迎えたいと思います。

もう一つ、日本せきずい基金は寄附だけで運営している団体で、震災以来、財政が厳しくなっています。帰りに少しだけでも募金箱に寄附してくださると大変ありがたいです。今日は東京の方から岡野先生と中村先生、本当にありがとうございます。北海道から須田先生と村上先生、本当にありがとうございます。先生方にもう一度拍手を送ってください。（拍手）

参加者の声

Q1:本日のシンポジウムのご感想・ご意見をお聞かせください。

Q2:今後のシンポジウムのテーマ・ご希望があればお聞かせください。

Q3:日本せきずい基金へのご意見・ご要望があればお聞かせください。

(順不同、原文のまま)

【当事者／患者・障害者】

#1

Q1:先生方の情熱が当方に伝わり、今後もしゃや良い生活態度に努力します。

Q2:ディスカッションをもう少し長くして下さい。

#2

Q1:治験の最前線での状況がわかりやすく説明していただき、よく理解できました。一日も早く脊損患者に使えるようになればと願っています。

#3

Q1:損傷して4年目(C3、4)になりますが、自身、家族の今後の展望に向けて有意義な内容となりました。

Q2:今後、さまざまなケースの展開が発表されていくと思います。いい結果になることを祈念します。そして一日も早く治療方法が確立することが第一の希望です。情報の提供をお願いします。

#4

Q1:現在様々な研究が行われていることが分かり、将来展望が明るく見えました。但し慢性期患者としては今後何をすればよいのかも分かりません。最終項目の  パネルディスカッションで、須田先生が低周波やりハビリで動けるようになった時のために備えておくべきと

当事者側へお話しされたので、そのようなこともこれから知りたい。

Q2:HGFによる脊髄損傷急性期患者への臨床試験について、現在試験中とのことで、今後の詳細な結果報告を期待しています。

Q3:再生医療への取り組みが分かりました。前を向いた医療の進歩、将来の話を聞くことができました。そのうえで、『今現在』の脊損者への問題や、情報共有へも積極的に取り組んで頂きたいと思っています。

#5

Q1:ALS患者です。今日は東北大のHGFの治験の結果を知りたくて参加しました。残念ながらそれについては分かりませんでした。HGFと幹細胞治療の違いなどが、分かりやすくて、興味深く拝聴しました。2時間があっという間でした。

Q3:シンポジウムには3回(東京で2013、2014)参加させていたしていますが、せきずい基金は政治力がとてもあるように感じます。ALS協会と比べて、シンポジウムも内容が濃く、運営含め、協会同士がもっと連携して、ノウハウを教えて頂けたらなと思いました。草の根活動も大切だけど、お金も大切ですね。

【家族】

#6

Q1:慢性期にも希望が。一日も早く治療を開始してほしいです。

Q3:シンポジウムの会場を北陸でもお願いします。

#7

Q1:とても勉強になりました。

Q2:慢性期の家族を抱えている者へのアドバイスがほしい。

Q3:頑張ってください。

#8

Q1:将来希望の持てる話を聞けました。

Q2:iPS細胞発見地、京都でのシンポジウム開催を。京都では脊髄損傷治療が遅れているような気がします。脊損発展のために京都でのシンポジウムを。

Q3:今の現状でがんばってください。

【研究者】

#9

Q1:基礎研究(これから治療に繋げていく研究)と実際の臨床研究のバランスの良いシンポジウムだったと思う。例年は東京でのシンポですが、別サイトで実施されるのも良いと思った。

Q2:iPS細胞以外の脊損細胞治療法について。例えば嗅神経鞘細胞や骨髄間質細胞といった細胞治療の臨床研究の成果について。

【医療福祉関係者】

#10

Q1：非常に良かったです。

Q2：リハをテーマにした話も聞きたい。

#11

Q1：大変勉強になりました。急性期の病院は患者さんは選べないと思うので、早く治験が終了し、有効な治療が普及してほしいと思います。

Q2：慢性期の治療、リハビリテーション。合併症を持つ高齢者の治療、リハビリテーション。

#12

Q1：須田先生のご指摘のとおり、「大学病院、救命センター」のみでは、良い脊髄損傷の一貫した治療はできないと思います。

Q2：①今後の産学協同の状況について。②急性期・亜急性期の管理について。人工呼吸器からの離脱困難例や、低栄養が持続する例などの実際の対処法など。

Q3：大変勉強になりました。頑張ってください。

【一般】

#13

Q1：中村先生の言葉がとても心に響きました。こんなに素晴らしい先生が過労死されては困ります。私はアトピーの方の改善をサポートするという使命のもと、現在頑張っておりますが、険しい道のためたたかれる覚悟で進みます。そんな私に、中村先生の言葉は最高のギフトでした。

#14

Q1：基礎の研究から最先端の治療法の開発までを一貫して解説して

もらえたので理解ができた。新しい治療法を作ることがどれだけ大変なことか分かった。

Q2：リハビリテーションの考え方やHALの詳しいこと、生活改善について。

Q3：このようなシンポジウムを東京や大阪で開催してほしい。

#15

Q1：脊損治療の最先端のことを知る貴重な機会を頂き、ありがとうございました。

#16

Q1：今後の動向を詳しく伺うことが出来、京都より参りましたが、参加させて頂き、本当に良かったと思っています。

Q2：iPS等々の治験例、症例検討、リハの観点などについてのシンポジウムの開催と、私は京都在住ですが近畿圏での開催を熱望します。HGF、iPS等、急性期脊損治療など急性期及び亜急性期のみではなく、慢性期治療について大きな光となる療法の今後の動向について様々なお話が聞きたいと思っています。

【学生】

#17

Q1：とても分かりやすく、また次回聞きたいと思う。自分は医療学生なので、とても参考になりました。

Q2：資金が少ない中、これから支援していくので頑張してほしいです。

#18

Q1：私はリハビリテーション学科の学生なのですが、慢性期にiPS細胞を移植することによって機能を改善させるために十分な筋力を維持

できるように促すのは、自分たちの役目だと感じた。

#19

Q1：学生であり、脊髄損傷についての知識・理解が十分ではなかったが、とても分かりやすく聞かせていただくことができました。これを機会にもっとたくさん勉強していきたいと思います。

#20

Q1：脊髄損傷の治療がこれからどうなっていくのか、とても興味をもつことができた。研究という分野は難しいものだが、患者さんを良くするためにやっているということがとても伝わってきた。

#21

Q1：再生医療の可能性や脊髄損傷の現状を知ることができました。先生がたの治療に対する熱い思いに感動しました。当時者の方やその家族の方々の期待に応えるためにも、本当に頑張してほしいと感じました。

【その他】

#22

Q1：非常にわかりやすくお話しいただきました。将来に希望が持てる話で、より早期に臨床応用できることを望んでいます。

Q2：HGF治験の中間最終結果報告。《製薬会社員》

#23

Q1：脊髄損傷療法について大変勉強になりました。（急性期におけるHGF、再生医療の現状）



全労済2015年度社会福祉活動等助成事業

地ノド寄せ、9 p mで

NP0法人日本せきずい基金 2016年3月25日刊行