1998年10月９日第三種郵便物認可（毎月３回８の日発行）　　2010年９月５日発行　SSKU増刊通巻3594号

SSKU　特定非営利活動法人

日本せきずい基金ニュース

〔季刊〕 No.46 2010－9

神経障害性疼痛 治療薬の現況

厚生労働省の「慢性の痛みに関する検討会」では昨年より3回の審議を経て、報告書の作成段階に入った。

そこでは、個々の患者の状態に応じた適切な治療が選択されているとは言いがたい現状や、慢性の痛みに対応する総合的アプローチのための診療体制が無いなどの問題から、疼痛教育まで広範な課題が提言される見込みである。

本号では第2回検討会議事録における、柴田正彦阪大教授（疼痛医学講座）がプレゼンテーションされた疼痛治療薬の現況を紹介する。　〔文責：せきずい基金事務局〕

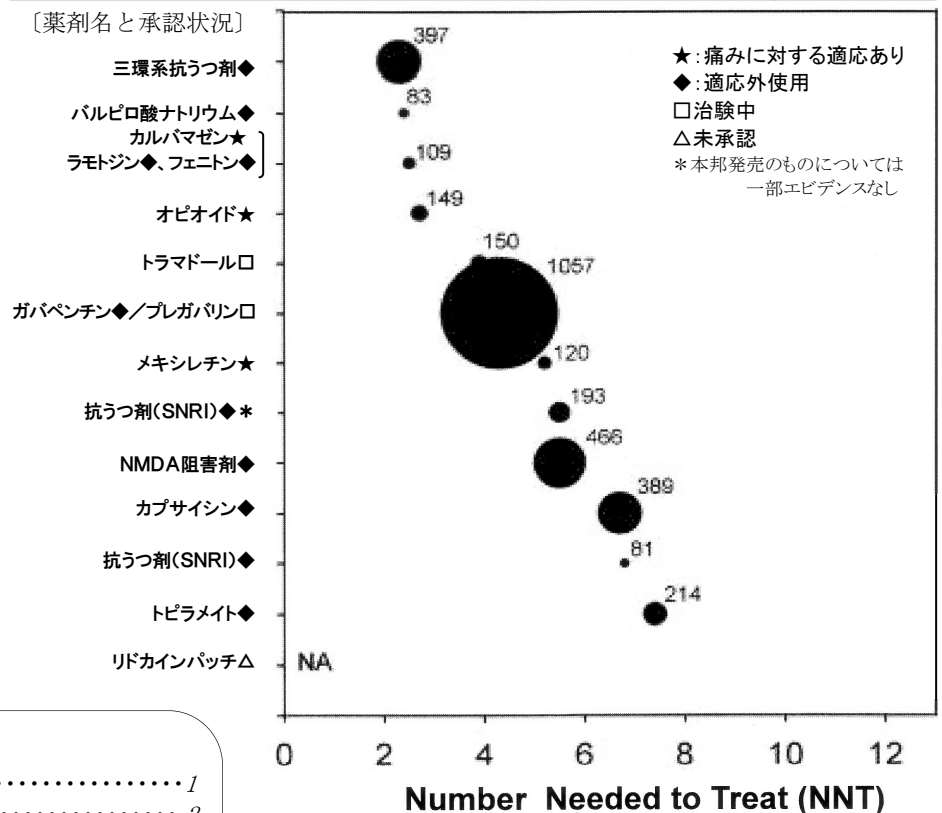
下図は、神経障害性疼痛に対する薬剤のエビデンス〔証明された効果〕を示す。

適応外使用（◆印）がたくさんあるが、これは痛みに対する適用がない〔医療保険として効能が承認されていない〕ため、うつ病やてんかんなどの病名を付けるか、自由診療でしか使えない薬剤である。カルマゼン、オピオイド〔モルヒネ〕、メキシレンチンが痛みに対する適応がある。オピオイドはがん性疼痛に適用があるが、がん以外に適用があるのは従来はモルヒネの徐放剤でない錠剤・粉薬・コデイン〔モルヒネの化合物〕しかなかった。ごく最近、経皮吸収型の麻薬性鎮痛薬〔フェントス・テープ〕が適用となった。ただし、あらゆる痛みに適応があるのはオピオイドだけで、カルマゼンは三叉神経痛のみに、メキシレンチンは糖尿病性神経障害のみに適応がある。

三環系抗うつ剤は昔からあり、薬価も非常に安く、NNT〔下図参照〕もよく効くことがすでに証明されているが、製薬会社の立場から見ると新たに治験をして痛みへの適応とすることには消極的になるのではないかと思える。

労災では症状固定後も外傷なので神経障害を伴う痛みが続くことが多い。しかし労災アフターケアでカバーされているのは鎮痛薬と月に一定回数の神経ブロックなどに限られている。消炎鎮痛剤は神経障害性疼痛にエビデンスがなく、三環系抗うつ剤やてんかん薬での管理が望ましいが、それらがカバーされておらず、保険病名でさえもアウターケアでは使えない。 ■

〔薬剤名と承認状況〕



図はFinnerup ら, *Pain* 2005 より柴田阪大教授が改変。薬剤名が色別表示されていたため、事務局で凡例のように表記変更。

横軸の**NNT**は、何人の患者に1人、効果があるかを示す指標。例えば“5”の場合、5人に1人がこの薬剤で効果があることを示す。 図中の数字は症例数。〔この論文では、VAS（視覚疼痛尺度）を用いて、半分以上良くなった場合を効果ありとしている〕

プレガバリンの治験実施

《受傷後1年以上経過した脊損慢性期の方で、マヒ領域に頑固な痛みのある方》を対象にプレガバリン（ファイザー社）の治験を実施中です。

ご関心のある方は、福岡県飯塚市の労働者健康福祉機構・総合せき損センターまで問い合わせて下さい。（電話：0948－24－7500）。

プレガバリン〔商品名：リリカ〕については会報43号（2009年12月刊）の「神経因性疼痛のマネジメント」で紹介しましたが、脊髄損傷など中枢神経障害性疼痛の治療薬として2006年にEUから認可され、日本では帯状疱疹後疼痛の治療薬として、本年4月に認可済み。〔基金事務局より〕

【目次】

- 神経障害性疼痛治療薬の現況……1
- 上肢機能の維持（第3回）……2
- 幹細胞ウォーズ……5
- 決算報告……7
- 嗅粘膜移植報告／募金報告……9
- ドリームキャッチャー：車椅子のジャズピアニスト……10
- 福岡：再生医療シンポジウム報告……11

〔講演；岡野栄之・粂　昭苑・岡田誠司／司会；瀬川茂子〕

〔リハビリ〕

脊髄損傷患者用ガイド：What You Should Know　上肢機能の維持　③

PVA（米国退役軍人マヒ者協会）『上肢機能の維持』の連載第３回。翻訳：赤十字語学奉仕団（桑原真里子、佐藤麻利子、新谷進、中久保慎一、間宮薫、渡辺理恵子）

■7. 体力（続）

前腕と肩甲骨のためのストレッチ

前腕と肩甲骨の周りの筋肉も、ストレッチする必要があります。これらの部位を対象とする二つの運動は以下の通り。

> ***注意：*** これらの運動やその他の新しい運動は、一人で行う前に、訓練を受けた専門家と一緒にやることです。

肩の内旋

肩の内旋ストレッチ（いすに着座）

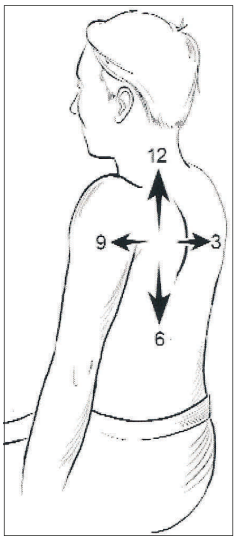
- いすを戸口に進める。
- 肩を上げる。
- 腕を肘で直角に曲げる。
- 肘と手をドア枠に寄りかからせる。
- 左手を使っていすを少し前に押す。
- 肩の近くの胸にストレッチ〔伸展〕を感じるはずです。
- 腕をこの姿勢に動かすことができない場合は、仰向けに寝て、介護者に手を使ってもらい運動をする。（介護者が、あなたの上腕を横側近くに維持しながら、前腕を横側へストレッチする）。
- 痛みを感じたら、すぐにやめましょう。

菱形筋と僧帽筋

- いすに座ります。目標は、肩甲骨を四つの異なる方向に動かすことです。肩甲骨を時計のように12時と3時と6時と9時の位置に動かします。
- 肩をすくめることから始めます。次に、肩を前方に回転させ、肩甲骨を押し下げます。それから、肩甲骨を一緒にぎゅっと引きます。肩をできる限り後ろに伸ばします。
- 肩甲骨を動かすことができない場合は、横向きに寝て介護者に肩甲骨を四方に動かしてもらいます。

肩の内旋ストレッチ（仰臥）

最良の結果を得るためには、少なくとも週に2、3回、前腕と肩甲骨をストレッチする必要があります。初めて行うときには、各筋肉を3回ストレッチし、毎回15～30秒間続けなければなりません。ストレッチが楽に行えるようになるにつれて、ストレッチの時間と回数を増やして下さい。



菱形筋と僧帽筋の着座ストレッチ

首、体幹上部、肩および腕の表面の筋肉のすべてを、必ず十分にストレッチしましょう。自分で筋肉のすべてをストレッチできない時は、ストレッチを手伝ってくれる人を探して下さい。

たいがいは療法士は介護者に対し、ストレッチを手伝っている間に、腕に「弛緩力」を与える方法――ストレッチを楽に効果的に行うため、肩の関節を優しく引っ張る――を教えます。これは適切な手法です。ストレッチしているときに、介護者から優しくし弛緩力を与えてもらうことは結構なことです。これらは可能なストレッチ方法の、ほんの一部です。自分だけのために作られた総合的な運動プログラムを得るために、かかりつけの医師、作業療法士、理学療法士、あるいは障害者に対するストレッチ・筋力強化訓練を専門とする運動トレーナー〔運動療法士〕に相談しましょう。

筋力強化運動

体力維持療法を最大限に活用するためには、筋力強化運動を定期的に行う必要があります。この運動を開始する前にも、かかりつけの医師、作業療法士、理学療法士、運動トレーナーなどに相談して下さい。筋肉強化運動は健康的な活動ですが、運動量が多すぎたり速すぎたりすると、けがをすることがあります。この運動について介護者に手伝ってもらう場合には、その介護者も、必ず適切な訓練を受けていることが必要です。

抵抗力に逆らうことによって、筋力が強化されます。スポーツをやるなら、ジムで運動したり何か運動用具を入手する必要があります。そうでなければ、恐らくダンベルやラバーバンド*だけがあればいいでしょう。

＊　長さ1－2mの帯状の弾力の強いスポーツ用ゴムバンド。

ラバーバンドを使うことは、運動プログラムの中に抵抗力を加える最も安価で安全な方法の一つです。ラバーバンド

は、必要に応じて運動をきつくしたり楽にしたりするように、様々な抵抗力のものがあります。

ほとんどの場合、バンドの色別に抵抗力が違います。バンドの製造会社ごとに各バンドの抵抗力量を示す色彩設計が違います。運動プログラムを始めるには、どのバンドの色を使うべきか、強化に応じてどのように抵抗力を大きくしていくべきか、療法士に相談して下さい。ラバーバンドは医療用品会社、作業療法士あるいは理学療法士から入手することができます。

次の三つの運動は、強化することが最も重要な部位です胸と背中と腕の筋肉に重点を置いています。

覚えておくこと　筋力強化運動は、一日おきにやると、つまり一日やって次の日に休むと一番効果があります。ストレッチは毎日行い、筋力・抵抗力訓練は一日おきにしましょう。

肩の内旋

この運動は棘下筋と肩甲下筋を強化するものです。

- 仰向けに寝る。
- 腕を体の隣りに置く。
- 肘を直角に曲げる。
- できる限り、前腕を体の方へ回転させ腹に触れる。次に前腕を体から遠ざけるように回転させる。

「広背筋」の引き下げ

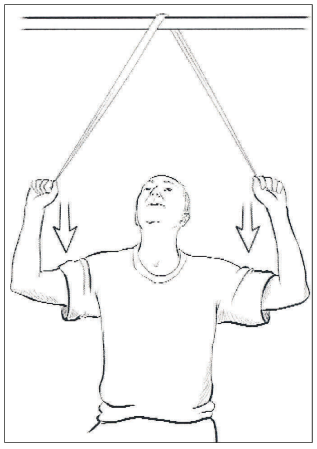
この運動は、背部の広背筋〔コウハイキン〕と前鋸筋〔ゼンキョキン〕を強化するものです。

- 腕を横側へと体幹と腕の間を直角に出して座る。
- ラバーバンドを壁にしっかりと取り付けたフックや他の保持固定具に架ける。
- ラバーバンドを引き下ろす。

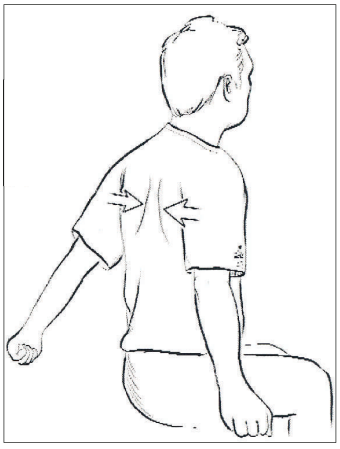
肩甲骨の締め付け

この運動は菱形筋と僧帽筋を強化するものです。

- いすに座る。



広背筋引下げ運動



肩甲骨後退運動

肩の内旋運動

注　ラバーバンド（図のようなもの）は、様々な抵抗力のものがあります。療法士に相談し、自分にいちばん合ったバンドの力を決めましょう。

- できれば両腕をほぼ45度まで上げる。
- 肩甲骨」を一緒に「締め付け」、5秒ほど持続する。

1セットにつき10回繰り返します。上記3セットの運動をすべて行うこととします。簡単過ぎた場合、ハンドウエートを加えます。最初は軽く、だんだんウエートを上げましょう。弾力性の小さい、つまりストレッチするのが難しいバンドを使うこともできます。一つの運動を10回くらい、つまり、1セットやると疲労が出てくるほどのウエートや抵抗力を使います。

もう一つの選択肢は、反復数を増やすことです。何回か反復することから始め、何週間かの間に反復数を増やしていきましょう。筋力がつくと、筋肉を疲れさせるには反復数の増加が必要となります。反復数が増えたらハンドウエートを加えますが、やりすぎないで下さい。ウエートか反復数のどちらかを調整しますが、決して両方を同時にやってはなりません。

これらの運動は、可能な多くの筋力強化運動の一部に過ぎません。自分のために作られた総合的な運動プログラムを得るためには、作業療法士、理学療法士、障害者の訓練を専門とする運動トレーナーなどの医療専門家に相談する必要があります。優れた療法士やトレーナーは、特に体にあった追加の運動を教え、運動を正しく行うようにします。

運動プログラムは年齢、体重、体調、障害ならびに日常の活動、生活様式、スポーツへの関心、個人目標などを考慮に入れなければなりません。生活のこの面をおろそかにしてきたならば、これ以上遅らせてはなりません。ストレッチ運動と筋力強化運動は、すべての人の健康に必須です。

覚えておくこと

余分な体重とは、体の負担の増加、一層の力の必要、腕への圧力の増大を意味します。消費できる以上のカロリーの食事を取らないで下さい。過剰な脂肪が腰の周りにずっと残ってしまいます。

■8. 適切な習慣

毎日正確に行わないと、やがて身体の損傷を生じる動作には、次の4つがあります。車いすの駆動、到達運動と吊り上げ運動、移乗、および減圧です。

8−1. 車いすの駆動

車いすを駆動する場合には、1漕ぎをスムーズに、長くしましょう。1漕ぎが長ければ長いほど漕ぐ回数が減少し、したがって、手首、肘や肩への負担が少なくなります。スムーズな漕ぎ方は、手がハンドリムに触れた際の衝撃を減少します。一定したフォロースルー動作*は、手首と肘にかかる力を最小限で維持します。　注＊　動作後に腕が自然に振り抜かれること

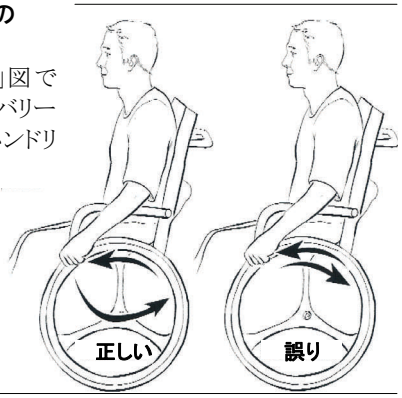
習慣にしましょう
漕ぐ動作は、腕への負担が最小であるようにしましょう。

車いすを前進させる1漕ぎは、プッシュとリカバリー〔元に戻す〕との2つの部分に分けられます。プッシュの時点では、掴んだ位置から手放す位置まで、ハンドリムに手を置いたままです。リカバリーの時点では、プッシュ時と同様にハンドリム沿いに手を戻しがちですが、その動作は望ましい動きではありません。「押して引く」動作でのリカバリーは短くなるため、長く、衝撃の少ない漕ぎは得られません。

望ましいスムーズで衝撃の少ない動きのためには、手を前後に動かしたり、「押して引く」のではなく、旋回させる動作が必要です。ハンドリムから手を離したら、下へ落としましょう。車軸に触れるようなつもりで、低い位置で手を戻しましょう。手の動く経路は、ハンドリムの大きな円の中に小さな円を描くようにしなくてはなりません。小さなギア（あなたの手）で、大きなギア（大車輪）を回している様子をイメージしましょう。望ましい動作はぐるぐると回転させることであり、上下に動かすことではありません。

車いすを前進させる際の正しい方法と誤った方法

注意：左側の「正しい」図では、スムーズに漕ぎ、リカバリーの段階では手を離してハンドリムの下方へ下ろしている。



8−2. 到達運動〔リーチング〕と吊り上げ運動〔リフティング〕

台所、洗面所、車庫あるいは職場にある、肩の高さよりも高い棚は、身体を損傷することがあります。もちろん、手は届くでしょう。しかし、台所の高い戸棚にある小麦粉や砂糖、あるいは洗濯機の上に置いてある洗剤の重量だけでも、手を伸ばして持ち上げなければならないと、肩に大きな圧力を与えます。

何かを持ち上げる際に、腕の位置が高ければ高いほど、肩への負担は大きくなります。本棚、クローゼット内のハンガーや職場のファイリングキャビネットなどには、繰り返し手を伸ばして取るような物品が収納されています。あなたよりも高い位置にあるものへ手を伸ばす代わりに、拾い上げられるように空間を整理し直すことは、労力の費やし甲斐があるでしょう。

習慣にしましょう
腕は身体の近くに維持しましょう。

食糧雑貨店、図書館、その他、公共施設のすべてで車いすユーザーは吊り上げ運動を頻回に行っていますが、それらの場所は立位の人間のために設計されているのです。居住や仕事の場所を自分に適応させましょう。使用する物品は低く、手近な場所に置きましょう。体位調節や移乗で肩を使わなければならない動作のために、肩を温存しましょう。

習慣にしましょう
体位と動きをコントロールできる速度で動作を行いましょう。

腕を伸ばしすぎないよう、注意が必要です。何かを拾う時には、車いすをその物体のすぐ近くまで動かし、物体の重さを身体の近くに維持しましょう。腕をいっぱいに伸ばした先への軽い負重は、至近距離での重い負重と同様の圧力を腕に与えます。〔以下、次号掲載〕■

〔幹細胞研究〕

幹細胞ウォーズ
“Stem Cell Wars”

英国の科学教養誌「ニューサイエンティスト」7月12日号が、iPS細胞をめぐる国際的な研究開発競争における米国優位の「不都合な真実」を伝えている。〔抄訳：せきずい基金事務局〕

《ノーベル賞を誰もが手にすることができるとき、世界中の科学者は平等な競争条件のもとで争っているだろうか?》

《細胞のリプログラミングにおいて最も有力な研究者が明らかになるのは、科学者たちがそれぞれの研究について何回言及したかを記録することによる。》

新しい知見は刊行のために投稿され、研究は客観的な査読のために「ピュアレビュー」の専門家に出され、そして最も良い研究は最も一流の専門誌に即座に掲載される。

しかし何人かの幹細胞生物学者が、反則〔foul〕に泣いている。昨年〔2009〕、競争の激しいことで周知のこの分野の14人の研究者が、「筋の通らない、妨害をする〔obstructive〕レビュー」についての不満を、主要なジャーナルに投げかけた。彼らは「本当にオリジナルな研究成果の公表は、遅らされるか、または拒絶されているようだ」と主張した。

この抗議に触発され、*New Scientist* 誌は幹細胞研究の最もエキサイティングで競争の激しい分野での出版のダイナミズムについて詳細に調べてみた。このめまぐるしく動く分野では、ほぼ間違いなくノーベル賞が賭けられており、生物学者たちは研究成果を一流専門誌へ発表するために、熾烈に競い合っている。

我々の2006年以降の200の研究論文からの分析によれば、米国を拠点とする科学者が大きな優位を享受しており、彼らの論文が他国の研究者の論文より速く、重要な専門誌で発表されていることを明らかにした。

その分野の開拓者である日本人研究者からの2つの論文の刊行が最も遅れ、何人かの彼のライバルは米国科学アカデミーのメンバーが受ける「物議を醸すチャンネル」を用いて素早い刊行への抜け道〔inside track〕とした。その目的を読み解くことはたやすい。

抗議の手紙は、例えば何が論文掲載の障害になっているのかを専門誌の査読者が匿名でコメントするよう要求した。多能性幹（iPS）細胞誘導研究は、高度の利害関係がからみ、掲載のバイアスを探すのに明白な場所である。

手紙の署名者の一人は、細胞のリプログラミングのパイオニアである京都大学の山中伸弥教授である。彼が、マウス皮膚細胞のリプログラミングを最初に示した4年足らずのうちに、山中はノーベル賞候補者であることが当然のこととして言及されてきた。

最強のリンク　京都大学の山中伸弥教授は細胞のリプログラミングの分野で最も有力な科学者だが、彼は米国を拠点として強くリンクした研究者グループと、激しく競い合っている。この分野での影響をマップするために、*New Scientist*誌では論文引用をベースとしたソーシャルネットワーク・ダイアグラムを作成した（次頁の図参照）。

我々は2006年以降、148の著名な専門誌に発表された論文の中で、1人の著者が4回以上引用された研究を参照した。山中の研究は全員から引用されていた。しかし、米国以外の科学者間にはこのようなリンクはなく 、米国で最も関係のある研究者を連結するもう1つのリンクがある。

ボストン地域――MIT（マサチューセッツ工科大学）のR. ヤニッシュ〔Rudolf Jaenisch 〕は山中の最強のライバルであり、他の2人の主要なプレーヤーであるホッケドリンガー〔Konrad Hochedlinger ハーバード大学幹細胞研究所〕とキャスリン・プラース〔UCLA〕は彼の研究室で働いていた。

近くのハーバード幹細胞研究所にホッケドリンガーがいる間にプラースはロスのカリフォルニア大学に移動したが、彼はG. デイリーとD. メルトンのラボ〔共にハーバード大学の研究者〕も主宰していた。アウトサイダーは1998年にヒト胚性幹細胞の樹立に最初に成し遂げたウィスコンシン大学マディソン校のJ. トムソンである。

我々は米国以外の著者による論文が受理し公開されるのに、大幅に長時間かかっていることを発見した。

「一流専門誌への論文掲載が100日以内に受理される比率は、米国ベースの著者が78%、米国以外の著者では54%である」

論文受理への障害は、査読者のコメントが遅延することで起き、または多くの変更要求を行うことから起きる。

大きいことは良いことか？　この分野の第一人者であるハーバード幹細胞研究所のホッケドリンガーは、米国の主要ラボはしばしばより大きく、より良い資金があるため、論文修正をより容易に扱うことができることを示唆した。

全体として、我々の分析には216の論文、米国内で働いている519人の科学者が含まれる。しかし強いインパクトを持つ専門誌のサンプルでは、148論文のうち94本を米国の科学者が占め、著しく偏っていた。

英語力不足は一部の科学者を不利な立場に置くもう一つの要因である。米国ベースの主要なiPS細胞研究者であるMITのヤニッシュは、「アジアからのいくつかの論文はひどい英文で、もしそれらが実績を持たない研究室から来た場合、特に評価を得ることは困難だろう」と主張する。

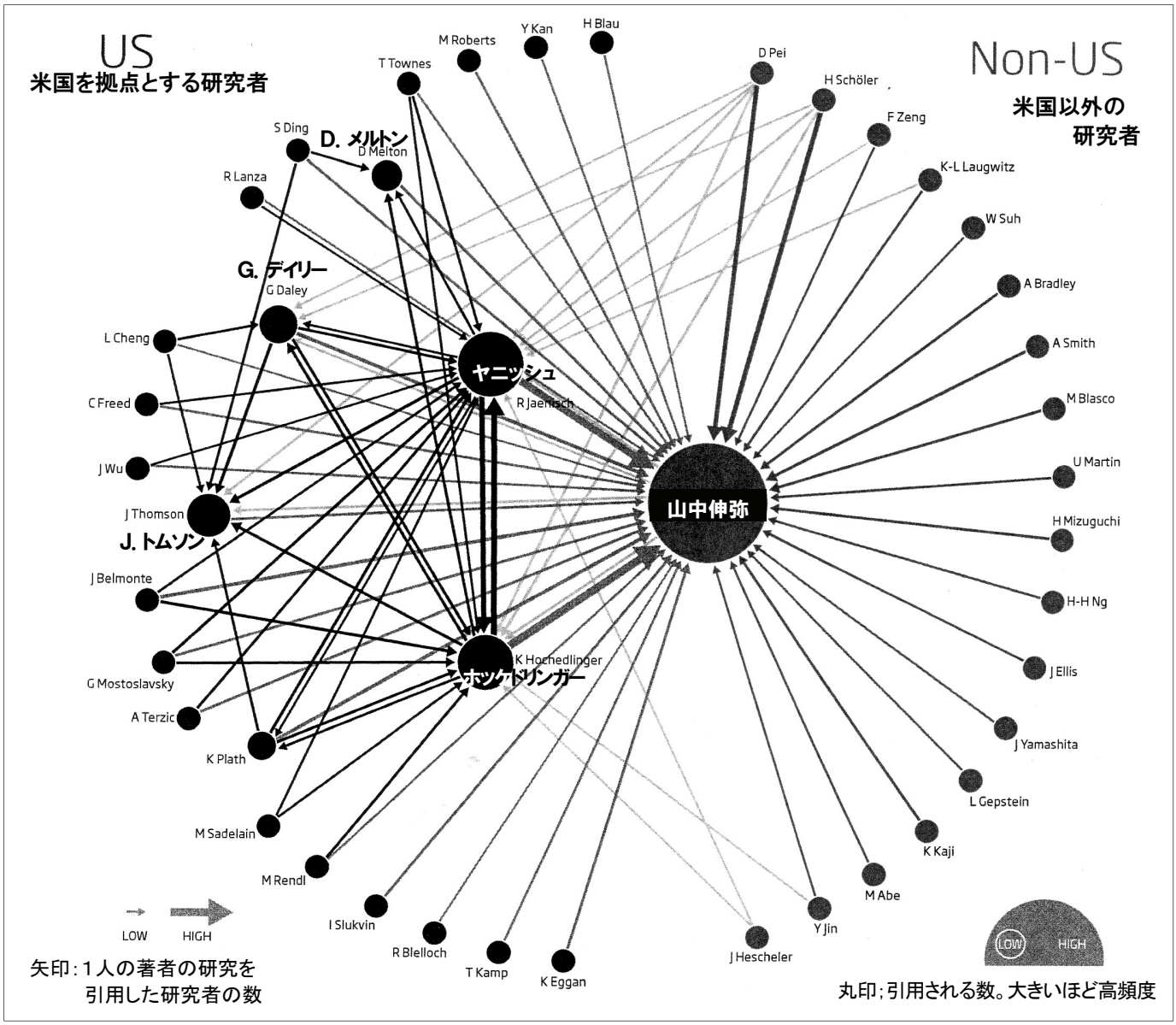
彼らの知らないラボからのレポートに、他の査読者が乗り気ではない場合、米国をベースとする幹細胞生物学者の優位性を説明するための、強い繋がりが存在するようだ。

さらに不可解なことは、山中のこの分野での位置を考えると、なぜ彼の10論文のうちの2本が、最も長く立ち遅れたのだろうか。 すべての論文で最も遅れたものは、腫瘍抑制因子*p53* がiPS細胞の形成を抑制すると山中が報告した論文である。この論文は受理されるのに295日もかかった。 結局それは2009年8月に、4つの同様の研究と並んでネイチャー誌に掲載された。

一流専門誌への抗議の手紙のまとめ役となったケンブリッジ大学のオースチン・スミスは、「山中の論文は他のどれよりも何カ月も前に提出されていた」と批判する。

山中伸弥はノーベル賞の最有力候補者だが、過酷な競争の中にいる。山中は、「専門誌の編集者たちは米国以外の科学者からの論文にはそれほど興奮しないようだが、し

図：論文引用のソーシャルネットワーク・ダイアグラム



かし米国の主な研究室から同様の論文を受けると気が変わるかも知れない」と指摘する。

この事例では、ホッケドリンガーは山中のおよそ6カ月後に彼と同様の論文を提出した。ホッケドリンガーは、彼の公表前に山中の*p53*の研究に気づかなかったと言う。

米国科学アカデミーのメンバーは、*PNAS*〔Proceedings of the National Academy of Sciences、米国科学アカデミー紀要〕に毎年、最高で4本の論文を「寄稿」〔contribute〕してアップすることができ、そして、他の科学者を代表して2本の論文を、どちらの場合も査読者を選び「コミュニケート」することができる。

私たちのサンプルとしたiPS細胞に関する16本の*PNAS*論文については、14本が米国を拠点とする科学者からのもので、そのうち12本はこれらのルートからだった。

他の2本は日本からのもので、そのうち1本はアカデミーの日本人メンバーからコミュニケートされたものである。*PNAS*の論文のまさに37％がアカデミーのメンバーによる寄稿、コミュニケートされたものである。論文のうち、3つはヤニッシュのものだ。

・・・「この幹細胞全体のフィールドは、とても加熱していて、とても競争が激しい」とヤニッシュは語った。 ■

日時：2010年10月2日（土） 14:00－16:30
会場：ベルサール新宿 （入場無料・定員800人 先着順）
東京都新宿区西新宿6-13-1 新宿セントラルパークビル1F
講演：山中伸弥 教授
高橋 淳 准教授（パーキンソン病治療の開発）
長船健二 准教授（糖尿病・腎臓病等治療の開発）
申込: http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/ へ

NPO法人
ピッケルニ

私たちは障がい者及び
高齢者の自立を支援します！

★訪問介護ヘルパー随時募集中★

■ ピッケルニの事業内容 ■

・東京都近郊へのホームヘルパー派遣
・月２回の重度訪問研修開講
・地域移行や自立への活動支援
・各種相談業務

〒152-0031
東京都目黒区中根 2-13-14-1F
TEL：03-3725-8836 ／ FAX：03-3725-8837
E-Mail：piekernie@pf6.so-net.ne.jp

〔決算報告〕

平成２１年度収支計算書

（H21年４月１日～H22年３月31日）

特定非営利活動法人　日本せきずい基金

【収入の部】	（単位：円）
１）助成金・補助金	15,300,000
２）募金・寄付金	11,006,121
３）受取利息	101,974
４）雑収入	0
当期収入合計（A）	26,408,095
前期繰越収支差額	37,579,471
収入合計（B）	63,987,566
【支出の部】	
１）事業費	〔19,187,500〕
募金活動事業費*1	233,220
脊髄再生促進事業	352,836
10周年記念事業*2	6,927,207
慢性期ガイド刊行事業*3	6,885,988
広報活動事業費*4	4,788,249
２）管理費	〔4,476,071〕
給料手当	382,370
法定福利費	0
福利厚生費	14,577
通信費	288,934
荷造運賃	321,607
水道光熱費	53,150
旅費交通費	164,965
会議費	900
事務用消耗品費	59,981
備品消耗品費	458,911
新聞図書費	151,064
地代・家賃	2,124,000
保険料	149,760
租税公課	233,860
諸会費	180,020
支払手数料	54,915
雑費	0
事業活動支出計	23,663,571
事業活動収支差額	2,744,524
前期繰越収支差額	37,579,471
次期繰越収支差額	40,323,995

〔注記〕
＊１：郵便振替用紙ほか
＊２：国際シンポジウム「中枢神経系の再生医学」の開催と、事業報告書の刊行（福祉医療機構助成事業）
＊３：『脊損慢性期マネジメントガイド』　15,000部の刊行（福祉医療機構助成事業）
＊４：会報（季刊15000部）無償頒布、ホームページの更新及び、「脊損ヘルスケア」基礎編・Ｑ＆Ａ編の増刷

○募金の主な内訳：

個人（延べ）	1,213件	6,341,202円
法人・団体	48件	4,047,148円
計：	1,261件	10,388,350円

〔臨床試験〕

嗅粘膜移植プロジェクト
2010大阪　報告

日時:2010年7月17日(土) 13:30～17:30
場所:大阪大学吹田キャンパス・銀杏会館3F　大会議室

1）概　要　「自家嗅粘膜移植」は、脊髄損傷慢性期の患者に対して機能回復効果が確認されている治療法である。2001年からポルトガル、リスボンのEgaz-Moniz病院のDr.Carlos Limaらを中心に各国で約300例が行われ、多くの機能回復例が報告されている〔13頁の岡田講演も参照〕。

日本において自家嗅粘膜移植は、先端医療研究の臨床応用へ誘う「モデルプロジェクト」として、大阪大学脳神経外科・脊髄グループにより「自家嗅粘膜移植による脊髄損傷機能再生法の開発」と題され、平成21年から臨床研究による有効性・安全性検証が進められている。

この治療法には、①手術　②リハビリテーション　③動物を利用した基礎研究が平行して行われおり、講演では、①、②、③及び④サイバニクスに関する報告が行われた。

2）発　表(実施項目及び結果)

① 手術:以下の手順に従い手術が行われ、その際の安全性の発表が行われた。

手術により患部肉芽組織を摘出　→　正常脊髄を露出　→　1～2mm 角に細切した患者本人の嗅粘膜を脊髄腔に充満させる。胸椎損傷患者5人に対し手術が行われた結果、感染などの症状は確認されず、自家嗅粘膜移植手術の安全性が確認された。

② リハビリテーション:以下2段階に分けられ、各々の支援体制と有効性が発表された。

1. 手術後1ヶ月以内に手術を行った病院で行われる、転院までのリハビリテーション――術後2週間程度から1ヶ月まで、上下肢及び立位でのリハビリテーショを行った。結果、痙性の増強及び下肢機能変化は確認できず、体幹筋群の筋収縮例は1例確認された。運動機能向上の有効性の確認は出来なかったが、大きなトラブルはなく、手術病院から転院までのリハビリテーションとしての問題のないことが確認できた。

大阪大学病院では、HAL(後述)の導入を検討しており、指定リハビリテーション施設も増加させる（新たに和歌山医大を嗅粘膜移植後のリハビリテーション施設に認定)。

2. 受け入れ施設で機能回復のために行われる継続的なリハビリテーション――平均2時間/日で12～13ヶ月、トレッドミルや吊り下げによるリハビリテーションを実施したが、患者の主観変化は感覚に関するもので、運動機能変化は殆ど見られなかった。神経的回復の確認は1名のみであり、ピン刺激に関しては減退した例もあった。

③ 基礎研究:in vivo〔生体内〕(ラット)及びin vitro〔生体外〕で嗅粘膜移植有効性、軸索挙動確認を行った。

ラットを使用し、圧挫モデルに対して嗅粘膜移植法を実施。通常の切断モデルではなく、圧挫モデル系を使用し、後肢機能回復を確認。更に、その回復ラットに関して移植嗅粘膜内に新生神経軸索が含まれていることを確認した。

in vitroで嗅粘膜細胞の培養を行い、軸索成長を3次元で観測:今回の組織培養において、細胞単位で軸索の成長が観測された。このことにより、軸索成長の3次元構造、移植細胞の伸びを定量化、組織内の軸索と新しく出来た軸索の相互作用が観測可能となった。今後、更なるメカニズムの詳細を検討している。

④ サイバニクス(ロボットスーツHAL〔Hybrid Assistive Limb〕)

HALは筑波大学が中心となり、研究を行っているロボットスーツである。装着者の筋電位を利用し所作をアシストするもので、随意制御と自律制御の2つのモードを持つ。

随意制御とは、装着者の身体動作を増強するものであり、自律制御とは、人間の動作特性を予め組み込んでおき、装着者の運動及び生理情報に従い身体動作を行うモードである。現在、HALを利用した脊髄損傷患者の自律動作支援、二次的効果としてリハビリテーション支援が試みられている。

3）感　想　嗅粘膜移植法は癌化の危険性が少なく、現時点で脊髄損傷治療効果が期待できる唯一のものである。問題点としては、手術とリハビリテーション及びそれらの相乗効果が最適化されていないことである。今後、細胞培養等も含めた手術方法の研究及びリハビリテーション法の工夫により、その機能回復効果が向上する可能性を有する方法であると考える。

現在、iPS、ES細胞を用いた脊髄損傷治療法の確立が注目を集めているが、それらを用いた治療法のリスクとして、安全性確認等の問題から治療法確立までの時間的制約を受ける可能性も否定できない。そのような場合、脊髄損傷患者に関して治療の選択肢が増えることは、リスク回避に繋がると考える。

なお、嗅粘膜移植法の臨床試験は、来年6月で終了し、その後、先進医療プログラムに昇格する。その際、大阪大学病院としては、医療費は安く抑えることを検討している〔技術料は自己負担、通常医療分は医療保険適用〕。

〔要約:伏見良治／奈良市〕

〔募金報告〕

募金、ありがとうございました

◇　2010年3月7日、ラグビー・トップリーグの「FOR ALL チャリティマッチが福岡市で開催され、その売上金から120万円を募金していただきました。

◇　2010年5月30日、医薬薬系大学のクラブチームによる「第一三共カップメディカルセブンズ2010」が熊谷ラグビー公園で開催され、会場募金、および競技写真の売上げ56，810円をNPO法人MDPクラブから贈呈いただきました。

◇　2010年6月、ホンダ製作所(鈴鹿市)のラグビー部「ホンダヒート」の皆さんから、昨シーズンに試合会場で集めた募金24万7557円の募金をいただきました。

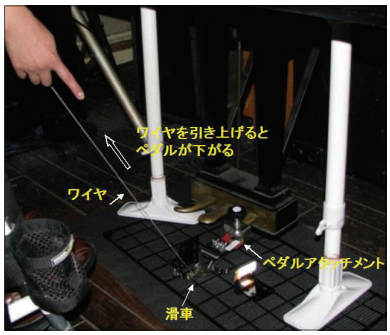
＊　また5月30日に「運動器の10年日本委員会」が日本整形外科学会学術集会の開催にあわせ、東京国際フォーラムで開催したイベントのブースにせきずい基金も出展し、資料頒布や募金活動を行いました。

僕はピアニストして音楽活動をしていました。2008年の4月に風邪から意識不明になり2ヶ月間昏睡状態の末、後遺症として不全の下半身不随が残りました。病名は「自己免疫性脳脊髄炎」です。当初は病状がよく理解できておらず、すぐに五体満足で退院できるものだと考えていましたので、「数ヶ月先の仕事はキャンセルしないで済むだろう」と思っていました。しかし現実はそう甘くはなく、10ヶ月後に退院、自宅療養を経て現在に至ります。

演奏活動に復帰するためにはいくつかのハンデを克服する必要がありました。特に工夫が必要だったのは、ピアノのペダルです。「ペダルを使わないで弾くのに慣れれば、なんとかなるのでは?」と割り切っていました。入院中のある日、リハビリの先生に「何か弾いて下さい」と言われたので病院にあるピアノで1曲弾きました。僕が「ペダルが踏めるといいのですが」と言うと「惜しいですね」と言われました。その時「ペダルを使えないと素人の耳にも完成度が低く聞こえてしまうのか！？」と思え、やはりペダルの効果は絶対必要だと確信しました。今思うと先生は単純に「これだけ弾けるのに、ペダルが踏めないのは口惜しいですね」というニュアンスだったのでしょうが・・・。とにかく「ペダルを踏みたい」と思うきっかけになった出来事でした。

退院後、ペダルを使わない演奏を聴いた友人からは「違和感はなかった」と言われ、録音した音を自分で聴いてみても、それほど違和感はありませんでした。しかし、ペダルによって表現の幅が広がるということも確かです。ペダルの効果は、ピアニストにとって命の水くらいとても大切なものです。演奏活動復帰に向けて、ペダル効果が欲しい！と切に願うようになりました。

その思いを知ったミュージシャン仲間が協力してくれて、「ペダルアシスト装具」の開発がはじまりました。当初はセンサー等を使った「電気的な装置」の案もありましたがコストが高額なので、まずは身近にある道具を工夫して試行錯誤を重ねました。材料はホームセンターで買えるようなものばかりです。装具の大まかな構造は、ペダル本体に「子供用のペダル補助具」とワイヤーを取り付け、床面の滑車を介してベルトで首にかける。上半身の力を利用してワイヤーを引っ張ると、ペダルが下がりサスティーン〔持続音〕効果が得られる、というものです。結果的に足の代わりに首で操作する「力学的な装具」が出来上がり、音色の完成度も素晴らしいものになりました。その「ペダルアシスト装具」を引っ提げて、僕は2010年から演奏活動に復帰することができました。



次のステップとして現在、自分の足でペダルを踏む装具を開発中です。首の装具では操作しきれない部分も表現したい、と思うようになったからです。悩みが贅沢になってきたのかもしれませんね。1年前は足で操作することなど考えられなかったのですが、リハビリの効果もあって最近は足の動きが少しずつ出てきました。今後は、自分の足で踏むことを現実的にチャレンジしていこうと思っています。ペダルを踏む筋力は徐々についてきていますが、ペダルから足先を離す筋力がもっと必要です。新しい装具を作りながら、スネの筋肉を補強したいです。

また、上体がぐらついてピアノの演奏に差し障る時があります。体幹や骨盤周りの筋肉が少し弱いのと、足が踏ん張れないことが原因だと思うので筋力強化のリハビリを地道に続けています。工夫としては、上半身を車椅子の背もたれに固定し、両足をバンドで固定すると、上半身のぶれが抑えられます。固定することで、足に力を入れた時にも力がダイレクトに床に伝わるので踏ん張りやすくなり、演奏の際のぶれが改善することがわかりました。

このように試行錯誤の連続ではありますが、身近な道具や少しの工夫で克服できることもある、と実感しています。今後もリハビリはフィットネスに行くような感覚で続け、音楽活動と両立させていきたいです。リハビリをして体の機能を回復させつつ、装具で補える機能は装具で補う。その時々で、体の状態に合った工夫をしていくには、周りの人のアイデアや協力が必要不可欠です。

病気になってから、本当にいろんな人が僕を助けてくれました。リハビリや装具の開発に直接関わってくれる医療関係者、ミュージシャン仲間はもちろんのこと、募金を呼び掛けてくれた友人や、僕とは面識がないのに募金に協力してくれた方もたくさんいます。僕が病気になったのは突然の交通事故みたいなものでアンラッキーなことでしたが、いろんな人が僕に助けの手を差し伸べてくれたのは、本当にラッキーでした。

先日、養護学校で演奏させてもらい、とてもいい経験になりました。音を聴いて楽しそうに飛び跳ねたり、いいタイミングで手をたたいたり、声を上げたりしてくれました。皆さんのダイレクトな反応に驚くと同時に「ここまで喜んでくれるのか」と嬉しくなりました。たいしたことはできないかもしれませんが僕ができる範囲で、なにか皆さんの役に立つことができればありがたいです。

いろいろな方々に支えられ再び音楽の世界に戻れたのは、本当に幸せなことだなあ、と日々実感しています。音楽がやれることの幸せ、この気持ちがにじみ出てくるような演奏ができれば、と思っています。

日々のことを徒然と書いているブログがあります。よろしければ見てみてください。

http://blog.goo.ne.jp/shinchie

〔なかむら　しんじ〕

主催：日本せきずい基金
協賛：労働者健康福祉機構・総合せき損センター
　　ファイザー㈱
後援：文部科学省／厚生労働省／科学技術振興機構
　　福岡県

＊　2010年7月25日、アクロス福岡・国際会議場にて「Walk Again 2010――再生医療シンポジウム」を開催しました。会場には当事者・家族のほか文科省ライフサイエンス課の石井康彦課長、再生医療実現化プロジェクトの赤澤智宏プログラムオフィサーなど関係者を含め120名が参加。

最初に、これまでに2100人以上の脊髄損傷者の治療に当たってきた総合せき損センターで副院長を務める植田尊善医師からご挨拶を頂き、講演会をスタート。せき損センターの職員の皆様にはボランティアとして運営にご協力頂きました。

報告1. iPS細胞を用いた神経系の再生・疾患・創薬研究

岡野　栄之 Hideyuki OKANO
慶応義塾大学医学部教授

パーキンソン病への細胞移植療　65歳以上の方の2%がパーキンソン病にかかります。震え、無動、拘縮、すくみ足などの姿勢障害、これがパーキンソン病の4兆候です。これはドーパミンという物質を作る神経細胞が変性し、脱落するということで起きます。ドーパミンの補充療法（Lドーパ）は、3年ぐらいで非常に効きが悪くなります。

第1世代の治療法が1987年にスウェーデンのルンド大学で行われ、胎児の脳のドーパミン・ニューロンを作る領域を患者さんの大脳の線条体に移植しました。1年くらいで細胞が成熟して次第に効果が出て、この臨床研究をしたリンドバル（O. Lindvall）は、細胞移植はパーキンソン病の脳の機能の回復をすることが出来る、と結論しています。しかし、胎児組織の使用や、1人の患者に数体の胎児脳が必要となるなどの問題から、今ではストップしています。

幹細胞による治療法開発　次にシャーレの中で大量に増やすことが出来る幹細胞を用いた新しい治療法の開発が行われてきました。幹細胞は各臓器を作る基になる体性幹細胞と受精後数日経った初期胚に由来するES細胞の2つに分けられます。ヒトのES細胞は培養の条件を変えると、シャーレの中で本当に色々な細胞になります。しかし、ES細胞に関しては移植後の免疫学的拒絶反応と生命の萌芽とされる受精胚を使用するという問題があります。

そこで、自分自身の細胞からiPS細胞の作成に成功したのが京都大学の山中伸弥先生です。ES細胞で強く発現している因子（山中4因子）を導入すると皮膚の細胞が内胚葉・中胚葉・外胚葉にもなって、そして無限に増えるES細胞そっくりの細胞になるということがわかりました。

iPS細胞からドーパミン・ニューロンへ　私達は遺伝子異常により「家族性パーキンソン病」を60歳で発症した患者さんからiPS細胞を樹立しました。次にこのiPS細胞から、実際にパーキンソン病で障害されているドーパミン・ニューロンを大量に作るシステムの構築に成功しました。iPS細胞から作ったドーパミン・ニューロンを患者からのものと比較することで、遺伝子の発現の変化や、どのような代謝産物が溜まっているかどうかが分かります。こうして、酸化ストレスの亢進や、ミトコンドリアの品質管理の異常、こういったドーパミン・ニューロンがどうして死んでいくかといったことの、ヒントが得られていきました。

この様にパーキンソン病の方の神経細胞を正にシャーレの中で大量に手にすることが可能になり画期的な創薬が可能となってきています。非常に多くの病気に対して使えるということで、私達は統合失調症や、さらにアルツハイマー病などについても同じような手法で、薬の開発を我が国の製薬企業と共同しながら進めているところであります。

iPS細胞を用いた脊髄損傷の治療　実際の臨床においては5%～10%の軸索が損傷を免れるか再生出来れば、その後はリハビリテーションと組み合わせることによって、機能的にはかなりの改善が期待できると言われています。

私達はマウスのES細胞を神経系の細胞にする技術開発を行っており、iPS細胞も全くその方法で神経系の細胞にすることに成功しています。そこでiPS細胞から作った神経系の前駆細胞をマウスの胸髄損傷モデルに移植しました。

損傷後49日経った段階で、iPS細胞から作った神経前駆細胞を移植すると、後肢で立ち上がり、前肢と後肢の協調運動が回復しました。ES細胞由来の神経前駆細胞と同等の治療効果を示すということがわかりました。

iPS細胞を使った治療の一番大敵は腫瘍を作ってしまうことですが、我々は、マウスでは安全だと分かる技術の開発に成功しています。次に、ヒトのiPS細胞から作った神経幹細胞を、マウスの脊髄損傷モデルに移植し、運動機能の回復を示すことが出来ました。これは実はヒトのiPS細胞による治療効果を示すことに世界で初めて成功した例であります。

この次は、ヒトへの応用を考え、コモンマーモセットという霊長類の頸髄損傷モデルで行いました。腫瘍化の危険性がないと思われるヒトのiPS細胞「201B7株」から作った神経前駆細胞を移植しました。今年の4月に移植したものでは、上下肢の運動機能が有意に回復しました。

現在のところ、移植するタイミングは損傷後2～3週間というのが一番効きます。「iPS細胞バンク」というものを前もって用意しておいて、安全性を確認した上でそれをいつでも移植出来るシステムにすることが大事ではないかと思います。

ではiPS細胞の臨床応用がいつになったら出来るか。iPS細胞から神経系の細胞をどう作るかという基礎研究、そして

動物を使った前臨床研究での安全性確認、その後にヒトへの最初の応用――臨床研究が行われます。我々は今まさにサルを使った治療が、どうも手ごたえがありそうだというところまで来ています。

受傷後の経過と治療法開発　損傷後数日以内の急性期には炎症のマネージが大事です。そのために中外製薬との共同で研究開発をしています。リウマチに使われている抗IL6抗体をマウスモデルに使うと、マウスの脊髄損傷の予後が劇的に良くなってくることを我々はすでに明らかにしています。さらにクリングルファーマ社と肝細胞増殖因子HGFを使いまして、この炎症をマネージすると。これがうまくいきますと、来年には治験を始めたいと思っています。

さらに炎症が治まった後、iPS細胞を使ってこの幹細胞を移植することを何とか開発していきたい。また、いかに神経軸索を伸ばしていくかということで、大日本住友製薬との共同でセマフォリン3Aの開発、さらにコンドロイチナーゼABCという酵素で損傷部の瘢痕組織を溶かしていく。更にこういった治療法とリハビリテーションを組み合わせて、なんとか慢性期の治療法を開発していきたい。安全な治療を1日も早く皆様にお届け出来るようにしていきたいと思っています。

報告2. iPS細胞を用いた膵臓・肝臓の再生医療と創薬への利用

粂　昭苑　Syoen KUME
熊本大学発生医学研究所教授

膵臓のメカニズム　膵臓は消化器官で、その機能を果たすのは膵臓の9割を占める外分泌細胞です。この中に点々と島のように存在するのが内分泌細胞です。この内分泌細胞を含むのが膵島〔ｽｲﾄｳ。ランゲルハンス島〕です。

膵島の中にはいくつかの種類の内分泌細胞がありますが、その8割はβ細胞で、インスリンというホルモンを産生する細胞です。私達の身体の中でインスリンを産生出来る細胞は、このβ細胞だけです。このβ細胞は血管を流れているブドウ糖の濃度を感知する能力があり、血糖値が高くなるとインスリンを分泌します。

このインスリンが血管に沿って運ばれて、細胞に対してブドウ糖を取り込ませる指令を出します。ブドウ糖が細胞に取り込まれると血糖値が下がっていきます。ブドウ糖は細胞のエネルギーとして使われている非常に大事なものです。インスリンがあると、細胞表面の受容体に結合し、細胞が血液中にあるブドウ糖を取り入れるということが出来ます。

糖尿病　糖尿病はインスリンがなくなる、あるいはインスリンに対して感受性がなくなってブドウ糖を取り込むことが出来なくなる。そうすると、血液中に非常に糖が増えて尿に漏れだすということが起きます。

糖尿病の中でも、「Ⅰ型糖尿病」は自己免疫でβ細胞が壊れてしまうような病気です。するとインスリンが分泌されずに絶対的に足りなくなります。それに対し日本人の中で9割以上を占めているⅡ型糖尿病は、遺伝的な要素や環境的な要素によって、インスリンに対する抵抗性が起きて、インスリンの働きが悪くなります。最初は膵臓のβ細胞は一生懸命頑張って、インスリンをたくさん分泌しますが、段々疲れてきてインスリンが出せなくなります。

膵島移植　糖尿病に対する最初の治療は、インスリン注射です。インスリンの補充がかなり難しくなってきてコントロールがしにくくなってきた患者さんには、膵臓移植あるいは膵島移植が行われます。膵島移植は2000年にカナダで開発された新しい方法によって非常に成功率が上がって最近よく行われるようになってきました。これはドナーから膵臓の中の膵島だけを取り出し、これを手術をせずに点滴のように門脈を経由して肝臓に入れるような方法です。全体の手術は20分くらいで終了する非常に簡便な方法です。

この膵島移植で非常に重要な点は、膵島の質と量です。いかに新鮮な膵島をたくさん用意出来るかが非常に重要ですが、大きな問題点はドナー不足です。そこで再生医療が期待がされていますが、膵臓の場合は組織幹細胞が存在するのかどうかさえ良く分かっていません。

ES細胞による膵臓再生　ES細胞やiPS細胞は、正常発生の過程ではまず腸管になり、その中の一部の細胞から膵臓の前駆細胞が出てきます。そこから更にインスリンを作る細胞になっていきます。

ES細胞をうまく分化誘導させるために色々な誘導因子、成長増殖因子を加えていきました。アクチビンなどを加えると、神経、血管などにならずに消化器官に分化させることが出来ます。支持細胞だけでは2%程度しか膵臓の前駆細胞にはならないのが、成長増殖因子を加えることで30%の細胞を膵臓の前駆細胞にすることができます。

この膵臓前駆細胞をマウスの生体内に移植すると、体内で更に成熟して、インスリンを作るような細胞に変わっていきます。ヒトのES細胞の場合も、試験管内で内胚葉の細胞になり、そして膵臓の前駆細胞になって、そして約1ヶ月後にインスリンの細胞が少しずつ現れてきます。しかしながら、治療に必要な細胞数には、まだまだ足りません。

臨床に使うには、インスリンを作ために特化した細胞で、しかも血糖値に応じてインスリンを分泌する力を持っているβ細胞を作る必要があります。糖尿病マウスに治療には100～200個の膵島が必要ですが、ヒトは体重だけでもマウスの1,000倍になりますので、数十万個の膵島を作る必要があります。それはまだまだ現在の技術では困難です。

肝細胞の分化誘導　肝細胞は、移植医療のソースとしてだけでなく創薬に関しても期待されています。特に薬は投与されて一番初めに肝臓を通っていきます。肝臓で代謝されて薬効が変わる薬もあれば、毒性が出てきてしまうような薬もあり、毒性評価には肝細胞が使われます。

しかし試験管内で使えるようなヒト肝細胞の供給というのも、非常に限定されており、ヒトiPS細胞から肝細胞を安定供給出来るようなシステムが必要となってくるわけです。

肝臓と膵臓はともに消化器系の細胞であり内胚葉由来の細胞で、発生分化の過程が非常に似ています。そこで試験管内でも似たような過程を経て肝臓の細胞を作ることが出来るのではないか、と考えました。内胚葉まで分化誘導させて、その後に成長増殖因子を切り替えて肝臓の前駆細胞作ることが出来ることがわかりました。現在ではヒトの

遺伝子細胞から肝臓の前駆細胞を約9割作れるような条件がわかり、その中でまだ2割程度ですが、肝細胞を作れるような条件が判って参りました。

現在は肝細胞として必要ないくつかのプロファイル〔特性〕をヒトのES細胞から作ることが、やっと可能になってきた段階です。こういったプロファイルがはっきりして、よりヒトの肝細胞に近くなってくれば、臨床試験や薬の毒性評価にも使えるようになるのではないかと期待しています。

報告3.
脊髄損傷の再生医療

岡田　誠司 Seiji OKADA
九州大学高等研究院
特別准教授

脊髄損傷後のマヒの経過　頸髄を損傷して脊損センターに入院された298名の入院時は、半数以上は手足が完全にマヒして感覚もないという完全マヒで、こうした方が歩いて退院される確率は3％です。しかし、入院時に手足の完全マヒでも感覚があれば4割以上が歩いて退院します。入院時に少しでも動きがあれば、80％が歩いて退院しています。

ケガをして最初の1ヶ月で最も劇的な回復がみられ、3ヶ月後にはほとんどの人が緩やかな変化になります。それでも、数年経過してもマヒが良くなる患者さんもおります。脊髄損傷の症状や経過は非常に個人差が大きいので、ケガから何年経っても良くなる可能性がゼロではありません。

慢性期の治療報告　世界中で脊髄損傷の動物実験が行われ、その99％以上が急性期です。急性期に有効であった細胞や薬剤は100種類以上、論文も4000本を越えます。これに対して慢性期の治療で運動機能に何らかの変化があったのはネズミでもたった5本。いずれも最近の論文で、さまざまな治療の組み合せによるものです。

慢性期の脊損患者を細胞移植で治療したという論文は20本以上あります。治療した中で1人でも運動マヒが良くなれば「効果アリ」とすると、この殆どの治験で「効果アリ」とされています。ここ2、3年の治験の結果について報告します。

ポルトガルの例では損傷後1年半～15年の20名の患者で、7名は足のマヒ、13名は手足のマヒです。自分の鼻の粘膜組織を採取し損傷脊髄の瘢痕や空洞を掃除してから移植しました〔阪大でも同様の方法で5例実施中〕。この嗅粘膜細胞というのは、神経を保護し軸索という神経突起を伸ばすことが証明されています。

完全マヒを0点・マヒなしを100点とすると、ポルトガルの治験では20点近く改善した人が3人。術後平均では4年後、8点くらいの驚くべき改善があったという報告です。

ロシアの治験は、運動完全マヒの18名に自己骨髄細胞を移植（C12名、T6名）。その結果は18人中12名に何らかの変化が認められ、内4名は9点近い非常に大きな運動機能の変化が報告されています。中国の鼻粘膜移植ではすでに各国の656名の脊損患者に移植されて、運動機能スコアで平均4－5点改善したと報告しています。

慢性期のマヒ改善のメカニズム　これらの治療の効果は現段階ではまったく保障されていませんし、あわててこれらの治療を受ける必要は全くありません。ただ、何らかの効果というか変化のあった患者が実際にいるわけです。この慢性期（受傷後1年以上）のマヒに効果が表れたのは、私は細胞移植の効果ではなく、単に損傷部の瘢痕を除去する操作によるものではないかと考えています。ロシアの治験では、瘢痕除去のみをして骨髄細胞を移植していない患者が18人おりその内5名に感覚の変化が、1名に運動機能の改善が見られました。

ではなぜ損傷部の瘢痕を除去することでマヒに変化が見られるのか。私は、神経回路の組み換えが起こるのではないか、と思います。脊髄を損傷すると刺激の伝導経路が途切れますが瘢痕を除去することで、途切れていた神経が、列車の線路が切り替わるようにつながり、わずかな手足の変化につながったのではないか。アミダくじの横線が増えたようなものと考えて下さい。

介在ニューロン　この神経回路の組み換えを可能にしているのは灰白質に存在する介在神経細胞ではないか。脳からの命令は脊髄の外側の白質を経て脊髄の運動神経細胞に伝わり、実際に手足を動かします。ところが白質だけではなくこの灰白質にも実に無数の介在神経細胞があり、それぞれが非常に複雑な神経回路網を作っています。

これらの介在神経は微妙な筋肉の動きを調節しています。脳神経細胞は一定の出力で送った後、介在神経細胞がさまざまな抑制系のシグナルを加えることで非常に複雑な筋肉の動きを可能にしているのです。

こういった細胞が損傷後の神経回路の組み換えに関与して機能回復をもたらすことが実験的にも証明されました。

さきほどの治験で効果があった患者となかった患者がいましたが、その違いはどれだけの回路が残っていたかどうかによるものではないかと推測しています。

ＣＩ療法の示唆するもの　どういった刺激が神経回路の再構築を開始させるかは、脳梗塞のリハビリテーションが非常に重要な示唆を与えてくれています。これはCI療法（constraint-induced movement therapy:強制誘発運動療法）と言い、マヒした手足を強制的に動かすというリハビリです。

脳梗塞後に右手がマヒした方が、残った左手を使って生活していたのですが、転んで左手を骨折してしまった。そこでやむなくマヒした右手を何とか使っていたら、実はあきらめていたマヒが良くなったのです。今ではマヒした手に集中特訓するCI療法は日本でも多くに施設で取り入れられるようになりました。そして重要なことは、このリハビリの効果は、脳梗塞後数年から10数年経っていても有効であることです。

脳梗塞を発症する前は、右手を動かすときには脳の左の部分が働いています。しかし脳梗塞後にいったんマヒが起こった患者がリハビリをしてまた右手が動くようになると、脳のそれまでとはぜんぜん違うところが働いているわけです。

こういったことを考えますと、損傷から何年たっていても訓練により程度の差はあれ神経回路の組み換えは可能であると言えます。そしてこの神経回路の再生に最も重要、かつ最初のステップは、例え動かなくても懸命に動かそうとすること、あるいはそれに合わせて他動的に動かしてやることであると言われています。私はこれは脊髄損傷にも応用可能で重要な点だと思っております。

■ パネルディスカッション

司会：瀬川　茂子（朝日新聞科学医療グループ）

＊　冒頭、文部科学省ライフサイエンス課の石井康彦課長より文科省の「再生医療実現化プロジェクト」及び「iPS細胞研究ロードマップ」についてご説明いただいた。

瀬川：行政の立場から、これだけ力を入れて進めているというお話を伺いました。実際に研究者のお立場から見ると、今この研究を進めていく上でどういった課題が考えられているのか、岡野先生からお話し頂きたいと思います。

岡野：いかにiPS細胞の研究を実際の患者さんに届けるかは、iPS細胞の安全性をいかに確保出来るかに掛かっています。慎重さと迅速さ、両方を兼ね備えて開発を続けていきたいと思っております。

瀬川：絶対の安全を確保することと、やはり失敗は許されないという、その要素の兼ね合いがとても難しいことが良く分かったと思います。ここで大濱さんいかがですか。

大濱（基金理事長）：比較的安全だと言われる「201B7株」というiPS細胞の見通しについて、また慢性期の瘢痕組織の除去について、もう少しご説明いただけますか。

岡野：「201B7株」は、今のところ腫瘍化の兆候は見られていません。ネズミの寿命は2年くらいで、その範囲内で腫瘍化しなかったということです。移植されて10年も20年も経って実際患者さんがどうなるのかの予測は、なかなか難しいのです。一方ではさらに安全な細胞を作り出す臨床の方での技術開発が今必要であると思います。

瀬川：安全かどうかは、腫瘍ができるかどうかという観点だけでよろしいのですか？　安全かどうかというのは。

岡野：治療法全体に関して安全かどうかということでは、感染や実際の手術の技術、管理の行き届いた医療機関であることを前提にした話であります。合併症の問題をある程度クリア出来る医療機関において、細胞そのものの安全性で一番大きいのは腫瘍形成の問題となります。免疫抑制剤やその副作用の問題もありますが、京都大学の山中先生と一緒にやっていますので、iPS細胞バンクなどで比較的そこはクリア出来るのではないかな、と思っています。

岡田：慢性期の患者の瘢痕組織を除去して比較的安全な細胞を移植するという治療選択は十分に可能です。瘢痕除去の安全な方法、神経回路が残っているかどうかの評価法などの問題があります。比較的残っている患者にはまた別の治療法があると思いますし、あまり残っていない患者には神経幹細胞のような細胞で補充して、新しい回路を作ってプラスアルファーする治療法が必要だと思います。

瀬川：先ほど粂先生からは、肝臓の細胞を作ってそれを薬のスクリーニングに使えるというお話がありました。これは細胞移植より非常に早く実現しそうということでしたが。

粂　：毒性試験には、純粋にどれだけ成人の肝細胞に近い細胞ができるかが問題ですが、かなり肝臓の細胞に近い品質の細胞ができています。検証に数年間データをとっていけば、実際に使えるかどうかが分かると思います。そうなればかなり早い段階で毒性があるかどうかをスクリーニングし、毒性の無いものの開発を進めるとうことができますので、薬の開発を非常に加速できると思います。

瀬川：岡田先生のお話にありました神経回路の繋ぎ変えの治療に期待が持てるということでしたが。

岡田：これまではどれほど神経回路が残っているかという発想がなかった。脊髄のいろいろな細胞の役割も最近やっと分かってきた段階です。慢性期でもなにか刺激を与えればそこに元に戻ろうとする力が本当に存在するのだということが分かったというレベルです。

岡野：脊髄の機能を評価するシステムとかリハビリの方法とか、瘢痕を手術しなくても薬で溶かす方法など、周辺技術の開発、計測器械の開発も本当に大事になってきます。

粂　：特に消化器官に関して10年前に私たちが研究し始めたときには、まったく体性幹細胞についてもよく分かっていないところで、ES細胞からさえどうやって作っていくかということで非常に難しいと思われていましたが、やっと神経には及びませんが、すこしずつ解決すべき問題がはっきりしてくる、というところまできました。今後は、基礎研究もiPS細胞の研究ところからさまざまな研究者がすることで、いろいろなことが分かってきて、そのメカニズムを解明しながらさらに進められるのではないかと思います。

数や質的問題はもう少しで解決していくのではないかと思いますので、研究者だけでなく、患者さんの期待を考えて一日でも早くお届けするようにしていきたいと思います。

大濱：最後に植田先生から一言いただけませんか。

植田（総合せき損センター副院長）：瘢痕除去はテクニックとしては難しくないと思います。ただし残っているトラクト（経路）がなければいくら瘢痕を取ってもどうしょうもない。ポイントはスクラッチすること、損傷部をすこし引っかいて手術的に刺激を与えること、それが何らかの神経をもう1回刺激し、活性化する因子ではないかと思います。そこで何らかの刺激を脊髄に与えてES細胞、iPS細胞などの神経促通因子を入れれば可能性があるのではないかと思いました。

大濱：サルの瘢痕組織をとってどうなるか、そのへんまでぜひ進めて頂くことをお願いします。〔文責：基金事務局〕■

基金の活動は皆様のカンパで支えられています

同封の振替用紙をお使いになるか、下記あてにお願い致します。

▼振込先（口座名は「日本せきずい基金」）

郵便振替　No.００１４０－２－６３３０７

銀行振込　みずほ銀行 多摩支店

普通口座　No.１１９７４３５

ｲﾝﾀｰﾈｯﾄ　楽天銀行サンバ支店（旧称：ｲｰﾊﾞﾝｸ）

普通口座No.７００１２４７ ﾆﾎﾝｾｷｽﾞｲｷｷﾝ

★ **インターネットのヤフーチャリティ募金もご利用下さい。**

発行人　障害者団体定期刊行物協会
東京都世田谷区砧6－26－21

編集人　**特定非営利活動法人 日本せきずい基金・事務局**

〒183-0034　東京都府中市住吉町４－１７－１６
TEL　042－366－5153　　FAX　042－314－2753
E-mail　jscf@jscf.org
URL　http://www.jscf.org/jscf/

＊　この会報はせきずい基金のホームページからも無償でダウンロードできます。　　頒価 100円

★ **資料頒布が不要な方は事務局までお知らせ下さい。**