

 <p>Japan Spinal Cord Foundation</p>	SSKU 特定非営利活動法人	[季刊]
	<h1>日本せきずい基金ニュース</h1>	

再生医療研究情報

## iPS由来の細胞移植、亜急性期で第1例実施

慶應義塾大学は、ヒトiPS細胞由来の神経前駆細胞を亜急性期の脊髄損傷患者1例に移植したことを1月14日に発表した。経過は順調で、患者は現在、村山医療センターに転院しリハビリテーションを受けている。（事務局まとめ）

手術が実施されたのは2021年12月。慶應義塾大学病院にて同整形外科教室教授の中村雅也医師ほか3名の術者によりおこなわれた。

手術は全身麻酔のもとでおこなわれた。患者はうつ伏せの状態、背中側から損傷脊髄にアプローチ。超音波プローブで脊髄損傷中心部の位置を確認したうえで、脊髄を覆う膜を切開して損傷脊髄を露出し、約200万個（細胞懸濁液の液量として20 $\mu$ l）のヒトiPS細胞由来神経前駆細胞を損傷の中心部に移植した。

患者の性別や年齢などは明らかにされていないが、経過は順調で、1月の発表時にはあらかじめ計画されたとおり、

村山医療センター（東京・武蔵村山市）にすでに転院し、リハビリテーションが実施されているとのことだった。

脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経前駆細胞の移植は世界初である。ただし臨床研究計画は2019年2月に厚生労働省より了承されており、コロナ禍で患者募集が中断されるなどして実施が延びていた。

研究の目的は、細胞移植の安全性評価を主とし、副次的に有効性についても評価するというものだ。亜急性期脊髄損傷の患者（損傷部位：頸椎3/4番～胸椎10番、受傷後14～28日）4症例に実施する計画だ。移植細胞には、京都大学iPS細胞研究所で作製された再生医療用iPS細胞ストックを国立病院機構大阪医療センターで移植用神経前駆細胞に分化させたのちに凍結し、慶應義塾大学病院で凍結保管していたものが用いられた。

この臨床研究では図のとおり、国内のいくつかの機関が連携している。第1症例は移植後3か月めまでのデータをもとに独立データモニタリング委員会で治療の安全性が評価される。その判定で試験継続が許可された場合に、2例め、3例め、4例めへの移植を実施する見込みだ。

iPS細胞の臨床応用を目指した研究体制



村山医療センターのHPより引用

### 目次

再生医療研究情報

- iPS由来の細胞移植、亜急性期で第1例実施 ..... p.1
- iPS細胞由来神経幹/前駆細胞移植による移植神経細胞の機能解明  
／患者のための先端医療を進めるために ..... p.2
- 活動報告
- iPS細胞治療の歴史と今、そして未来 Walk Again 2021 in 沖縄 ..... p.3
- 脊髄損傷の合併症
- 脊髄損傷者における褥瘡の予防と治療 ..... p.4~5
- ドリームキャッチャー
- 杉田秀之「遠くまで行きたいから、みんなと。」 ..... p.7
- 事務局からのお知らせ
- Wings for Life World Run 5月8日にアプリアン・イベントで開催  
／ウェブから購読の申込みができます。 ..... p.8



**岡野 栄之**・慶應義塾大学医学部生理学教室教授（実施責任者）  
「ここに来るまで長い時間がかかったので、1例目の手術を実施できてうれしく思っている。今後、脊髄を損傷してから時間がたった慢性期の患者への応用も含めて研究を続けたい」



**中村 雅也**・同整形外科教室教授（研究責任医師）  
「大きな一歩であることは間違いないが、新たな一歩でもある。2例目、3例目と続けて、臨床に届けていきたい」

NHK NEWS WEBより引用

●参照資料

- ・AMEDリリース  
[https://www.amed.go.jp/news/release\\_20220114.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20220114.html)
- ・慶應義塾大学リリース  
<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2022/1/14/220114-1.pdf>
- ・村山医療センターHP  
<https://www.murayama-hosp.jp/topics/20220114.html>

## iPS細胞由来神経幹/前駆細胞移植による移植神経細胞の機能解明

慶應義塾大学医学部ではこれまで脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経幹/前駆細胞(hiPSC-NS/PC)移植治療の有効性を報告してきた。古くより、損傷で失われた脊髄の神経系細胞は再生しないとされてきたが、本治療はその神経系細胞を補填できる画期的な手法として研究がすすめられてきた。移植された細胞は脊髄組織内で神経系細胞を中心に分化・生着することで、さまざまなメカニズムを介して脊髄損傷から運動機能の改善に導くと予想されているが、その運動機能改善メカニズムを証明する報告は限られていた。

今回の報告では、DREADDと呼ばれる人工受容体の遺伝子を移植細胞に導入することで、移植細胞由来の神経細胞の活動を人工的に操作することに成功した。抑制型DREADD※を導入したhiPSC-NS/PCを移植された脊髄損傷マウスはDREADD受容体による神経細胞の活動抑制に伴い運動機能の低下を認めた(図)。このことから、本治療において移植細胞由来の神経細胞はマウス脊髄の神経回路に組み込まれ、運動機能改善に寄与していたことが示された。

この結果は、本移植治療の最大の特徴である失われた神経系細胞を補填することの有効性を裏付けるものである。hiPSC-NS/PC移植のように多くの改善機序を持つとされる治療では、その改善機序を突き詰めることで、その治療をさらに発展させていく次の一手が見えてくる。本細胞移植による治療効果も未だ改善の余地を残しており、今後はこの神経細胞の活動をいかに向上させていくか、

新たな課題として取り組んでいく必要がある。

(北川剛裕/慶應義塾大学医学部整形外科学教室助教)

※DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drug)は生体内にある受容体を遺伝子改変した人工受容体で、本来はヒトには薬理作用を持たないCNO (clozapine N-oxide)に反応し、細胞にさまざまな影響を及ぼすものである。この遺伝子を目的の神経細胞に発現させることで、目的の神経細胞のみ活動を操作できるツールとして注目を集めている。

### ●原著論文

Takahiro Kitagawa, et al.; Modulation by DREADD reveals the therapeutic effect of human iPSC-derived neuronal activity on functional recovery after spinal cord injury, Stem Cell Reports. 2022 Jan 11; 17 (127-142)

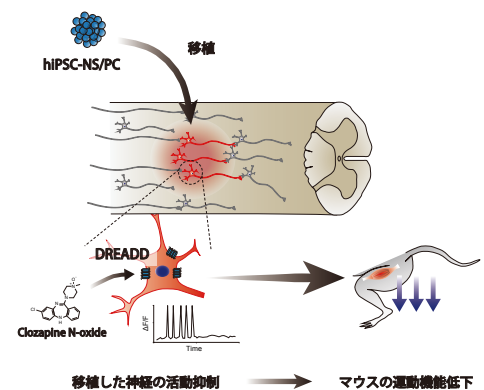
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.12.005>

### ●参考資料

AMEDリリース「ヒトiPS細胞由来神経幹細胞移植治療による脊髄損傷からの運動機能改善メカニズムの解明—移植したニューロンの治療効果について—」

[https://www.amed.go.jp/news/release\\_20220112.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20220112.html)

### この研究の概念図



## 患者のための先端医療を進めるために

2月14日、日本学術会議の移植・再生医療分科会は「移植・再生医療の現在の課題」と題する公開シンポジウムを開催した(共催:日本再生医療学会)。

日本学術会議連携会員であり日本再生医療学会理事長でもある岡野栄之・慶應義塾大学生理学教室教授は、「再生医療分野における法的・倫理的課題」について講演。その中で、再生医療にはアンメット・メディカル・ニーズ(治療法の見つかっていない疾患に対する医療ニーズ)としての期待があるとする一方で、条件付早期承認の課題や、第3種再生医療としておこなわれている自由診療のクオリティに言及した。私見として、施行から7年が経った再生医療等安全確保法の改正を機に、「申請時に有効性検討を義務化」「期待される効果の振り返り」「無作為抽出の立ち入り検査やモニタリングの導入」などを盛り込み、第3種のクオリティコントロールを目指すことを提案。

また、認定委員会への申請状況を共有するなど改善も必要とした。そのうえで規制科学や社会的領域における人材育成が重要であることや、特に第1種の開発を積極的に進めるために規制当局であるPMDAの免責も明文化すること等も意見として述べた。

続くディスカッションでは、藤田みさお・京都大学iPS研究所上廣倫理研究部門教授が、一般市民の多くがiPS細胞が保険診療になっていると誤解しているという調査結果を示し、自由診療の幹細胞治療のサイトの半数以上に国のお墨付きであるかのような印象を与える文言が付されているとも指摘。間違った情報がインターネットで広まらないような仕組みの導入を提起した。他の演者からは、科学者がわかりやすく説明し、一般市民がそれを正しく理解できる科学リテラシーを養うことの重要性も指摘された。



# iPS細胞治療の歴史と今、そして未来 Walk Again 2021 in 沖縄

2021年12月19日(日)、ヒルトン沖縄北谷リゾートのグランドボールルームにてWalk Again 2021 in 沖縄を開催しました。iPS細胞由来神経幹/前駆細胞移植の研究を積んできた岡野栄之教授(慶應義塾大学医学部生理学教室)の講演と質疑応答は、会場参加者59人のほか、Zoomウェビナーで全国の視聴者337人に共有されました。講演と質疑応答の概要をここに報告します。詳しくは、誌面右下にご案内する動画をご覧ください。(事務局まとめ)

## ●講演「iPS細胞を用いた脊髄損傷の治療～基礎から臨床へ」

高校の頃は数学と物理学が好きだった。生物学の授業がきっかけで神経誘導因子に興味をもった。医学部へ進学し、最初のがん遺伝子を研究、その後神経の研究に取り組むようになった。ジョンズ・ホプキンス大学留学中の1991年にショウジョウバエの変異体の原因遺伝子を同定し、Musashiと名付けた。1994年に帰国後も研究を続け、Musashiが神経幹細胞のマーカーマルチンとなることを発見。これを標的としてヒト成人の脳にも神経幹細胞が存在することを示した。

脊髄損傷ではES細胞から神経幹細胞を誘導し、動物の実験で有効性を確かめていよいよ臨床試験へという段階で、ES細胞を用いた臨床が国から規制された。他に方法はないかと考えあぐねていた2006年にiPS細胞が樹立され、山中伸弥先生にすぐに連絡をとった。

2021年はiPS細胞誕生15周年。脊髄損傷は2019年2月に臨床試験開始が許され、2021年6月に患者募集を開始した。移植だけでなく、創薬でもALS治療薬など成果が次々と出てきている。そのほとんどが日本発である。

亜急性期の臨床試験は主に安全性を評価するもので、



協力をいただいた琉球大学医学部整形外科学講座の西田康太郎教授



受付の様子



共催の沖縄県脊髄損傷者協会の皆さんと

頸髄3/4番から胸髄10番までの完全損傷4例という計画だ。静脈注射では肺にトラップされて肺梗塞を起こすため、損傷部に直接投与する。

次に計画している慢性期の脊髄損傷では、軸索の切断と神経細胞の欠損、大きな空洞、線維性瘢痕やグリア瘢痕、軸索進展阻害因子、炎症反応の持続といった数々の課題がある。Pro-AとgNSCという2種類のiPS細胞由来神経幹/前駆細胞を移植し、あわせて移植環境を整え足場をつくるためにコンドロイチナーゼABCなどの薬剤も用いる構想だ。慢性期不全損傷については1~2年のうちに臨床試験を開始したい。製薬企業とも連携し、薬機法に基づく承認を取得して実用化することを目指している。



講演中の岡野栄之・慶應義塾大学医学部生理学教室教授

## ●質疑応答(抜粋)

Q. 完全損傷と不完全損傷ではiPS細胞による治療の治り具合は異なるのか?(会場、頸髄損傷者)

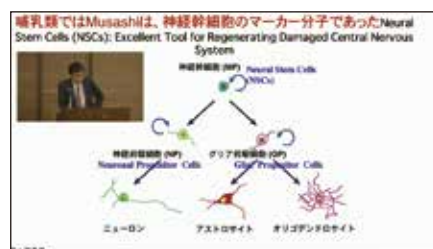
A. 完全損傷のほうが回復は難しい。筋肉の廃用性萎縮が起こることがそのおもな理由だ。まだ未発表だがこれを改善する研究データはある。

Q. 間葉系幹細胞(MSC)ではなくiPS細胞を用いることで得られる神経再生に有利な点は?(会場、医師)

A. MSCは神経系細胞にはならず神経栄養因子になると考えられている。iPS細胞由来の神経幹/前駆細胞は神経栄養因子にもなるが神経系細胞として生着し、ニューロンとなりシナプスを形成することがわかっている。

Q. 高齢者は移植を受けられるか?(Zoom、脊髄損傷者)

A. マウスの実験で、高齢のマウスほど治療効果が高いことがわかっている。そのためiPS細胞を用いた治療は、18歳以上という制限だけで年齢の上限は設けていない。



YouTubeにアップした講演の動画から



講演と質疑応答の動画はこちら <https://youtu.be/cQD2bis3Gcc>

## 脊髄損傷者における褥瘡の予防と治療

日本せきずい基金では2015年から脊髄損傷医療の従事者を対象にせき損研修会を開催しています。コロナ禍にあってしばらく中断していた第3期ですが、和歌山県立医科大学にて褥瘡をテーマとした多職種によるカンファレンスから再開することになりました。座長を務めた幸田剣先生に褥瘡の予防と治療についてご執筆いただきました。

### はじめに

褥瘡は、脊髄損傷者(脊損者)の合併症のうち、問題となることが多い病態のひとつである。社会復帰を果たした脊損者に褥瘡が発生すると、その治療が長期にわたり、場合によっては職を失ってしまう。失業を恐れるあまりに無理に仕事を続けていても、結局は長期療養に追い込まれる脊損者もしばしばみかける。本人の活動性が損なわれるだけではなく、生命の危機につながることもある。そういった事態を招かぬよう、対策としては、自己管理に努め、褥瘡を作らないこと、予防することにつきる。

### 褥瘡検診で早期発見と予防の啓発

これまで褥瘡は深達度で理解されてきたが、2007年の

National Pressure Ulcer Advisory Panel(NPUAP)の分類では、「Deep tissue injury」や、「Unstageable」という新しい概念が加えられた。特に「Deep tissue injury」は、急速に増悪することが指摘されており、早期発見の必要性が重要視されている。

われわれは主にスポーツ参加をしている脊髄損傷者を対象とした褥瘡検診を実施してきた。方法は、褥瘡の好発部位である骨突出部の仙骨部・両坐骨部の視診・触診・エコー所見・座面圧を評価するものである。視診は発赤、腫脹および創の有無、触診は熱感および波動性の有無、エコーは皮膚から骨直上までの異常エコー像の有無をチェックする。座面圧測定の際には、その場で視覚的なフィードバックをおこなうことができ、褥瘡

AD



予防の啓蒙活動に効果的である。

これまでの検診結果から、褥瘡、つまり長時間の圧迫による組織壊死のほとんどは、皮膚に現れる前にすでに皮下で形成されていると考えられ、皮下の超音波検査が有用である(図1)。異常エコーを認めた坐骨部の座面圧が高い例では、適切な除圧が実施されていないことが判明しており、除圧をおこなう頻度や方法の教育・指導に座面圧測定が有用である(図2)<sup>1)</sup>。座面にかかる圧力の持続時間を短縮するために、車いすに乗っている間は最低でも1時間に1回は除圧を実施する必要があると指導している。

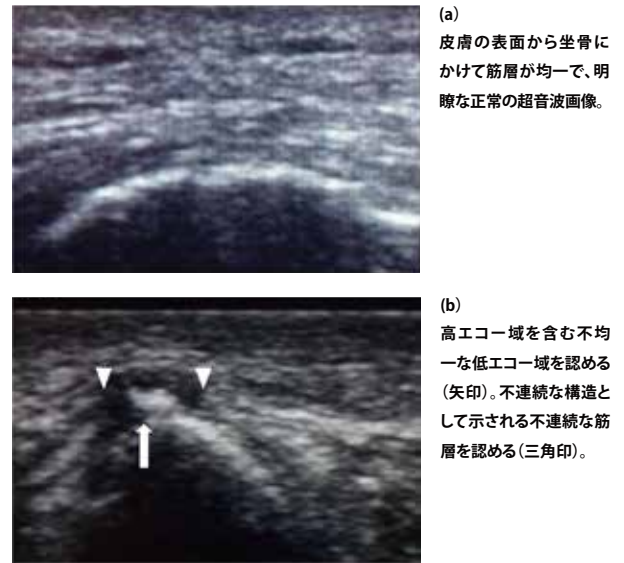
また、車いすマラソン選手において微小循環血流圧を測定したところ、脊髄損傷者の麻痺部であっても、微小循環血流圧は健常者と比較して低下しておらず、微小循環血流圧より高い圧が加わらないように、車いすでのシーティングを検討すれば、褥瘡を予防できる可能性があると考えている。

以上より、褥瘡予防のために定期的な褥瘡検診の受診が重要であることは言うまでもないが、日頃から褥瘡の好発部位を触って確認することが重要であると指導している。

### 褥瘡には総合的なサポートが不可欠

褥瘡治療のポイントとして、壊死組織がある場合、適切におこなわれる限り、外科的な切除に勝る処置はない。感染がある場合は、どのような外用剤や被覆材を選択しても治癒しない。治療と予防の基本は除圧である。運動をした方が、創治癒は早いことが判明しており、運動も重要である。栄養補助食品の摂取を含めた栄養管理も重要である。

図1 坐骨部を評価した代表的な超音波画像



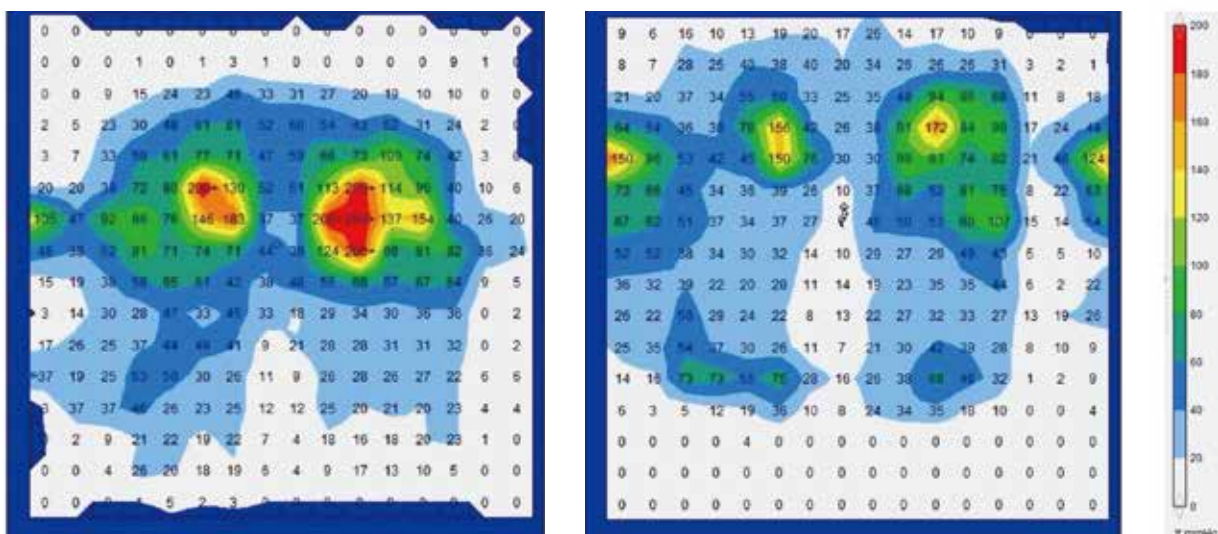
褥瘡は決して皮膚だけの疾患ではない。褥瘡の早期発見、早期治療のためには、栄養状態や、除圧の手法を含めた日常生活様式にまで踏み込んだ総合的なサポートが不可欠である。そこで、日頃から総合的に患者を捉え、活動を育むことを専門としているリハビリテーション科医がお役に立てると考えている。

(幸田 剣 / 和歌山県立医科大学リハビリテーション医学講座講師)

●参考文献

1) Kawasaki S, et al. (in press). Follow-up study of subdermal low-echoic lesions in the ischial region in wheelchair users with spinal cord injuries. Front Med (Lausanne).

図2 胸髄損傷完全対麻痺者の座面圧測定の場合



(a) 褥瘡検診の時点で、両側の坐骨部付近の座面圧が最大測定値200mmHgを超えていた。

(b) 1年後の経過観察では、指導により低反発ウレタンクッションからROHOクッションに変更したことにより、座面圧が減少していた。



## ときに絶望を感じながらも懸命のリハビリ

私は現在、会社員として働きながら日本せきずい基金の理事として活動をしています。

昨年で開催された「Walk Again 2021 in 沖縄」では司会として現地にて参加をしました。最新の神経再生研究の成果を発信する場に携われたこと、何より私自身も脊髄損傷患者の一人として再生医療が前に進んでいることを確認できたことは、未来に希望の持てる特別な機会となりました。

そもそも私が脊髄損傷を負ったのは2007年の8月、大学1年生だった時に所属するラグビー部での試合中に相手選手と接触した際でした。首の骨を折る怪我をし、頸髄の5-6番を損傷しました。感覚を失い、首から下のどこを触っても全くわからず、手足を動かさず自分では何一つできない状況に、日を追うごとに現実を突きつけられていくようで絶望的になりました。

それでも、気持ちの浮き沈みを繰り返しながら懸命にリハビリに取り組みました。そして1年後には着替えや食事が自分でできるようになり、少しずつ立位でのリハビリも始まりました。しかし、立ち眩みがしてまともに立ってられず、いざ立ち上がっても自分の足は全く言うことを聞かず、ただ一歩足を前に出すこともできませんでした。

## 自分の人生を「最高だな」と思える理由

現在は杖で歩行しながら日常生活を送っているものの、歩くりハビリを始めた頃は何度となく倒れては擦り傷やアザをつくり、歩くのが遅く、大学に復学した際には教室からトイレまでの距離が間に合わずに悔しい思いをしたこともありました。肉体的な不自由以上に、今まで当たり前だったことができないもどかしさ、精神的な辛さは、想像を絶するものがありました。それで

も諦めることなく今も毎日を前向きに過ごしているのは周りで支えてくれる人たちの存在があったからでした。その中でも、ラグビー部の仲間の存在は特別でした。

受傷当時、ラグビー部で予定していた合宿の催しの一つである富士登山が私の怪我の為に中止になりました。仲間は歩けようが歩けまいが、担いででも富士山の頂上までまたいつか全員で挑戦しようと、これは中止ではなく延期なのだ私が前向きになるように励ましてくれました。それからはリハビリに励むなか大学への復学を果たし、6年をかけて無事に卒業して就職、社会人として経済的に自立して生活ができるようになりました。そして、2019年の8月には仲間との約束であった富士登山を12年越しに果たすことができました。肢体不自由の私が登山をするにはさまざまな困難がありましたが、仲間やガイドの方など多くのサポートを受け、参加者の誰一人も欠けることなく、無事故で全員が登頂と下山をすることができました。

脊髄損傷を受傷したその瞬間から、人生が大きく変わりました、自分はもちろん家族や友人、お互いの人間関係にまで大きな影響がありました。家族とぶつかり、友人や知人と距離を置いてしまう時期もありましたが、今は自分のことを心から大切に思っている人が誰かということがよくわかりました。また、そんな人が周りにいると思える自分の人生はそれだけで最高だなと、これから先に何が起きても大丈夫だと、そんな風に考えています。確かに、思い描いたような学生時代は過ごせず、悩みと苦勞の連続でしたが、この脊髄損傷という障害の経験を通して以前より自分の視野は広がり、むしろ活動的になれたと感じています。



今は妻と1歳になる息子の家族3人で暮らしており、家事や育児に物理的な難しさは感じますが、工夫を凝らして慌ただしくも充実した毎日を過ごしています。

今年の1月に慶應義塾大学から発表されたiPS細胞から作った細胞を脊髄損傷の患者に移植する手術が世界で初めて行われたというニュースは、患者の一人として本当に嬉しく思いました。いつか、またグラウンドで楯円球を追いかけて走り回れる日が来ることを本気で信じ、この再生医療の臨床がさらに前に進んでいくよう、患者の一人としても日本せきずい基金の活動を行っていきたくと思っています。



事務局からのお知らせ



## Wings for Life World Run 5月8日(日)にアプリラン・イベントで開催

参加費の全額と同額がWings for Life財団に寄付され、脊髄損傷の治療法研究支援に使われるユニークなランニングイベント「Wings for Life World Run」。日本の公衆衛生状況を考慮し、南魚沼で開催を予定していたフラッグシップ・ランは、「アプリラン・イベント」に変更となります。

参加者は事前に専用アプリを自分のスマホにダウンロードします。「アプリラン・イベント」では、日本国内の決められた会場に集まり所定のコースを走ります。「アプリラン」では、それぞれでふだん走っているコースなどお好きなコースを走ります。

世界各地の参加者と同時刻にスタートし、30分後にスタートするキャッチャーカー（アプリにバーチャル表示）に追いつかれたらそこでレースは終了です。走った距離が記録となります。アプリにはリハーサルランもあり、事前に練習することもできます。

また、「アプリラン・イベント」は、南魚沼に加えて日本国内の複数会場での開催が予定されています。Wings for Life World Runウェブサイト内の会場ページ[近所



2021年南魚沼での「アプリラン・イベント」の様子

©Jason Halayko for Wings for Life World Run（左右どちらも）

のアプリランに参加する]に、準備が整った会場から詳細が表示されます。

2021年はアプリを使って世界195か国から184,236人がイベントに参加し、脊髄損傷の治療法発見のために合計410万ユーロ（約5億4,155万円）が集まりました。

ご家族やご友人を誘って、Wings for Life World Runに参加しませんか？

イベントや開催会場の詳細は随時ウェブサイト公開されますので、こちらからご確認ください。

ウェブサイト↓

<https://www.wingsforlifeworldrun.com/ja>

## ウェブから購読の申込みができます。

コロナ禍のため約2年にわたり社会ではたくさんのイベントが止まっていますが、日本せきずい基金は「脊髄損傷者の生活実態調査」を実施し、感染拡大の波をかくぐって「Walk Again」も開催できました。医療従事者対象の「せき損研修会」も、いったん中断していた第3期が再開しました。休むことなく事業を進めていけるのは、会報「日本せきずい基金ニュース」の読者をはじめとする多くの皆様のご支援のおかげと感謝しています。

郵送でお届けしている方には郵便局の払込票が同封

されています。ゆうちょ銀行のATMでこの用紙を使うと、ご支援にかかる手数料のご負担なしにご寄付いただけます。

この会報の冊子代と送料は当基金が負担しています。ご購読の開始、中止、あるいは送り先等の変更は、下記ウェブフォームでいつでも受け付けています。

新規ご購読の申込み、登録情報の変更・ご購読の中止はこちらから→

<https://forms.gle/LvEEizdSYwK9zftRA>



### We Ask You

日本せきずい基金の活動は  
皆様の任意のカンパで支えられています

#### ● 寄付の受付口座

郵便振替 記号 00140-2 番号 63307  
銀行振込 みずほ銀行 多摩支店 普通1197435  
楽天銀行 サンバ支店 普通7001247  
口座名義はいずれも「ニホンセキズイキキン」です。

発行人 障害者団体定期刊行物協会

〒157-0072 東京都世田谷区祖師谷3-1-17  
ヴェルドゥーラ祖師谷102

編集人 特定非営利活動法人 日本せきずい基金・事務局

〒152-0023 東京都目黒区八雲3-10-3-104  
TEL 03-6421-1683 FAX 03-6421-1693  
E-mail [jscf@jscf.org](mailto:jscf@jscf.org) HP <http://www.jscf.org/index.html>

\*この会報は日本せきずい基金のホームページから、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ください。