



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.99
2023-12

事務局からのお知らせ

Walk Again 2023 開催レポート



10月28日(土)秋葉原コンベンションホールにてWalk Again 2023「iPS細胞を用いた脳と脊髄の再生医療」シンポジウムを開催しました。今年はネットでの配信は行わない開催で関東近辺の来場者が多かったですが、脊髄損傷者の方々やご家族、研究者、福祉関係者など180名ほどの来場をいただきました。

今回も慶應義塾大学医学部生理学教室教授で日本再生医療学会理事長の岡野栄之先生をオーガナイザーに、iPS細胞を用いた再生医療の最前線におられる3人の先生方のご講演がありました。

慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室教授の辻哲也先生からは、脳の可塑性を利用した「ニューロリハビリテーション」が、今後、再生医療とともに「再生リハビリテーション」としての重要性が増していくというお話をいただきました。

京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門所長の高橋淳先生からは、iPS細胞を用いたパーキンソン病治療

の治験開始の実際と今後の治療への展望をお聞きし、iPS細胞を用いる治療分野の広がりを実感しました。

国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターセンター長の金村米博先生からは、iPS細胞のさらなる活用として、医薬品の神経毒性試験や脳腫瘍治療薬の開発への応用についてのお話がありました。

パネルディスカッションでは、多くの脊髄損傷の患者を受け入れている国立病院機構村山医療センター整形外科医長の小林喜臣先生が、高齢者の脊損患者が増えていること、またその半数が退院後自宅に帰ることができない厳しい実情を話されました。再生医療をめぐる医療経営の難しさも示されました。

また、岡野栄之先生は20年にわたる再生医療研究の歩みとこれからについて話され、再生医療が着実に構築されつつあることを強く感じる事ができました。

来賓として参加いただいていた慶應義塾大学整形外科教授の中村雅也先生からは、現在慢性期不全の治験の準備が進んでいることと、慢性期の再生医療の実現は決して遠い将来ではないという力強いお言葉をいただくとともに、脊髄損傷に対しての医療行政にもお話が及びました。

脊髄損傷の患者への再生医療が現実のものになる期待感とともに、新たな課題も見えてきたシンポジウムとなりました。

目次

<事務局からのお知らせ>

Walk Again 2023開催報告

～「iPS細胞を用いた脳と脊髄の再生医療」を開催…………… p.1

<プレスリリース>

脊髄損傷に対するヒトiPS由来細胞移植を用いた

2期治療法の開発に成功<慶應義塾大学医学部>…………… p.2~4

<再生医療研究情報>

Muse細胞で脳梗塞の後遺症が改善…………… p.5

<ドリームキャッチャー>

「自分で自分のことができる」喜びを伝えるために 山本英詞…………… p.7

<事務局からのお知らせ>

「WalkAgain 2023」開催アンケート報告 その他…………… p.8

脊髄損傷に対するヒト iPS 由来細胞移植を用いた2期的治療法の開発に成功

— 肝細胞増殖因子前投与によるヒトiPS由来細胞移植療法の治療効果促進 —

2023/11/02 慶應義塾大学医学部

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授、整形外科教室の中村雅也教授、末松悠助教、名越慈人専任講師らを中心とした研究グループは、重度脊髄損傷ラットに肝細胞増殖因子（注1）を損傷後から投与した後に、ヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植療法（注2）を行うことで、脊髄微小環境（注3）の改善と神経再生の促進により運動機能を大幅に回復させることに成功しました。

これまで、本研究グループでは、亜急性期（注4）の脊髄損傷動物に対してヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞を移植し、運動機能改善に対する有効性を報告してきました。これまでの研究成果より、細胞移植療法の有効性は損傷後の脊髄微小環境や神経組織の保存状態に強く影響されるため、重症度の高い例に対する治療法が検討されてきました。今回は、急性期（注5）脊髄損傷において、損傷した神経組織に対する治療アプローチが、その後の細胞移植療法による運動機能回復に与える影響に関して検討しました。急性期の重度脊髄損傷ラットに肝細胞増殖因子を投与し、その後、亜急性期にヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞を移植しました。その結果、移植細胞の生存率の向上や神経再生の促進により、細胞移植単独治療よりも大きな機能回復に成功しました。今回の研究成果により、急性期から亜急性期の脊髄損傷に対する肝細胞増殖因子とヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植の併用療法が、脊髄損傷後の運動機能回復を促進することが明らかになりました。今後は、本研究成果を基に、臨床応用に向けて脊髄損傷に対する新たな治療法の確立が期待されます。

本研究成果は、2023年10月16日（米国時間）に、Inflammation and Regeneration のオンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

脊髄損傷は、交通事故などの外傷による脊髄実質の損傷を契機に、損傷部以下の運動・知覚・自律神経系の麻痺を呈する病態であり、毎年約5,000人の新規患者が発生しています。

いまだに根本的な治療法の確立がされていない中で、国内の累計患者数は増え続け、現在10～20万人といわれています。亜急性期の患者への治療と、累積した慢性期患者への治療は共に大きな課題とされています。

本研究グループは、損傷した脊髄の再生を目指し、世界に先駆けてヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞を齧歯類や霊長類の脊髄損傷動物モデルに移植を行い、運動機能の回復に成功してきました。その後も、脊髄再生医療の実現に向けて研究を重ね、「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」（試験 ID:UMIN000035074、再生医療等提供計画の

計画番号: jRCTa031190228)の臨床研究を開始しています。

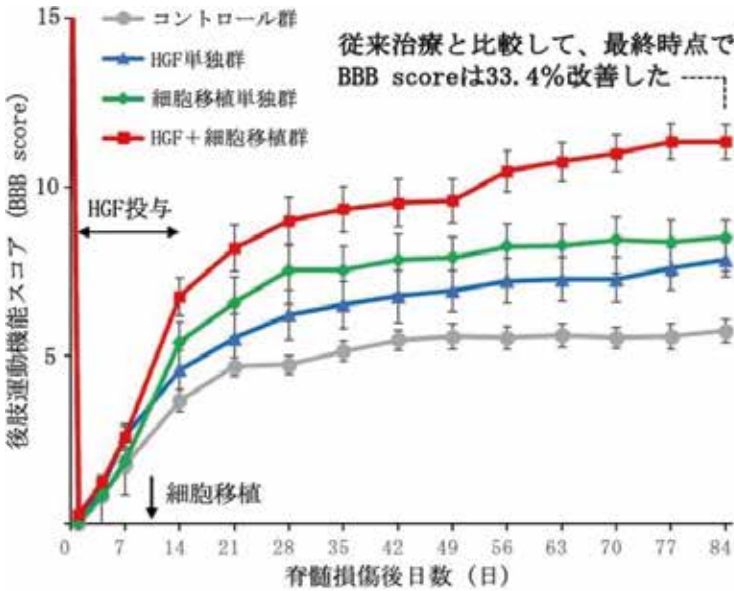
細胞移植療法の治療効果のさらなる改善に向けた研究の一環として、急性期の損傷した神経組織に対する治療アプローチに注目しました。これまでの研究では、ヒト iPS細胞由来神経幹／前駆細胞療法の有効性は、損傷後の炎症性環境や損傷の程度によって異なり、治療効果が制限されると言われております。そこで、現在、急性期脊髄損傷に対する第Ⅲ相臨床試験（試験ID:UMIN000041030）で使用されている肝細胞増殖因子（HGF）を損傷部に投与し、神経組織の保護や脊髄微小環境の改善をすることで、細胞移植療法の効果が増強するのではないかとする仮説のもと、従来の細胞移植療法単独の場合と比較して、治療効果を検証しました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

重度脊髄損傷ラットに対して、急性期に肝細胞増殖因子を投与し、その後亜急性期にヒトiPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植を行い、併用群を含めたそれぞれの治療群で比較検討を行いました。その結果、併用群では他群

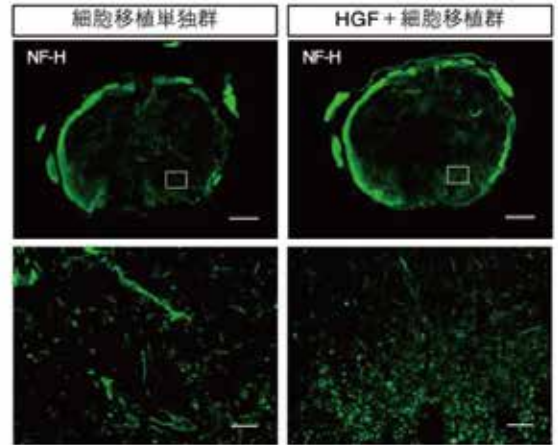
と比較して、運動機能を大幅に向上する結果が得られました（図 1）。

【図 1】



ラット下肢運動機能スコア (BBB score) の経時的変化: コントロール群 (非治療群)、HGF単独群、細胞移植単独群 (従来治療) と HGF+細胞移植群 (併用群) の4群の後肢運動機能をスコアリングし各日での平均値と標準誤差を示した。

併用治療群で損傷後の神経線維の再生促進を認めた



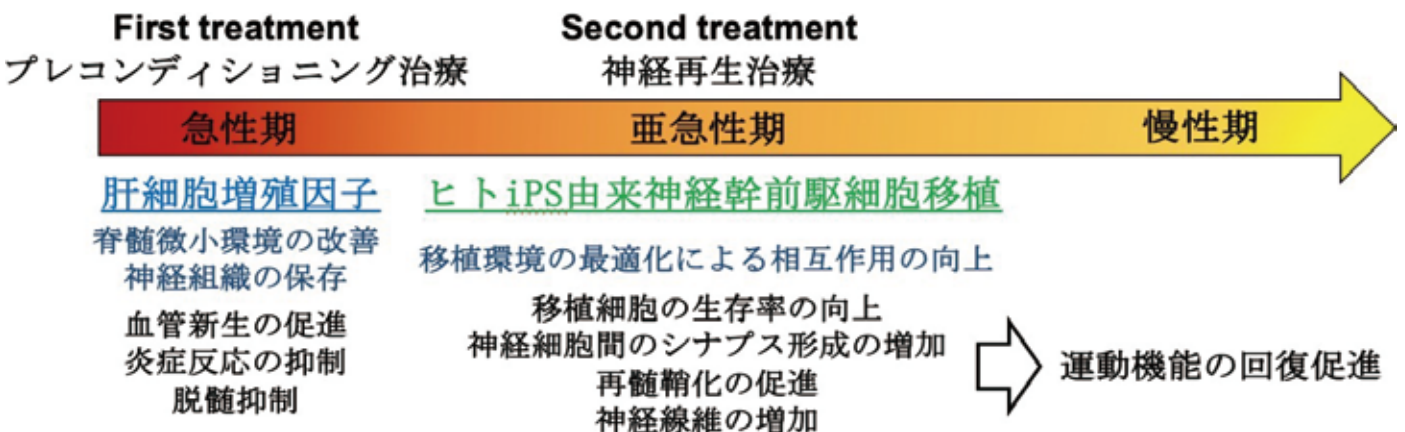
免疫組織染色による神経線維再生の評価: 併用治療群と細胞移植単独群で、NF-H(ニューロフィラメント)陽性の神経線維を定量評価した。

肝細胞増殖因子前投与によって、脊髄損傷後のヒトiPS 由来神経幹／前駆細胞移植による機能改善を促進する脊髄損傷後に肝細胞増殖因子を投与すると、抗炎症作用のほか、血管新生、神経再生、髄鞘形成を含む組織再生が促進され、細胞移植にとって最適な環境を提供できることが確認されました。また、移植細胞の生存

率を改善することによって、神経再生の促進や温存された宿主の神経細胞とシナプスを形成していることが確認され、結果的に運動機能の良好な改善が得られました。今後は本研究結果を基にした急性期から亜急性期脊髄損傷に対する重症度に応じた2期的治療法の開発が期待されます（図 2）。

3.特記事項

【図 2】本研究の概要



プレスリリース

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）・再生医療実現拠点ネットワークプログラム疾患・組織別実用化研究拠点（拠点 A）「iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療」、JSPS 科研費（JP19K18541）、慶應整形外科細谷・梅澤研究助成金の支援によって行われました。また、本研究で使用した肝細胞増殖因子は、クリングルファーマ株式会社との共同研究のもとで提供を受けました。

4.論文

英文タイトル:Hepatocyte growth factor pretreatment boosts functional recovery after spinal cord injury through human iPSC-derived neural stem/progenitor cell transplantation

タイトル和訳:肝細胞増殖因子の前処置がヒト iPSC 由来神経幹細胞／前駆細胞移植による脊髄損傷後の機能回復を促進する

著者名:末松悠、篠崎宗久、加瀬義高、西條裕介、橋本将吾、柴田峻宏、梶川慶太、鎌田泰裕、尾崎正大、安武かおり、信藤知子、芝田晋介、松本守雄、中村雅也、名越慈人*、岡野栄之*(*責任著者)

掲載誌:Inflammation and Regeneration(オンライン版)
DOI:<https://doi.org/10.1186/s41232-023-00298-y>

2023年11月2日

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課:飯塚・奈良・岸

【用語解説】

(注1)肝細胞増殖因子

成熟肝細胞の増殖を促進する生体内タンパク質として日本で発見されました。その後の研究から、肝細胞増殖因子は細胞増殖に加えて細胞運動促進、細胞死抑制、形態形成誘導、抗線維化、血管新生など多彩な生理活性を有し、肝臓のみならず、神経系、肺、腎臓、心臓、皮膚などさまざまな組織・臓器の再生と保護を担うことが明らかになりました。脊髄損傷に対しては、神経保護作用や軸索伸展作用を有することがわかっており、現在急性期脊髄損傷に対する治療として第Ⅲ相臨床試験中で、新たな脊髄損傷治療薬として期待が高まっています。

(注2)ヒト iPSC 細胞由来神経幹／前駆細胞

未分化な状態を保ったまま増殖することが可能な自己複製能と、中枢神経系を構成する3系統の細胞(ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト)へと分化することができる多分化能を併せ持つヒト細胞です。同細胞の移植療法は、亜急性期脊髄損傷に対する治療として臨床試験中であり、新たな脊髄損傷治療として期待が高まっています。

(注3)脊髄微小環境

損傷後に虚血、炎症などによる神経再生が阻害された脊髄環境のことです。

(注4)亜急性期

ラットでは脊髄損傷後約9日、ヒトでは2-4週に相当する期間です。脊髄損傷直後の急性期の炎症反応が沈静化されながら、同時に組織の再生を阻害する瘢痕形成が起こる前の時期として細胞移植に理想的なタイミングと捉えられています。

(注5)急性期

受傷直後から2週に相当する期間です。外力による1次損傷と損傷に対する生理学・生物学的反応である2次損傷に分類され、虚血、浮腫、炎症細胞浸潤による細胞毒性による細胞死が拡大していく過程のことです。この2次損傷を抑え、組織障害を最小限に食い止めることで、機能予後を改善できる可能性があります。

Muse細胞で脳梗塞の後遺症が改善

国内では年間約30万人が脳卒中を発症し、その6割は脳梗塞とされる。脳内の神経細胞は再生能に乏しく脳梗塞患者の約半数が後遺症に苦しんでおり、寝たきりや要介護認定の主な原因疾患の1つとなっている。急性期治療後のリハビリテーションによる神経機能の回復には限界があるため、脳の神経細胞を再生させる可能性のある幹細胞治療が期待されている。東北大学大学院医工学研究科教授の新妻邦泰氏、同大学院神経外科学教授の遠藤英徳氏は、亜急性期の脳梗塞患者に対し腫瘍化のリスクが低い多能性幹細胞であるMuse細胞を静注投与する二重盲検ランダム化比較試験(RCT)を実施。投与後52週時点で安全性の問題は認められず、上肢機能の回復促進などの有効性が示唆されたと、J Cereb Blood Flow Metab (2023年9月27日オンライン版)に報告した。

モデル動物で運動機能の改善を確認

これまで、急性期の脳梗塞治療にさまざまな幹細胞が試験的に導入されてきたが、治療効果を示す報告はほとんどなかった。東北大学教授の出澤真理氏らが発見したMuse細胞は、自発的に適切な細胞型に分化して損傷した細胞と置換するため、分化を誘導する遺伝子導入やサイトカイン処理、ヒト白血球抗原のマッチングや副作用の強い免疫抑制薬などを要さないという利点を持つ。

新妻氏らは以前、ラット中大脳動脈閉塞/再開通モデルの急性期にMuse細胞を投与すると運動・感覚機能が改善すること(Stem Cell 2016; 34: 160-173)、マウスラクナ梗塞モデルの亜急性期への局所投与では運動機能が改善すること(Stroke 2017; 48: 428-435)などを報告している。また、Muse細胞製品CL2020の投与により、マウスラクナ梗塞モデルの亜急性期/慢性期における運動機能の改善も示唆されている(Stroke 2020; 51: 601-611)。

今回は、亜急性期脳梗塞患者へのCL2020投与の安全性と有効性を検証する探索的臨床試験を行った。対象は、標準的な急性期治療後も身体機能の低下を呈する〔modified Rankin Scale(mRS)スコア3以上〕脳梗塞発症後14~28日の患者35例。CL2020群(25例)とプラセボ群(10例)にランダムに割り付けて単回静脈内投与した。主要評価項目は52週までの安全性、主要な副次評価項目は奏効率(mRSスコア2以下を達成した割合)、その他の副次評価項目はFugl-Meyer Motor Scale(FMMS)で評価した運動機能、mRSスコアおよび米国立衛生研究所脳卒中スケール(NIHSS)スコアの変化などとした。

重大な副作用なく、上肢機能回復示す

検討の結果、CL2020群で見られた主な副作用は胃腸疾患(28%)、便秘(24%)で、精神障害や不眠症などはプラセボ群より少なかった。CL2020群でのみ毛髪が灰色/白色から黒色に変わる副作用が12週までに3例、12~52週で3例、計6例(24%)に認められたものの、臨床試験を進める上で問題となるような重大なものは認められなかった。

さらに12週時点の奏効率はプラセボ群の10.0%(95%CI 0.3~44.5%)に対してCL2020群では40.0%(同21.1~61.3%)と高く、95%CIの下限が事前に設定した閾値である8.7%を上回りMuse細胞の治療効果が示された。52週時にはCL2020群の68.2%がmRSスコア2以下を達成した。FMMSで評価した上肢運動機能については、CL2020群で有意な改善が認められた($P < 0.01$)。NIHSSスコア1以下を達成した割合もCL2020群が多かった(0% vs. 23.8%)。以上の結果を踏まえ、新妻氏らは「Muse細胞は、亜急性期脳梗塞の治療法として安全かつ有効な可能性が示された」と結論。「現在、複数の医療機関が参加する大規模な第Ⅲ相試験を計画しており、実用化に向け研究を進めていく」と展望している。

(服部美咲)

変更履歴(2023年10月17日):記事の一部を修正しました

(Medical Tribune=時事)

(2023/10/13)



皆さん初めまして、私は全国脊髄損傷者連合会の理事と、京都府支部長をしている山本英嗣と申します。今回、日本せきずい基金ニュースのドリームキャッチャーへの寄稿依頼をいただき、とまどいもあるのですが、日頃行っている活動の中で思うことを書かせていただきます。

今から35年前、私が21歳の時にオートバイの転倒事故が原因で脊髄損傷となりました。内臓の一部が破裂していたため、緊急手術の後もしばらく食事がとれず、寝たきりの状態となり、リハビリを始める頃には70kg以上あった体重も38kgまで落ち、ぜい肉も筋肉もなくなってしまい、リハビリ室にある一番軽い1kgの鉄アレイでさえ持ち上げることができない状態となっていました。母親の完全看護のもと、何ひとつ自分一人でできなくなったことに、これから生涯周りに迷惑をかけないと生きていけないのかと、その時の私は暗闇の中に放り出されたような気持ちとなっていました。さらにその病院には、私以外の脊髄損傷患者はおらず、不安に押しつぶされ訓練に身の入らない状態となっていた私を見かねた担当PTが、大阪にある星ヶ丘厚生年金病院への転院を勧めてくださいました。1kgの鉄アレイを持つくらいどこでも一緒だろう。私自身はそのように思っていたのですが、自宅に近くなるので、両親にかける負担を考えると転院の一択しかありませんでした。

当時の星ヶ丘厚生年金病院には、脊損病棟と呼ばれる病棟があり、多くの脊髄損傷患者が入院されていました。ただ、入院している方たちが笑顔で楽しそうにされていることが不思議で仕方ありませんでした。なぜ自分の体が不自由になっているのに笑えるのかと。その答えも日々、入院生活を送る中で少しずつ理解していきます。

“あの人は昨日まで、床から車椅子にトランスファーできなかったのに、今日からできるようになっている。”

“自分よりも障害の重い人が、あんなに高くプッシュアップできている。”そして「自分にもできるかも・・・」と。

目の前には自身の障害と非常に近い方から、様々な障害・症状の多くのモデルケースが存在していたのです。

またこの病院では多くの偶然が重なります。いとこの友人に脊髄損傷の方がいたこと、自宅のある同じ市内に脊髄損傷者連合会の支部長をされている方がいたこと、その両方が星ヶ丘厚生年金病院に通院されていました。度々通院で来られては、病室を尋ねてきてくださり、自身がされている活動の話などをして帰られました。その時は“この人たちは特別な凄い人たち”ぐらいに感じていました。しかし、出会うたびに話を聞いていると、障害者になったからと自分が諦めかけていたことを、普通にされているのを耳にしました。

そして退院後、車椅子バスケなど一緒に行動させていただくうちに、自分でできることが増え、諦めかけていたことが現実として出来始めると、私自身も笑顔で人と接することができるようになりました。自分でも気づかぬうちに手厚いピアサポートを受けているのと同じであったのではないだろうか。と今になってそう思います。

気持ちが切り替わってからは、車椅子でもチャレンジできることがあるなら片っ端からやってみたくなり、数々のパラスポーツに仲間とチャレンジし、車椅子バスケットボールでは近畿の代表選手になり、陸上では全国車いす駅伝競走大会に出場し金メダルを獲得、車いすフェンシングでは世界ランキング16位、現在は車椅子ハンドボール日本代表になることができ、障害者となる前よりも世界が大きく広がりました。

ここ最近、連合会の活動を通じ、脊髄損傷となってまだ日の浅い方と出会うことも多くなりましたが、腰椎損傷の方が車の運転を諦め免許を返納されていたり、リハビリも不十分なまま電動車椅子で退院をされていたり、排尿は朝晩の2回だけで良いと指導されているといった現状を見たり聞いたりします。もっと早く知り合っていたなら、車を運転し自由に行きたいところに行っておられたかもしれない。3年間も尿漏れの心配で外出を諦めず、自由に外出されていたかもしれない。そう思うと回復期にピアサポートに入るといのは、とても重要だなと感じています。「自分のことが自分でできる」喜びを知る脊損患者が増やすため、もっと活発に活動していきたいと思うのと、脊損病棟とまでは言いませんが、リハビリが十分終わるまで診てもらえる病院ができればいいなと願っている今日この頃です。

「Walk Again 2023」を無事開催できました。

当日の参加者の方に記入いただいた参加者アンケートを、報告とともに、会場に参加出来なかった皆様にお届けします。当日は埼玉県の一部で落雷や豪雨があり、予定されていた方が参加できなかったというご連絡もいただきました。東京開催で全国からのご参加は難しかったと思います。ビデオを編集後ホームページで各地の皆さんに閲覧いただけるよう調整中ですので、楽しみにお待ち下さい。

<当日アンケートから講演へ感想>

- ・ 脊髄損傷へのiPS細胞治療についての最新の情報だけでなく、脳神経への適用についても、(PD/ALS/MSなど)言及されていたので、参加して良かったと思いました。再生医療の全体像がイメージできました。
- ・ どの発表もわかりやすく、興味深い発表であった。
- ・ パーキンソンの講演が今日のテーマにどのように合致するのか気になっていましたが、再生医療によって機能を有する細胞が体内に誕生するという説明がわかりやすかったです。
- ・ 脊髄損傷、脳梗塞に対するiPS細胞移植の現状を知りました。更に研究が進み、臨床の現場でとにかく早く、多くの患者さんが恩恵を受けられることを期待します。
- ・ 岡野先生を初め、本日の先生方、関わっておられるすべての方々の熱意と技術の高さに本当に感動しました。
- ・ 過去何回かシンポジウムには参加させていただきましたが、時期もあると思いますが1番得ることが出来た回でした。明るい希望が持てました。中村先生が来られないと思っていたので、来て頂けたこともよりありがたかったです。

<今後のテーマと基金への要望等>

- ・ iPS細胞移植の最新情報
- ・ 私たちが再生医療にむけて働きかけて行くために具体的にどうすれば良いか
- ・ 脊髄損傷者の声を聞けるイベントの開催
- ・ iPS細胞を用いた医療の経過を発表して欲しい
- ・ 自宅でできるトレーニングについての特集
- ・ ステミラックやMuse細胞など他の選択肢の講演
- ・ 調査・活動、ありがとうございます。受傷した13年前に基金の冊子を頂いて以来、私たち家族の支えになっております。介護しているものはどんどん年老いていっています。1日も早い再生医療の日が訪れますよう祈っています。

<編集後記>

基金のメンバーも皆さんと同じ脊髄損傷者です。今後も皆さんとともに、芽吹いた芽が花咲かせる日を信じて活動・情報共有をしていきますので、ご協力ご支援を引き続きよろしくをお願いします。

～ウェブから購読の申し込み受付ができます

会報「日本せきずい基金ニュース」の購読の登録、登録情報の変更、削除は右記のQRコードから行えます。「日本せきずい基金ニュース」は当ホームページからでも

ダウンロードできます。郵送での受け取りが不要な方は是非、削除のご連絡をお願いします。

新規で購読の申込み、登録情報の変更・ご購読の中止はこちらから→



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

〒158-0097 東京都世田谷区用賀4-5-21 第一小林ビル402号室
TEL 03-6421-1683 FAX 03-6421-1693
E-mail jscf@jscf.org HP <https://www.jscf.org/>

*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。