

第Ⅱ部 実用段階に入る再生医療

中枢神経再生臨床試験の黎明 脳梗塞に対する再生治療

A cell therapy for stroke

本望 修

Osamu Honmou

札幌医科大学神経再生医学講座

Neural Repair and Therapeutics, Sapporo Medical University

はじめに

われわれは、自分の骨髄の幹細胞を使った脳梗塞治療といったことを開始しています。いままでのところ12例行っていますが、まだまだきちんとものが言える状況ではありません。ただ、目の前に実際に起こっている現実から、それをどのように解釈して、どのように次につなげていくか。今日はその一部をご紹介します、考えていきたいと思えます。われわれがいま行っているのは、いちおう安全性チェックということですが、副項目として治療効果も判定しています (Fig. 1)。

Fig. 1 臨床研究のポスター



われわれが使っている細胞は、自分の骨髄の中の間葉系幹細胞です。実はこれは概念的にはある細胞ですが、本当の意味できちんとキャラクターゼーションされていないということは、世界的にも言われています。こういうきちんとしたマーカーが出ていればこの細胞であるということは、世界的にもまだファジーな状態にあります。限られた条件の中でもある程度の性質を保った細胞ということになります (Fig. 2)。

脳梗塞の患者の腸骨から数十cc取って、それをCPCで増やしていったん凍らせます。それに対して、安全性チェック、品質チェックを行って、患者に戻します。実際に脳に直接打つのではなく、静脈内に打つということが特徴的です。実際に患者から取るのは10分か15分ぐらいで、局所麻酔でできます。増やすほうはだいたい2週間ぐらいかかります。投与のほうは30分から1時間弱になります。実際に細胞の培養を行っているのは、北海道大学の創成研というところで、GMP準拠のCPCで行っています (Fig. 3)。

一、二分だけちょっと余談をさせていただきたいと思えます。神経再生というのは、最近「本当かな」と皆さん思いはじめていると思えますが、実は5年とか10年、15年前ぐらいまでは、本当かどうかわからないというのが本音だったと思いま

す。そもそも神経再生というのは、90年代前はブロックで移植していましたが、失敗の連続でした。

ところが、米国でニューロサイエンスが非常に高まってきて、神経科学といったことがバックグラウンドとして膨らんできました。そこで、細胞の培養技術、それから遺伝子組み換え技術が普及したことが、再生医療の発展につながったと考え

ています。特に神経系の細胞とか幹細胞の培養というのは非常に難しいことでした。ぼくも一番最初にやったのが、ラットのシュワン細胞を培養して、ラットの脊髄の脱髄領域に移植したという仕事です。これで、もしかしたら培養細胞の移植で神経の病気に効くのかもしれないという感触を持ったのが、この研究でした。その後、いろいろ

Fig. 2 骨髄間葉系幹細胞

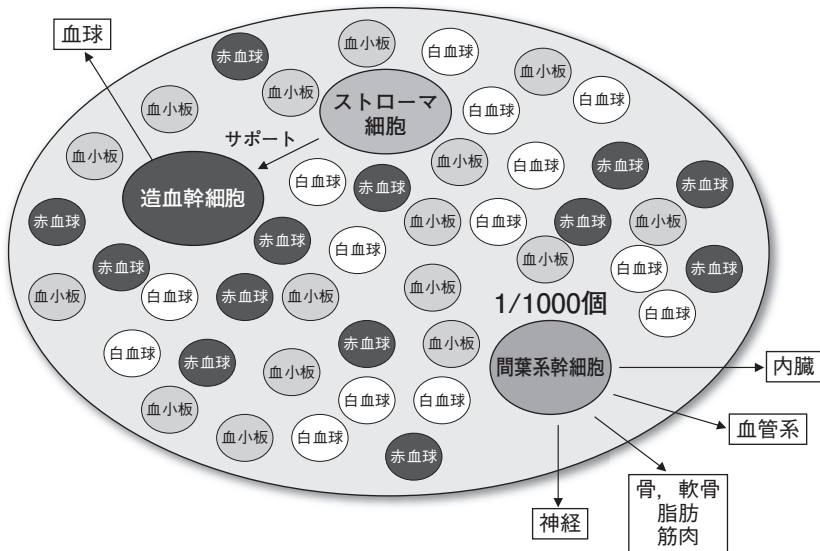
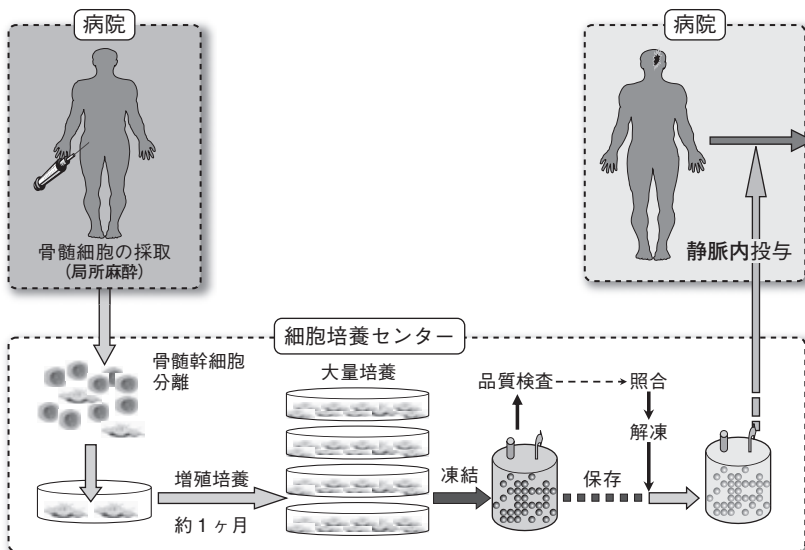


Fig. 3 骨髄幹細胞を用いた脳梗塞治療



な細胞を試しました。ヒトのオリゴデンドロサイトなどの細胞です。ラットの細胞を使ってうまくいったからといって、ヒトの細胞でうまくいくとは限らないということで、ヒト細胞もドナーとした実験を行いました。

その後、ラットのOEC細胞、ヒトのOEC細胞、そして神経幹細胞をドナーとして試しました。また、脊髄損傷ばかりではなくて、脳梗塞などにも適応を拡大してきました。それと同時に、マウスのES細胞等々、いろいろな細胞もドナーとして試しています。そして、成人の神経幹細胞も試しましたが、このときはサルの実験までやりました。

その後、やはり実際の医療ということを考えると、先行して進んでいる骨髄の細胞を何とか使いたいと考えたのが、だいたい90年の中ぐらいでした。これで、脊髄損傷モデルとのほう、脳梗塞モデルでうまくいきました。ただし、骨髄の細胞の中で何が本当に神経再生にいいのかということがわからなかったので、いろいろな分画を試して、この骨髄幹細胞、mesenchymal stem cellというものが一番よさそうであるという結論に達しました。

このころ局所投与から静脈内投与にシフトしてきました。今日は時間がなくて詳しい話ができませんが、およそ100倍移植すれば静脈内投与でも大丈夫ということが、このころわかってきました。ラットの骨髄幹細胞を静脈内投与、もしくはヒトの骨髄幹細胞を静脈内投与という実験を繰り返します。さらに、いろいろな臓器オリジンのMSCを移植すると、一部は他のモデルマウス、パー

キンソン病モデルかプリオン病モデルとか、いろいろなものに移植してきました。

最近では遺伝子を組み換えた細胞のほうもやっていますが、サルの実験を組んで、やっと今回の臨床研究ということになりました。細胞、もしくはプレカーサ、stem cellをいろいろなモデルに移植すると、共通した性質、個々の細胞の特徴的な性質がだんだん見えてきます。現段階で一番現実化というか、実用化に近いと思われるのが、この細胞です。

2. 治療効果のメカニズム

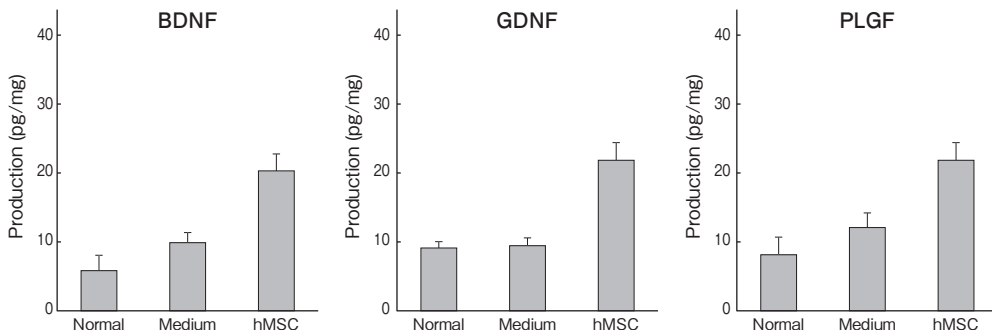
この細胞は、いろいろなメカニズムがありますが、強調したいのは静脈内投与ができるということです。もう一つは、サイトカインの神経栄養作用です。そして血管新生、神経再生、その他と分かります (Table 1)。

時間がないので少し省略しますが、治療を行ってすぐに効いてくるのが、この液性因子を介した神経栄養作用 (neuroprotection) です (Fig. 4)。

Table 1 hMSCの治療効果のメカニズム

- | |
|---------------------|
| 1. Homing 作用, 遊走能 |
| 2. サイトカインを介した神経栄養作用 |
| 3. 血管新生作用 (脳血流改善作用) |
| 4. 神経再生 |
| 5. その他 (抗炎症作用) |

Fig. 4 Cytokine Levels *in vivo*



そして、1週間以内に血管新生が始まって、ずっと続きます (Fig. 5)。1週間を超えると、神経再生が始まってきます。神経再生は二つ意味があって、移植した細胞が神経系の細胞に分化する (Fig. 6)。もう一つは、移植した細胞から何らかの因子が出て、ホスト側の neurogenesis を活性化する。この二つの意味があります。この中で一番

早く起こってくる神経再生は remyelination です。脱髄した領域が再髄鞘化されるのがだいたい1週間ぐらいから起こってきます。これが一番早く始まります。こういうことを考えると、再生医療というよりは、細胞治療と言ったほうが正しいのではないかと考えています (Fig. 7)。

失われた脳の組織を完璧に再構築しなくても、

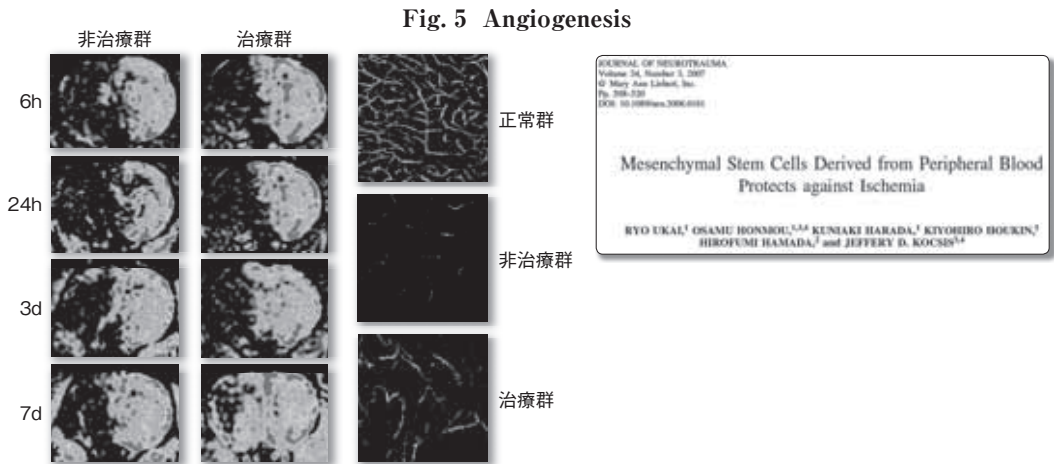
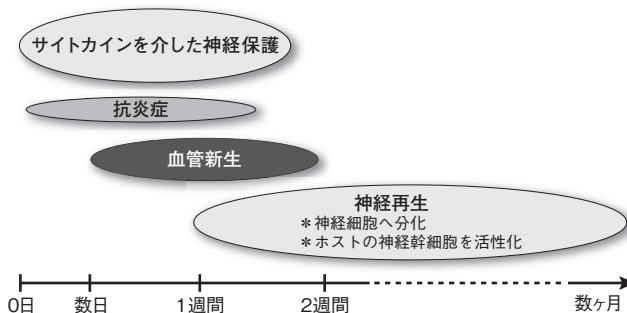


Fig. 6 骨髄幹細胞から神経幹細胞や神経細胞への誘導



Fig. 7 作用機序



患者に少しでもいいことができる可能性があるという意味で、たくさんのメカニズムで治療効果を出すというのが、この幹細胞を使った治療の特徴ではないかと考えます。

3. 症例の紹介

症例を1例だけ提示させていただきます。この患者は、もうすでにご存じの方もいるかと思いますが、NHKでも放送されました。自分の結果を世のため人のために役立ててほしいということで、顔も出してNHKの番組に出られていますので、この場でも顔を隠したりしていません。

この患者さんは52歳で、右の内頸動脈の完全狭窄です。したがって、右脳半球の血流が落ちている。この白く見えるところが、脳梗塞の領域です。症状としては、左の上肢に強い麻痺があります。これは、脳梗塞になって1.5カ月たっています。6週間です。ですから、ほぼ急性期の治療を終わってリハビリテーションをしている段階です。

このように、肘から先がまったく動かない状態です。肩は少し動きますが、肘から先がまったく動かない。このままだと、手が日常生活で使えない状況です。大きく分けて廃用手と補助手と実用手というのがありますが、廃用手というのがなかなか使えない。補助手というのは、いいほうの手の作業を何らかのかたちで補助する。例えばコップをつかんでふたを開ける。

これが実際に投与しているところです。だいたい50ccの中に1億個の細胞が入っていて、それを30分から1時間弱ぐらいで普通の点滴の要領で注入します。これが特徴的ですが、きわめてレスポンスが早く出ます。程度の差はありますが、12例の方々に共通して見られました。

この患者は翌日、手が動きはじめました。まだちょっとたどたどしいんですが、時間がたつに従って、だんだんよくなってきます。一番早い方では、打った日の夜中に足の指が動くというようなことがありました。一番遅い方でも2日後に手が動くようになった。患者さんがたは、そういっ

たことをおっしゃっています。

2週間たつと、どんどんよくなってきて、こういった運動もできるようになってきます。

肩のほうもかなりよくなってきて、肘も動くようになります。特に脳梗塞の方は、関節が固まってしまうんですね。それがきちんと伸ばせるようになる。手首も非常に動きが出てきて、これもだんだんよくなってきます。力強くなってきて、こういうコップも持てるようになります。このときの握力はまだ10kgぐらいでしたが、いまは20kgぐらいあって、完全に社会復帰をしています。

このように症状が変化していきましたが、MRIで見ると、この白いところが脳梗塞でやられているところと考えられます。朝に撮ったMRI、細胞を投与した日の夕方に撮ったMRI、1週間後に撮ったMRIです。普通はこんなかたちで白いところが消えていくことはありません。いままでの臨床経験ではあまり見たことがないような変化を示しています。さらに血流も、だいたい1週間ぐらいで10～20%ぐらい血流が上がります。

これは神経症状の脳卒中スコアです。神経の状態をプロットしたのですが、3種類の指標でプロットしています。やはり治療を契機に少しよくなるということが確認されています。

4. まとめと今後の展望

いまの経過をざっくりまとめてみると、脳梗塞になって1カ月、2カ月、3カ月ですが、症状の軽いものから重いものまであります。脳梗塞になるといったんグーッと悪くなります。そして、急性期の通常の治療で少しよくなります。ただ、数週間たつと、あとはリハビリで少しよくなるだけです。この方は6週間の状態で治療をして、このようなかたちでプラスアルファ効果があったのかもしれないと考えています。メカニズムとしては、この栄養作用、そして血管新生、そしてneurogenesisということ考えられます (Fig. 7)。

これはきわめて学問的に勉強になるところではないかと考えています。すなわち3時間とか6時

間たったあとでは、われわれは脳梗塞を治療できないと断言しているのが現代医療です。ところが、何週間、何カ月たっても、まだまだ治療の可能性が開けてきたということ自体が、きわめて発展性の高いことではないかと考えています。

いままで12例をやっていますが、運動麻痺の軽いものから重たいものまで、さらに例えば失語症、高次機能障害など、非常に重症な脳梗塞等も含まれています。

しかも、実は、この治療メカニズムを考えると、ほかにもいろいろな適応が考えられるのではないかと考えています。もちろん脳梗塞のこの研究も、本当に治療効果があるかどうかはまだわかりませんが、それは今後きちんとやっていかなければいけません。それと同時に、いろいろな神経の病気があります。脳卒中、神経変性疾患といろいろありますが、少なくともこの赤で書いている病気に関しては、基礎研究で何らかいいかもしいと

いう報告が出はじめていますので、今後こういったことを含めて、基礎研究からきちんとやっていく必要があると考えています (Table 2)。

実はこの細胞は自分の体のものです。ESやiPSみたいな非常に強い再生能力はありませんが、ちょっとメカニズムを増強すると、例えばこのBDNF 遺伝子を組み込んだ細胞を使うと、細胞治療だけよりもいい (Fig. 8)。

同じようにGDNFの遺伝子を組み込むと、プラス効果がある (Fig. 9)。

angiopoietinという血管新生の遺伝子、PIGFという血管新生の遺伝子を入れると、プラスアルファ効果がある。IL2遺伝子を入れると抗腫瘍効果が出てくる。このように、工夫を積み重ねることによって、患者にとって、今よりプラスアルファを何かできる可能性は開けてくるのではないかと考えています (Fig. 10 ~ 12)。

Table 2 適応拡大

<ol style="list-style-type: none"> 1. 自己の骨髄幹細胞は静脈内注射で治療効果が期待でき、自分の細胞を病棟のベッドで通常の点滴や輸血の要領で30分程度で投与できるため、患者の負担は極めて少ない。 2. 骨髄幹細胞は多彩な作用メカニズムが時間的にも空間的にも多段階的に作用するため、脳梗塞以外の脳神経疾患にも効果が期待され、実際、その一部は既に動物実験で検証されつつある。 3. 既に臨床応用されている細胞であり、医学的にも社会的にも早急な実用化することへの期待が高い。

Fig. 8 神経保護作用の増強 BDNF

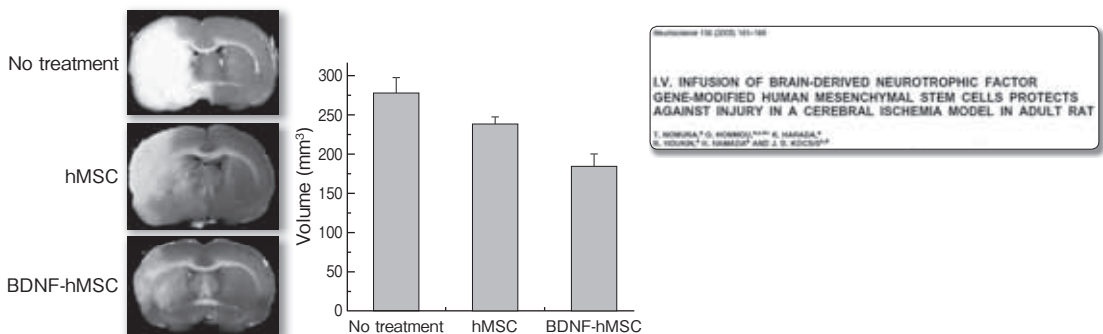


Fig. 9 神経保護作用の増強 GDNF

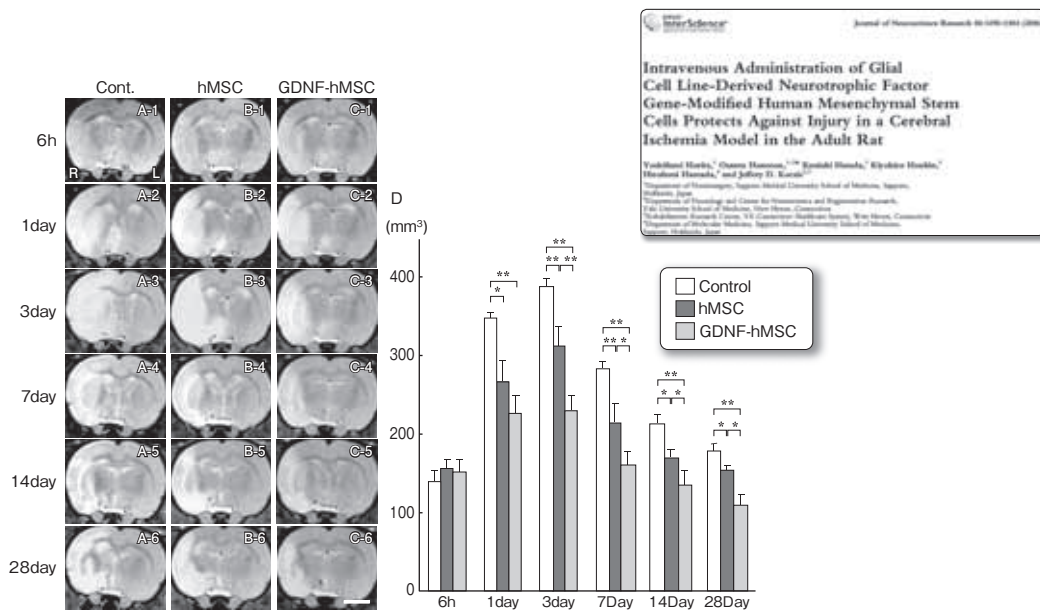


Fig. 10 血管新生作用の増強 Angiopoietin-1

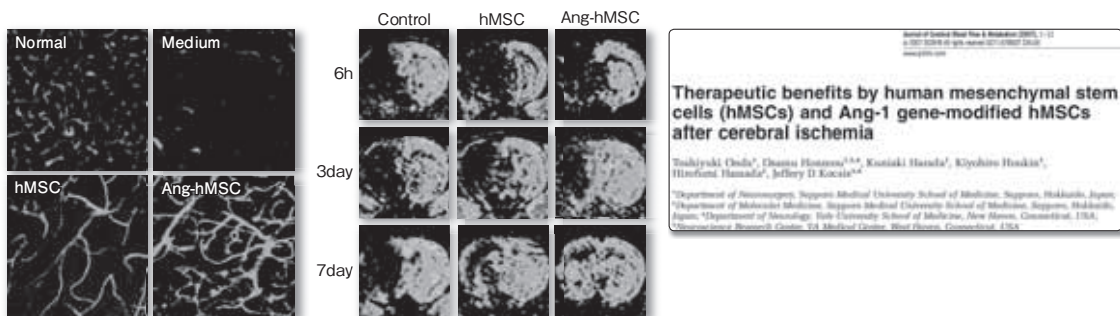


Fig. 11 脳保護作用と血管新生作用の増強 PlGF

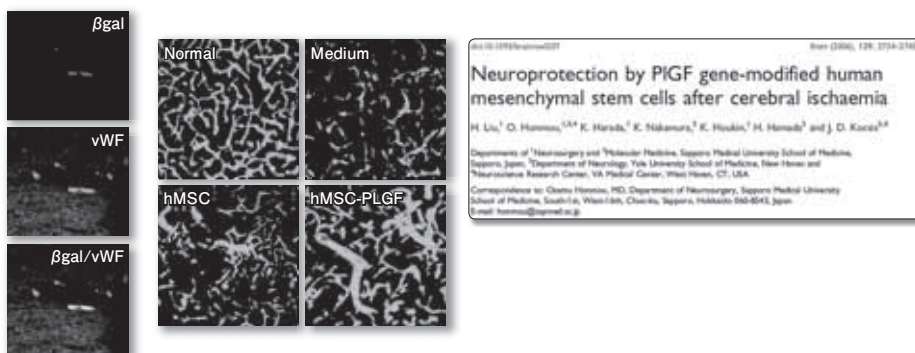
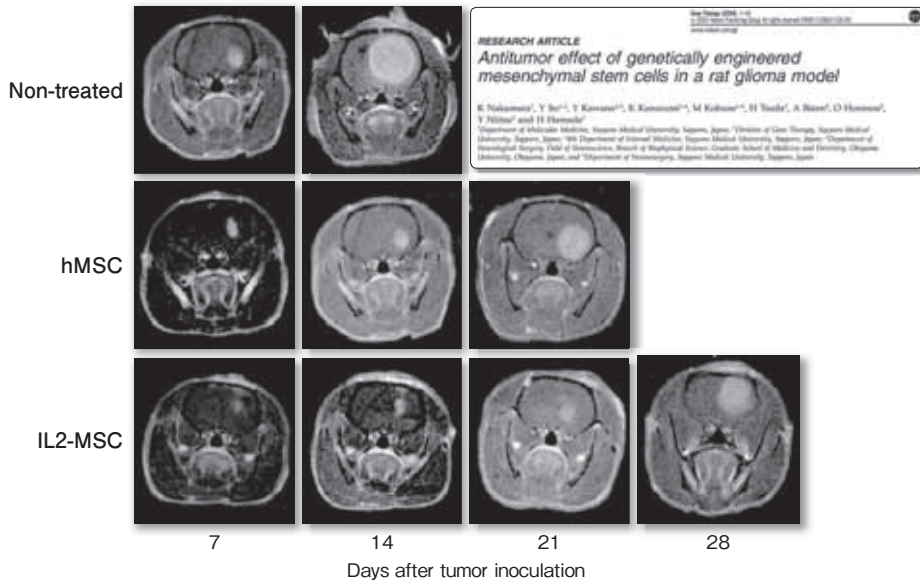


Fig. 12 脳腫瘍への治療効果



* * *