

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 脊髄損傷に対する再生治療

A new treatment for spinal cord injury using bone marrow stromal cells

鈴木 義久
Yoshihisa Suzuki

北野病院
Plastic Surgery Kitano Hospital the Tazuke Kofukai Medical Research Institute

はじめに

中枢神経の再生はつい10年ぐらい前までは、現実になるかどうかというのはまったくだれも信じていませんでした。私たちも、中枢神経である脊髄の再生治療を研究から臨床応用に持っていくために、かなりいろいろ苦労しました。そのへんを含めて、今日は少しお話しさせていただきたいと思います。

1. 脊髄再生の研究

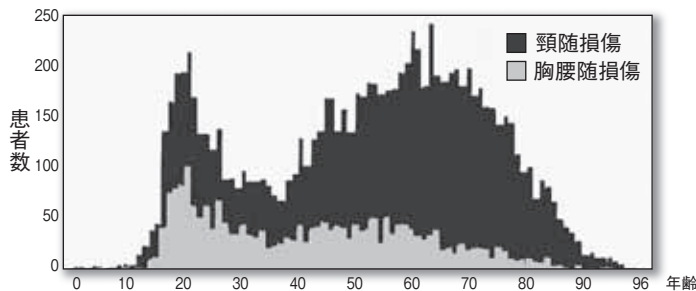
私たちは10年以上前から、車椅子を1台でも減らしたいという夢を持っていました。私の本職は、臨床では形成外科とか美容外科ですが、中枢神経の再生というものをやってきました。

スーパーマンでおなじみのクリストファー・リーブですが、彼は残念なことに、落馬事故によって四肢麻痺の状態になりました。彼は映画で稼いでいた私財を脊髄損傷の研究に寄付して、自らも再生医療が進歩して自分の脊髄損傷が治る日を夢見て、関節拘縮などが起こらないように、厳しいリハビリテーションを続けてきました。その脊髄損傷が解決することが夢でありましたが、残念ながら3年前に亡くなってしまいました。

これは脊髄損傷の統計です (Fig. 1)。脊髄損傷は二つのピークがあります。特に若いほうの方、20歳前後の脊髄損傷は、主に転落事故、あるいはバイクで横転して、一瞬のうちに四肢麻痺になるものです。そのあとは、治療法がありませんので、平均余命は通常人と同じですから、60年あまり四肢麻痺に苦しむこととなります。

これは日本せきずい基金がまとめた統計ですが、

Fig. 1 脊髄損傷の統計



全国脊髄損傷統計 (1990~1992年) での頸髄損傷と胸腰髄損傷の年齢分布

沖田高司, 二分脊椎より引用

脊髄損傷の患者は、4人に3人が疼痛を訴えられている。そして、4人に1人が日常生活に支障をきたしている。ですから、20歳でバイク事故によって一瞬に四肢麻痺になった人には、四肢麻痺といつ襲ってくるかわからない疼痛におびえながら、そのあと平均余命をまっとうしなければならないという非常に悲惨な状態が待ち構えています (Table 1)。

そこで、私たちも10年以上前から、人工材料、あるいは神経幹細胞が一時出てきたことがありましたので、それも使ってみました。また、本日発

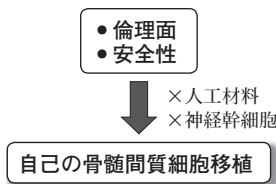
Table 1 痛みについて

<ul style="list-style-type: none"> ● 脊髄損傷後疼痛発生率：75.3% ● 現在、痛みで生活に支障をきたしているもの：26.0% <p>(脊髄損傷に伴う異常疼痛に関する実態調査報告書より引用)</p>
--

Table 2 脊髄再生の研究

<ol style="list-style-type: none"> 1. 人工材料 2. 神経幹細胞 3. 骨髄間質細胞
--

Fig. 2 実施可能な方法は？



表する骨髄間質細胞とか、いろいろな方法で脊髄の再生の治療を試みてまいりました (Table 2)。

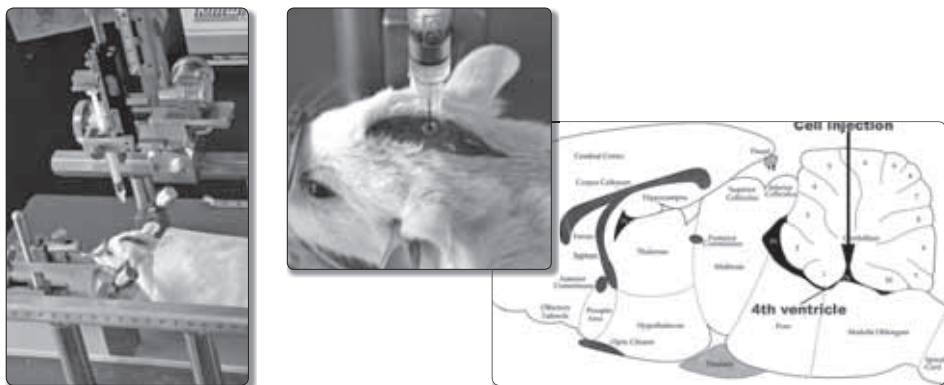
それぞれの方法である程度の有効性は確認されましたが、実際に苦しんでいる患者を少しでも早く救ってあげたいという観点からいうと、人工材料というのは安全性を確立するまでに5年、10年かかる。特に中枢神経というところに新しい材料を入れて安全性を確立させるような試験を行うためには、かなりの年月がかかってしまいます (Fig. 2)。

また、神経幹細胞もありますが、これは私たちの別の実験で腫瘍化する。少なくとも局所で無限に増えて、良性腫瘍のような塊になるということがわかりましたので、このようなものはまだ現時点では使えないだろう。そこで私たちは、一番倫理的にも安全と思われる自己の骨髄間質細胞の移植を考えました。

この自己の骨髄間質細胞は、腸骨から取りますので、整形外科領域などでは大昔から自己骨髄移植は確立されて、安全性が高い方法となっています。その骨髄移植の一部の細胞を用いるだけです。安全性は確立されていると考えました。

これは動物実験ですが、第四脳室の脳脊髄液の中に培養した骨髄間質細胞を注入しました。そうすると、第四脳室の髄液の中に入れた間質細胞はずっと髄液に沿って流れて、ここの損傷部に到着して、ここの損傷部の修復に有効な働きをするのではないかと考えました (Fig. 3)。

Fig. 3 骨髄間質細胞による脊髄の再生



これがラットに移植した損傷部の免疫染色です。グリーンで標識されているのが移植した細胞です。この細胞が、損傷部にまで流れ着き、損傷部組織内に遊走していることが確認されます (Fig. 4)。

空洞の大きさも、上が間質細胞移植グループ、下がコントロールグループですが、損傷の程度も非常に縮小しているということがわかりました (Fig. 5)。

これは行動の回復ですが、行動回復も移植群は

有意に高いということがわかります (Fig. 6)。

ラットの行動パターンですが、骨髄間質細胞を移植していないコントロールのラットは、後ろ足は引きずったまま、尻尾にもまったく力が入っていません。前足だけで、引きずって歩いている。そういう状態がコントロールのラットです。

それに対して、骨髄間質細胞を移植したラットでは、尻尾にも力が入っていますし、腰を持ち上げて歩いています。

Fig. 4 脊髄損傷部に移植されている骨髄間質細胞

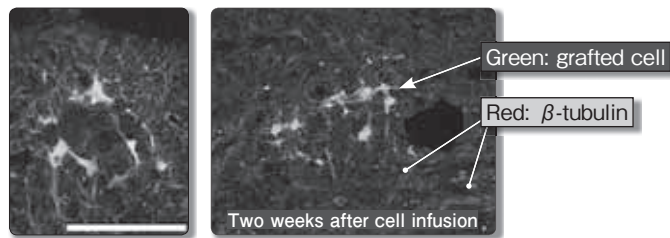


Fig. 5 空洞の大きさの比較

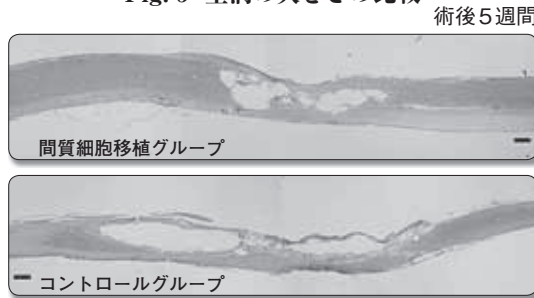
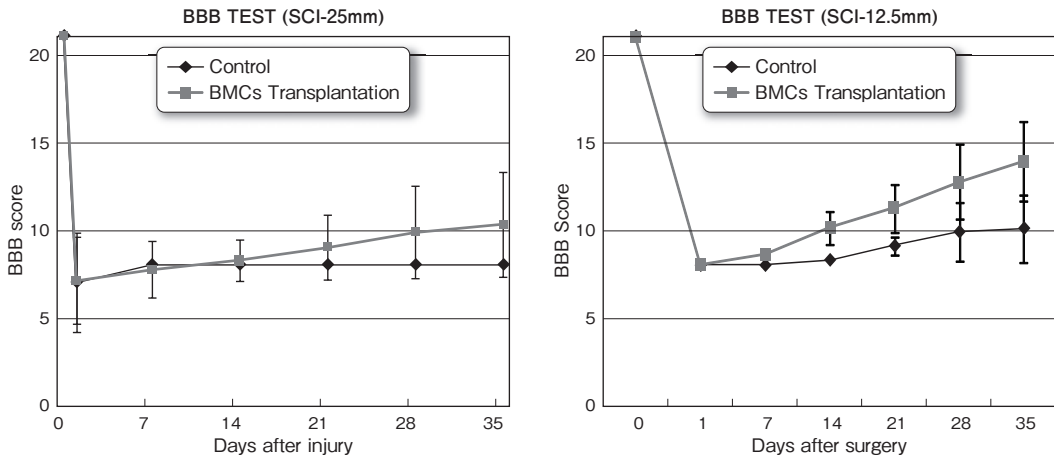


Fig. 6 行動の回復



2. 安全性と有効性の確認から再生治療へ

次に、サルを用いた安全性試験を行いました。サルの骨髄間質細胞を培養して脳脊髄液に注入して、有害な反応が起こらないかどうかを調べました (Fig. 7)。

そして、これらの結果をもとに臨床試験を組み立てましたが、これを組み立てたときは、中枢神経を再生させようというはじめての試みでしたので、いろいろな反対の意見もありました。賛成していただける先生方、反対される先生方と、いろいろありました。反対されている先生方の意見も尊重して前向きに進めました。しかし、脊髄損傷をサルに起こすことはできません。そこで、獣医

Fig. 7 サルを用いた安全性試験



腰椎麻酔の手順で細胞を脳脊髄液内へ注入

Fig. 8 症例-1

犬種：M.ダックスフンド 雄
4歳6ヵ月齢 体重 3.9kg

- 主訴：ベッドより落下し受傷
- 神経学的検査：両後肢完全麻痺、深部痛覚消失
- 単純X線検査：T6の骨折
- 脊髄造影検査：T6-7にて脊髄造影ラインの消失



移植による治療の開始後、第24病日に脊髄反射が出現し、第52病日に脊髄歩行可能となった。

の先生方の協力を得て、転落して脊損になったイヌが運ばれた動物病院で同じ臨床試験をしていたできました。すでに40例以上が行われていますが、その1例です。

このイヌはほとんど歩けませんでしたが (Fig. 8)、全然歩けませんでしたが、歩けるようになりました。ただ、前足と後ろ足がバラバラに動いています。立ち止まると座ってしまう。しかし、何とか歩けるようになりました。

24病日目に脊髄反射が出現し、52病日に脊髄歩行が可能となってきました。

このような動物実験による有効性の確認とサルによる安全性の確認が終わりでしたので、神戸のTRIのご協力のもとにプロトコルの作成を行い、また並行して患者団体への説明も行いました。さらに、マスコミを通じて情報を公開する。内部に情報をためておくのではなく、常に公開するという方法を取ってきました (Table 3)。

これは患者団体であるせきずい基金に説明会を行ったときに作成したパンフレットです (Fig. 9)。

Table 3 中枢神経（脊髄）の再生治療を開始

トランスレーショナルリサーチ

- 動物実験による有効性の確認
- 安全性の確認
- 倫理的問題点に関する検討
- 患者団体への説明
- マスコミを通じて情報を公開
- 綿密な計画とプロトコルの作成

Fig. 9 脊椎再生の臨床試験計画に関する懇談会



このように、患者団体に説明を行ったことや、現在どこまで進んでいるかなど、すべてマスコミで報道していただいて、逐一、皆さんの意見を聞くようにしてまいりました (Fig. 10).

3. トランスレーショナルリサーチの開始

このように、患者団体への説明とマスコミへの公開をもとにして、実際のトランスレーショナルリサーチを始めました。

これは30歳代の男性で、転落事故による完全麻

痺です。四肢麻痺の患者です (Table 4).

これはプロトコルどおりに進めた様子です (ビデオ上映)。まずMRIによって脊髄の損傷を確認します。そして、dislocationした脊椎を治すために腸骨を移植しますので、その腸骨を採取する際

Table 4 症例-2

- 30代 男性
- 転落事故により頸椎骨折、頸髄損傷
- 障害の程度は、ASIAでA (完全麻痺)

Fig. 10 各種報道



に同一術野から腸骨の海綿骨を取り出します。このブロックは頸椎へ移植します。そして、そのときの骨髄をこのように取って、これを高度先端医療センターの中にあるCPCに運びます。そこで培養が行われ、1週間ほどで規定細胞数に増殖してきます。

そして、このように外部委員を含む症例検討会を行い、この患者がこの試験に合格するかどうかを審査していただきます。そして、実際にlumbar punctureにより海綿骨からの骨髄間質細胞を移植します。こういう感じで移植します。

実際の患者の写真ですが、最初の四肢麻痺の患者です。完全に麻痺していた患者ですが、第1例

目の患者はこの程度まで回復しています。2例目の患者も頸椎のC5での完全麻痺で、四肢麻痺で運ばれてきました。これが移植前の状態です。

2例目の患者は、四肢が完全に麻痺していましたが、いまは歩行訓練をしている状況です。この2例目の患者の場合は、運ばれてきてからしばらく急性期の治療で痛覚がある程度のところまで改善しましたが、運動機能のほうの改善が止まっていました。ところが、そのあと移植をして、数日後ぐらいから急に運動機能のほうが改善してきました。先ほど札幌医科大学の本望修先生の骨髄間質細胞の移植と、少し似たようなところがあると感じています。

* * *