

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（総括）研究報告書

移植治療後の慢性期完全脊髄損傷患者のリハビリテーションと脳機能に
再構成および脊髄再生との関連性についての評価法の開発

研究代表者 岩月 幸一 大阪大学大学院 医学系研究科 講師

【研究要旨】

脊髄損傷に対する有効な神経再生療法は未だなく、残存機能の強化リハビリテーションが現在の唯一の治療法である。当グループは損傷後半年以上経過した慢性期完全脊髄損傷患者に対して自家嗅粘膜移植を行い、一定の機能回復を見た。しかし慢性期では下肢筋肉の委縮による神経栄養因子の枯渇から脊髄前角細胞の変性・下位運動神経の不全が起こり、脊髄(上位)神経軸索再生のみでは十分な機能回復は得られないことが示唆される。また効果的なリハビリテーションプログラム開発には、脊髄の組織的再生や脳の神経活動の機能的回復を継続的に評価する必要がある。

本研究では、術前にもリハビリテーションを行い、筋肉由来神経栄養因子の産生と下位運動神経の維持を図る、自家嗅粘膜移植による脊髄神経軸索の再生、術後のバイオフィードバックを用いた随意的筋放電の誘発、長下肢装具およびロボットスーツ HAL 装着による積極的歩行訓練、の一連のプログラムにより、効率的機能再建を目標とする。さらに DTI(Diffusion Tensor Imaging)による損傷脊髄移植部位の組織的再生の可視化、および脳 fMRI による脳神経活動の再構築により機能回復プロセスの客観的指標の開発を目指す。

研究者氏名・所属・職名

吉峰俊樹	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 教授
梅垣昌士	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 特任研究員
大西諭一郎	大阪大学大学院附属病院脳神経外科 医員
森脇崇	大阪大学大学院附属病院脳神経外科 医員
田島文博	和歌山県立医科大学リハビリテーション医学 教授
中村健	和歌山県立医科大学リハビリテーション医学 准教授
渡邊嘉之	大阪大学大学院医学系研究科放射線医学 講師

A. 研究目的

脊髄損傷に対する有効な神経再生療法は未だなく、完全脊髄損傷患者においては残存機能の強化リハビリテーションが唯一の治療法である。当グループは損傷後1年以上経過した慢性期完全脊髄損傷患者に対して自家嗅粘膜移植を行い、一定の機能回復を見ているが、慢性期では下肢筋肉の委縮による神経栄養因子の枯渇から脊髄前角細胞の変性・下位運動神経の不全が起こり、上位の神経軸索再生のみでは十分な機能回復は得られないことが示唆される。また効果的なリハビリテーションプログラム開発には、脊髄の組織的再生や脳の神経活動の機能的回復を継続的に評価する必要がある。

本申請では慢性期完全脊髄損傷患者に術前・術後に積極的リハビリテーションを導入したうえで嗅粘膜移植を行い、より効率的な下肢機能回復を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

本研究では機能保存的リハビリテーション・脊髄神経再生・脳神経機能の変化の観点から、下記6つの工程を設ける。

術前に廃用下肢筋のリハビリテーションにより、筋肉由来神経栄養因子の産生と下位運動神経の維持

を図る。自家嗅粘膜移植による脊髄神経軸索の再生。術後のバイオフィードバックを用いた随意的筋放電の誘発。長下肢装具装着による積極的歩行訓練。さらに、これら機能回復のプロセスの客観的指標として、下肢運動指標に加え、新たに DTI(Diffusion Tensor Imaging)で損傷脊髄移植部位の組織的再生を可視化する。脳 fMRI で脳神経活動の再構築を解明する。

(倫理面への配慮)

本研究は、【ヘルシンキ宣言】【臨床研究に関する倫理指針】ならびに本臨床研究実施計画書および同意説明文書を遵守して実施している。

同意説明と同意所得

研究責任医師等は治療に先立ち、未来医療臨床研究審査・評価委員会の承認を得た同意説明文書を用いて文書による同意を得る。同意取得のため研究責任医師等は、治療への参加に関し、被験者に強制するなど不当な影響を及ぼすことのないよう留意する。

本臨床研究への参加は被験者本人の自由意思による同意を、同意書に署名または記名・捺印し、日付を自ら記入することにより取得する。同意取得後、同意書の写し及び同意説明文書を同意者本人に交付する。

同意の撤回

一旦書面による同意を行った被験者であっても、嗅粘膜移植術実施前であればいつでも撤回できる。

臨床研究内容の開示

同意説明を行った患者、または被験者に本臨床研究実施計画書の開示を要求されれば、それに応じるものとする。

同意書および同意説明文書の改訂

研究責任医師等は、研究に継続して参加するか否かについて被験者の意思に影響を与える可能性のある情報や、被験者の同意に関連しうる新たな情報を入手した場合には、当該情報を直ちに口頭で被験者に伝える。また、情報提供した旨を診療録に記録し、被験者が研究に継続して参加するか否かを確認する。被験者が未成年の場合は、同時に法定代理人に対してもこれを行う。

C. 研究結果

2014年4月30日までに6例の自家嗅粘膜移植術を実施した。うち3例に術後リハビリテーション6ヶ月後から、下肢筋群に随意性の筋電図の発現を認め、運動機能の回復を認めている。うち1名は杖及び短下肢装具使用ながら、500m以上の歩行が可能となっている。また本症例においては、MEP(motor evoked potential)の発現を下肢筋に認めており、これは神経経路の接続を電気生理学的に証明し得たものである。慢性期完全脊髄損傷において、これを確認し得たことは、国際的にも脊髄損傷の医学史上初めてのことである。また本症例においては、脳の運動領野の下肢相当領域の拡大が認められた。他の2例においては未だ実用的ではない。その他の症例においては、体幹の支持性向上によるADLの改善が見られている。全例において、感覚および膀胱直腸障害の回復は認めていない。

回復が得られなかった1例目は術後半年でリハビリを休止、また2例目は随意性筋電図を確認できたものの、規定されていた術後1年でリハビリを中止している。3例目は損傷部位が腰膨大にあり、他症例で認められた腱反射の亢進や不随意運動は認められなかった。4症例目はリハビリテーションの継続とともに回復が得られている。5、6症例目はまだ術後半年であるが、6症例目からは随意性の筋電図が得られている。

D. 考察

バイオフィードバックを利用したリハビリテーションの継続により、良好な結果が得られる症例が出ている。しかし腰膨大に存在する運動神経の健全性を示すとされる不随意運動が見られないもしくは弱い症例では、回復が思わしくない。回復が認められた症例においては、脳機能の変化も認められた。

E. 結論

自家嗅粘膜移植法による慢性期完全脊髄損傷患者に、一定の回復が得られつつある。本移植療法の適応症が徐々に明らかになっており、リハビリテーションの継続の重要性も明らかになっている。

F. 健康危険情報

実施した6例において、これまで当研究と関連があると判断される感染症、悪性新生物の発生を認めていない。有害事象として嗅覚低下や、頭痛および脊損領域の痛みが出現した症例もあるが、いずれも術後短期間に解消している。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 原著

Ishihara M, Mochizuki-Oda N, Iwatsuki K, Kishima H, Ohnishi Y, Moriwaki T, Umegaki M, Yoshimine T. Primary olfactory mucosal cells promote axonal outgrowth in a three-dimensional assay. *J Neurosci Res* 92:847-855, 2014

Iwatsuki K, Yoshimine T, Sankai Y, Umegaki M, Ohnishi Y, Ishihara M, Moriwaki T, Oda N. Transplantation of olfactory mucosa as a scaffold for axonal regeneration following spinal cord contusion in rats. *NM* 4:112-116, 2013

Iwatsuki K, Yoshimine T, Sankai Y, Tajima F, Umegaki M, Ohnishi Y, Ishihara M, Ninomiya K, Moriwaki T. Involuntary muscle spasm expressed as motor evoked potential after olfactory mucosa autograft in patients with chronic spinal cord injury and complete paraplegia *J Biomed Sci Eng* 6:908-916, 2013

Ohnishi Y, Iwatsuki K, Shinzawa K, Ishihara M, Moriwaki T, Umegaki M, Kishima H, Yoshimine T. Adult olfactory sphere cells are a source of oligodendrocyte and Schwann cell progenitors. *Stem Cell Res* 11:1178-1190, 2013

岩月幸一

自家嗅粘膜移植による脊髄再生医療 脳神経外科ジャーナル vol.22 No.6 June 2013 p452-458

岩月幸一、吉峰俊樹、大西諭一郎、二宮貢士、森脇 崇

嗅粘膜移植による脊髄神経再生治療 *Peripheral Nerve* 24(2),2013

岩月幸一、吉峰俊樹、大西諭一郎、二宮貢士、森脇 崇

嗅粘膜移植による脊髄再生医療 *Anesthesia 21 century*, vol 15, No.3-47, 2013

岩月幸一、吉峰俊樹、大西諭一郎、二宮貢士、森脇 崇

嗅粘膜移植による脊髄神経再生治療 *Peripheral nerve 末梢神経* Vol.24, No.2, p231-237, 2013

2. 学会発表

IANR international Association of Neurorestoratology 6 2013, March 4-7 Bucharest Romania
Complete paraplegia patient in chronic spinal cord injury with involuntary muscle spasm expressed motor evoked potential after olfactory mucosa autograft
Koichi Iwatsuki PhD, MD

第54回日本神経学会学術大会 東京国際フォーラム 2013 5/29-6/1

シンポジウム 神経再生医療とリハビリテーション 自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能再生法
岩月幸一

第28回日本脊髄外科学会 2013 6/6-7 名古屋国際会議場

学術委員会企画シンポジウム 脊髄損傷の再生医療：自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能再生法
岩月幸一

第 28 回日本脊髄外科学会 2013 6/6-7 名古屋国際会議場
学術委員会企画シンポジウム オルファクトリースフィア細胞による中枢・末梢神経損傷治療の検討
大西諭一郎、岩月幸一、新沢康英、二宮貢士、森脇 崇、貴島晴彦、吉峰俊樹

第 28 回日本脊髄外科学会 2013 6/6-7 名古屋国際会議場
学術委員会企画シンポジウム 嗅粘膜移植による脊髄軸索再建の WGA を用いた検討
森脇 崇、岩月幸一、大西諭一郎、二宮貢士、貴島晴彦、梅垣昌士、石原正浩、吉峰俊樹