

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
（再生医療関係研究分野））

「iPS細胞等の安定供給と臨床利用のための基盤整備」

分担研究報告書

「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」

研究分担者	吉峰 俊樹	大阪大学 脳神経外科講座	教授
研究協力者	岩月 幸一	大阪大学 脳神経外科講座	講師
	大西 諭一郎	大阪大学 脳神経外科講座	助教
	渡邊 嘉之	大阪大学 放射線統合医学講座	講師
	田島 文博	和歌山県立医科大学 リハビリテーション科	教授
	中村 健	和歌山県立医科大学 リハビリテーション科	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、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、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。

本申請では慢性期完全脊損患者に術前・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。

A. 研究目的

申請者らはこれまでに慢性期完全脊損患者を対象に嗅粘膜移植を実施し、4例のうち2例で随意的筋電図の発生を認めている。本申請は、移植によって再生した脊髄運動神経の機能を、より効果的に下肢運動機能に反映させるために、術前・術後に強力なリハビリテーションを行い、且つ神経の組織的・機能的再構築を脳fMRIおよび脊髄DTIで評価する系を開発することを目的とする。

慢性期では下肢筋肉の委縮により神経栄養因子が枯渇し、下位運動神経の変性が起こるため、上位神経が再生しても筋収縮しない可能性がある。本申請では移植前リハビリテーションを行い、下肢筋肉の収縮力・筋重量を増加させ、下位運動神経の保持を図る。

これまでDTIでは、動物モデルで残存軸索と下肢運動機能の関連が報告されている(Kim et al. Exp Neurol, 2011 in press)が、ヒトでは報告がない。本研究で、移植

手術前後およびリハビリテーション継続中の軸索束の変化をモニターすることにより、脊髄の組織学的再生が三次元的に評価できる。一方、fMRI では健常者と慢性期脊損患者で脳活動パターンの相違が報告されている (Brain, 128, 2941, 2005 Steven C.Cramer et.al) が、下肢運動機能回復による変化は未解明である。本研究では脳の活動パターンと移植後の随意的筋電図・下肢運動機能との関連を明らかにし、機能回復の客観的指標とする。効果的リハビリテーションにフィードバックさせるために、上記画像データの蓄積および解析が必要である。

移植手術後は、正常とは異なるパターンの神経再生から不随意的筋反応が起こる可能性があるため、術後リハビリではバイオフィードバックにより随意筋放電を誘発させる (Clin Rehabil.1998 Feb;12(1):11-22 Bradley L et.al)。長下肢装具の一つとして、導出筋電位をトリガーとしてロボットスーツ HAL を駆動させる歩行訓練も試みる。

慢性期の完全脊髄損傷を対象として大脳皮質から下肢筋肉までをターゲットとした包括的なリハビリテーション・移植医療・イメージングによる評価系は、これまでになかったものであり、より効率的な下肢機能の再建と患者の早期社会復帰が期待される。

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)

本研究においては関連指針等を遵守し、大阪大学倫理委員会の承認を経て慎重に研究を進める。常に人権を尊重した研究を実行し、患者の不利益とならないよう最大限の配慮を行うこととする。

C. 研究結果

2013 年末までに 8 例施行。これら 8 例において有害事象の発生を認めていない。5 例で随意性の筋電図の発現を認めている。うち 2 例で下肢筋において、Motor Evoked Potential(MEP)の発現を認め、電気生理学的に脊髄神経軸索の再構築を証明し得た。慢性期完全脊髄損傷に対する脊髄再生医療において、電気生理学的に脊髄神経軸索の再構築を証明し得たのは国際的にも初めてのことであり、自家嗅粘膜移植の有効性を示し得た。

D. 考按

リハビリテーションを担当している和歌山県立医科大学において、廃用下肢筋のリハビリテーションと筋肉由来神経栄養因子の産生に関するデータが蓄積されてきており、近々報告される予定である。

自家嗅粘膜移植による脊髄神経軸索の再生については、随意性筋電図の発現また MEP の検出に成功しており、またリハビリテーションにおいて、バイオフィードバックを用いた随意的筋放電の誘発に成功している。DTI(Diffusion Tensor Imaging)で損傷脊髄移植部位の組織的再生を可視化は、順次データを蓄積している。また脳 fMRI で脳神経活動の再構築についてもデータを蓄積しているが、統計処理に耐えうる症例数に達していない。完全脊髄損傷慢性期に対する有効な治療法はこれまでに報告されておらず、本法により随意性筋電図、また MEP を検出し得たことは、学術的に大きな壁を破ったと言える。これに伴い、中枢神経系の可塑性、またこれを引き出す有意義なりハビリテーションについての知見が蓄積されつつある。

E. 結論

本法の成功事例を通して、中枢神経系における回復への契機の新しい知見が得られて、脊髄損傷のみならず、脳梗塞等の脳血管障害や脳外傷後の治療にその知見が応用され、患者の ADL の回復に寄与するものと考えられる。これによりこれら中枢神経疾患による後遺症が軽減され、要介護人口の減少に寄与することが見込まれる。

この分野における医学研究費は、そのほとんどが幹細胞を中心とした細胞療法に注がれる傾向があるが、慢性期に細胞療法は奏功せず、かつまた患者のほとんどは既に慢性期である。慢性期における治療法の開発は困難と考えられてきたが、本法はそこにひとつの可能性を見いだしたものである。

これによって中枢神経疾患後遺症のリハビリテーションにも新たな展開をもたらしており、学術的行政的意義ともに大きいと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koichi Iwatsuki, Toshiki Yoshimine et al. Cyberrics: Fusion of human, machine and information systems Chapter 6 Regenerative Medicine for Spinal Cord Injury Using Olfactory Mucosa Autografts Cyberrics, Springer Verlag 2014 2/28
2. Koichi Iwatsuki, Toshiki Yoshimine, Yoshiyuki Sankai, Fumihiro Tajima, Masao Umegaki, Yu-ichiro Ohnishi, Masahiro Ishihara, Koshi Ninomiya, Takashi Moriwaki
Involuntary muscle spasm expressed as motor evoked potential after olfactory mucosa autograft in patients with chronic spinal cord injury and complete paraplegia
J. Biomedical Science and Engineering, 2013, 6, p908-916
3. 岩月幸一：自家嗅粘膜移植による脊髄再生医療．日整会誌(J.Jpn. Orthop. Assoc.) 86:897-902, 2012
4. 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
5. 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

2. 学会発表

1. 第 72 回日本脳神経外科学会総会
横浜 2013 年 10 月 16 日～19 日
脊髄損傷慢性期に対する自家嗅粘膜
移植術

大阪大学脳神経外科 岩月幸一、吉峰
俊樹、大西諭一郎、二宮貢士、森脇 崇

2. 第 48 回日本脊髄障害医学会 2013
年 11 月 14-15 日 アクロス福岡

慢性期完全脊髄損傷に対する嗅粘膜
移植法大阪大学脳神経外科 岩月幸
一、吉峰俊樹、大西諭一郎、二宮貢士、
森脇 崇

3. 第 13 回日本再生医療学会総会
2014 年 3/4-6 京都国際会議場

慢性期脊髄損傷に対する自家嗅粘膜
移植

大阪大学脳神経外科 岩月幸一、吉峰
俊樹、大西諭一郎、二宮貢士、森脇 崇

4. 第 49 回日本脊髄障害医学会 2014
年 9/11-12 旭川

慢性期完全脊髄損傷に対する嗅粘膜
移植法：経過報告

大阪大学脳神経外科 岩月幸一、大西
諭一郎、二宮貢士、大川都史香

5. 第 73 回日本脳神経外科学会学術総
会 2014/10/9-11 品川

学術委員会企画 再生医療と細胞医
療

慢性期完全脊髄損傷に対する嗅粘膜
移植法

大阪大学脳神経外科 岩月幸一、吉峰
俊樹、大西諭一郎、二宮貢士、大川都

史香

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし