

脊髄再生医療

—スポーツによる脊損患者の救済を目指して—

山下敏彦*

●はじめに

2018年のわが国における大規模調査では、全脊髄損傷患者4603人中140人(3.0%)がスポーツに起因するものであった(図1)。種目別では、スキー(11.9%)が最も多く、次いで自転車(10.4%)、ラグビー、スノーボード、サーフィン(各8.9%)の順であった(図2)¹⁾。スポーツによる脊髄損傷は若年の患者も多く、重度のハンディキャップを背負ったまま長い人生を送ることを強いられる。しかし、これまで脊髄損傷には急性期における脊椎手術のほかはリハビリテーションしか治療法がなかった。

筆者らは2013~2017年に医師主導治験「脊髄損傷患者に対する自己培養骨髄間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell: MSC)の静脈投与」を施行し、運動・感覚神経麻痺の良好な回復を得た。この結果を踏まえ、厚生労働省は2018年12月、本細胞製剤の製造販売を条件・期限付きで承認した。2019年5月より、保険診療としてのMSCの静脈内投与による脊髄損傷治療を開始している。

本論文では、MSCを用いた脊髄損傷治療の概要と現状について解説するとともに、スポーツによる脊髄損傷患者の救済に向けた展望について述べる。

●MSCを用いた脊髄損傷治療の概要と医師主導治験

MSCは骨髄液に含まれる細胞のうち約0.1%の比率で存在し、骨・軟骨・心筋などの間葉系(中

胚葉性)組織のみならず神経(外胚葉性)や肝臓(内胚葉性)など多様な組織への分化能を有する。

札幌医科大学神経再生医療学部門の本望修教授の研究グループは、これまで脊髄損傷動物モデルを用いた研究により、MSCが損傷脊髄に対し以下のようなメカニズムによる機能回復効果を有することを明らかにしてきた。1)投与後早期:移植されたMSCが損傷部位へ集積し(ホーミング効果)、神経栄養因子を介した神経栄養・保護作用や血液脊髄関門の安定化、抗炎症作用を惹起する。2)投与後中期:脱髄した軸索の再有髓化、血管新生を促す。3)投与後晚期:損傷軸索の伸長、軸索のsprouting、神経系細胞への分化が生じる(図3)^{2~4)}。

これらの研究成果に基づき、筆者らはPMDA(医薬品医療機器総合機構)との薬事戦略相談を経て、2013~2017年に医師主導治験を施行した。患者の適格基準は、発症から14日以内の頸髄損傷で、年齢が20~70歳、アメリカ脊髄障害協会(ASIA)のimpairment scale(AIS)がA, B, Cの重度麻痺症例とした。患者の腸骨から骨髄液を採取し、札幌医科大学の細胞プロセッシング施設(CPC)にて約2週間かけてMSCを1万倍に培養した。細胞の品質・安全性を確認し、受傷後40±14日に経静脈的に移植を施行した(図4)。

13例の頸髄損傷症例(男性12例、女性1例)に対してMSC移植を施行した。平均年齢は47.1歳(21~66歳)であった。13症例中12例(92%)で主要評価項目(MSC移植前よりAIS1段階以上改善)を達成した。重大な副作用、有害事象は発生しなかった⁵⁾。

* 札幌医科大学理事長・学長

Corresponding author: 山下敏彦 (tyamasit@sapmed.ac.jp)

●保険適用下におけるステミラック注による脊髄損傷治療

上記の医師主導治験の結果を踏まえ、厚生労働省は2018年12月、本細胞製剤(ステミラック注, ニプロ株式会社)の製造販売を条件・期限付きで承認した。2019年5月より、保険診療としての脊髄損傷患者に対するステミラック治療を開始している。保険適用下に脊髄再生医療が実施されるのは世界初となる。ステミラック注の適用は、外傷性脊髄損傷で、麻痺の重症度がAIS A, B, Cの症例である。受傷後31日以内の骨髄液の採取が定められているが、現状では、受傷後概ね14日以内に

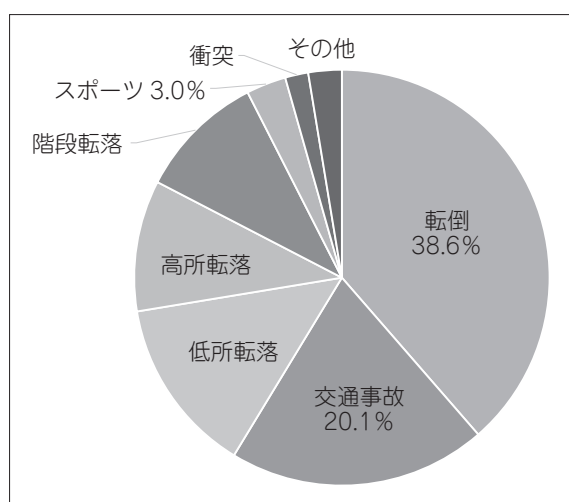


図1 脊髄損傷の受傷原因
(文献1をもとに作成)

札幌医科大学附属病院に搬入する必要がある(図5)⁶⁾。

これまで91例の脊髄損傷患者に対してステミラック投与を施行しているが(2022年12月現在),上記の医師主導治験とほぼ同様の機能改善を得ている。また、重大な有害事象は発生していない。

本治療については、条件・期限付き承認であることから、ステミラック投与群と対象群(標準治療群)に対し安全性・有効性に関する使用成績比較調査(PMS)が課せられている。今後更なる症例を積み重ね、有効性を分析して報告したいと考える。

●スポーツによる脊髄損傷患者に対するステミラック治療

ステミラック注による治療を行った脊髄損傷患者91例のうち、18例(19.8%)がスポーツに起因するものであった。平均年齢は36歳(13歳~59歳)、性別は男性17例、女性1例であった。スポーツ種目の内訳は、自転車5例(モトクロス、ロードバイクを含む)、スキー・スノーボード4例、体操3例(バック転、鉄棒を含む)、トランポリン2例、プール飛び込み2例、プロレス1例、競馬(落馬)1例であった。

ステミラック投与後、18例中、3例がAIS2段階の改善、10例が1段階の改善を示した。1例が受傷前のスポーツに復帰した。

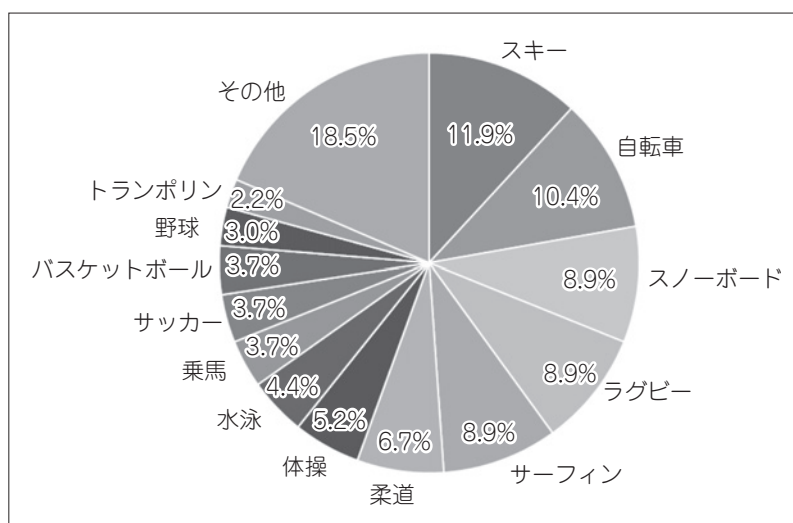


図2 脊髄損傷の原因となったスポーツ種目
(文献1より改変引用)

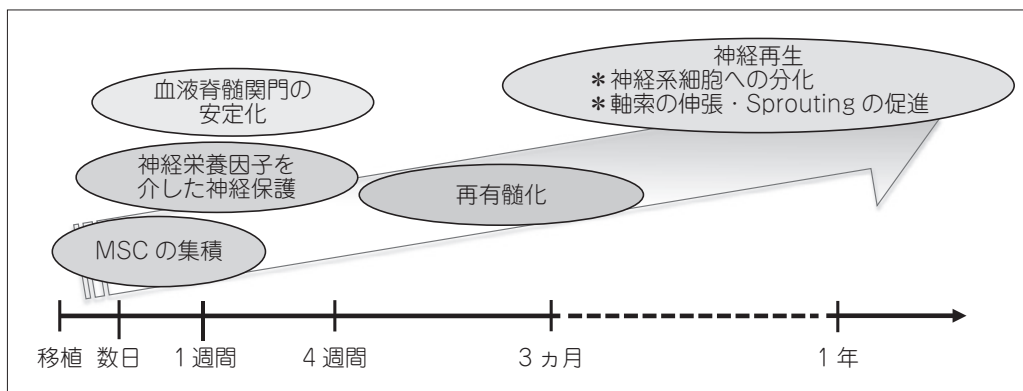


図3 骨髄間葉系幹細胞 (MSC) の作用メカニズム
 投与後早期に、移植されたMSCが損傷部位へ集積し(ホーミング効果)、神経栄養因子を介した神経保護・賦活作用や血液脊髄関門の安定化等の作用を惹起する。投与後中期～後期にかけて、脱髄した軸索の再有髄化などを促し、投与後晩期において損傷軸索の伸長、軸索のsprouting、神経系細胞への分化が生じる。
 (文献6より引用)

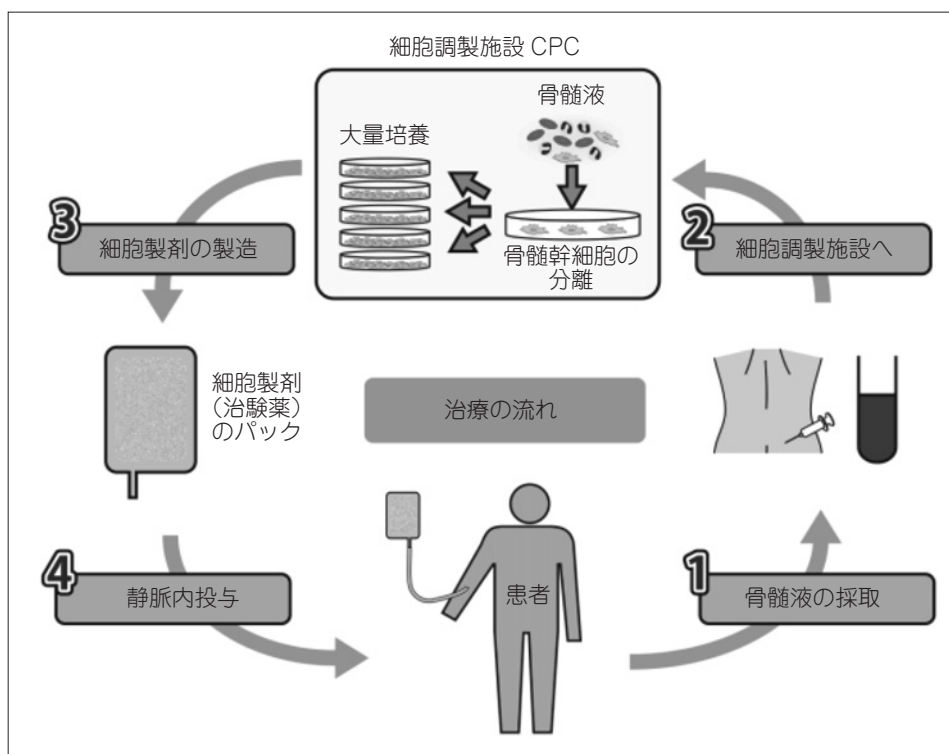


図4 骨髄間葉系幹細胞による脊髄損傷治療の概要。
 1) 脊髄損傷患者の腸骨から局所麻酔下で骨髄液を採取する、2) 細胞調製施設にて目的の細胞を分離し、約2週間で約1万倍に培養する、3) 約1億個の細胞を40mlのバッグに封入し細胞調剤を製造する、4) この細胞調剤を30分～1時間かけて静脈内投与により移植する。
 (文献6より引用)

●おわりに

2022年、日本ラグビーフットボール協会は、ラグビーワールドカップ2019日本大会のレガシー

として、「ラグビー競技における脊髄損傷への再生医療適応プロジェクト」を始動させ、本学との協力体制を構築している(図6)。今後は、同協会をはじめ、スポーツ関連諸団体との連携体制を構築

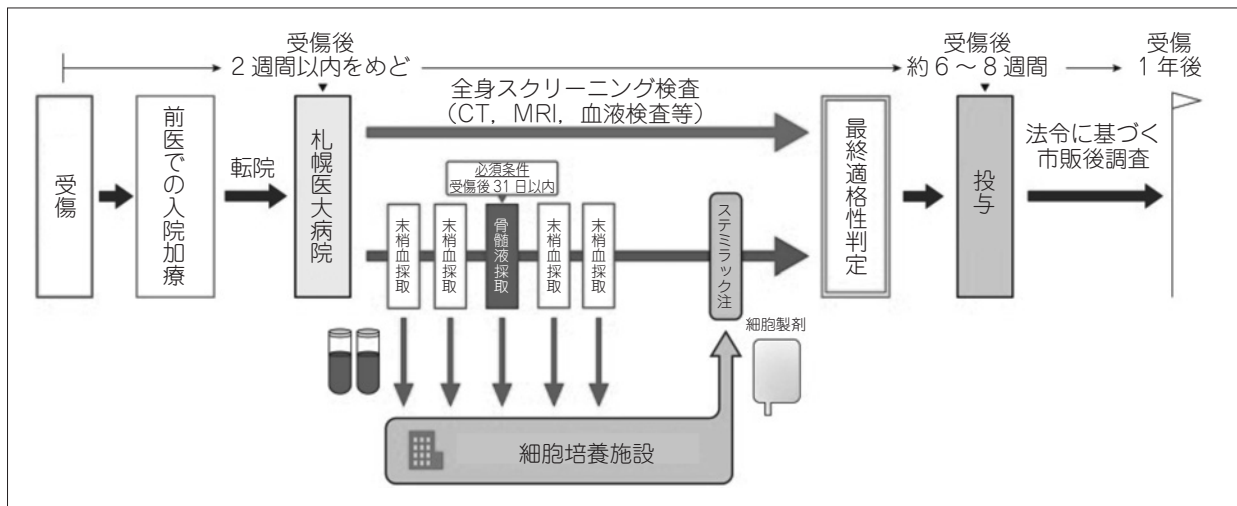


図5 脊髄損傷に対するステミラック注の標準的治療スケジュール (文献6より引用)



図6 札幌医科大学における日本ラグビーフットボール協会への感謝状贈呈。
2022年11月11日、日本ラグビーフットボール協会を代表して、河野一郎先生、坂根正孝先生、田島卓也先生にご来学いただき、同協会からの研究助成に対する感謝状が贈呈された。

するとともに、スポーツ現場におけるステミラック治療に関する認知度を高めていく必要がある。さらに、スポーツの現場において脊髄損傷患者が発生した際の、速やかな連絡・情報提供体制や患者搬送システムの構築が望まれる。

ステミラックは、スポーツに起因する脊髄損傷症例に対しても、機能回復やQOL向上に寄与できるものと期待される。今後は、慢性期脊髄損傷

症例に対する適用も含め、さらなる臨床的・基礎的研究を推進していきたいと考える。

文 献

- 1) Miyakoshi N, Suda K, Kudo D, et al. A nationwide surgery on the incidence and characteristics of traumatic spinal cord injury in 2018. Spinal Cord. 2021; 59: 626-634.

- 2) Sasaki M, Redtke C, Tan AM, et al. BDNF-hypersecreting human mesenchymal stem cells promote functional recovery, axonal sprouting, and protection of corticospinal neurons after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2009; 29: 14932-14941.
- 3) Osaka M, Honmou O, Murakami T, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells derived from bone marrow after contusive spinal cord injury improves functional outcome. *Brain Research.* 2010; 1343: 226-235.
- 4) 山下敏彦. 脊髄損傷に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法. *日脊障医誌.* 2018; 31: 12-15.
- 5) Honmou O, Yamashita T, Morita T, et al. Intravenous infusion of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in spinal cord injury patients: 13 case series. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021; 203: 106565.
- 6) 山下敏彦, 福士龍之介, 廣田亮介, 他. 神経障害性疼痛と神経再生医療. *日本運動器疼痛学会誌.* 2021; 13: 7-12.