

Thu. Nov 26, 2020

第2会場

特別シンポジウム

特別シンポジウム 脊髄損傷における最近の進歩

座長:松山 幸弘(浜松医科大学整形外科)、齋藤 貴徳(関西医科大学
整形外科科学講座)

1:00 PM - 2:30 PM 第2会場 (2F B-1)

[特別シンポジウム-1] 急性脊髄損傷に対する G-CSF神経保護

療法および Muse細胞移植：臨床試験

○山崎正志¹, 國府田正雄¹, 古矢丈雄², 牧聡²,

G-SPIRIT 研究グループ¹ (1.筑波大学 医学医療系 整形外科, 2.千葉大学大学院医学
研究院整形外科)

[特別シンポジウム-2] 自己骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与に

よる脊髄損傷治療

○山下敏彦 (札幌医科大学 医学部 整形外科科学講座)

[特別シンポジウム-3] われわれが目指す脊髄損傷に対する再生医療とは

○中村雅也 (慶應義塾大学医学部整形外科)

特別シンポジウム

特別シンポジウム 脊髄損傷における最近の進歩

座長: 松山 幸弘(浜松医科大学整形外科)、齋藤 貴徳(関西医科大学整形外科学講座)

Thu. Nov 26, 2020 1:00 PM - 2:30 PM 第2会場 (2F B-1)

脊髄損傷はこれまで麻痺の回復が不可能な病気として諦められてきた。しかし、最近の研究で回復が期待できる治療法が開発されつつある。近年開発された麻痺の回復に有用な治療法を各研究者に報告していただき展望をさぐる。

[特別シンポジウム-1] 急性脊髄損傷に対する G-CSF神経保護療法および Muse細胞移植：臨床試験

○山崎正志¹, 國府田正雄¹, 古矢丈雄², 牧聡², G-SPIRIT 研究グループ¹ (1.筑波大学医学医療系 整形外科, 2.千葉大学大学院医学研究院整形外科学)

[特別シンポジウム-2] 自己骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による脊髄損傷治療

○山下敏彦 (札幌医科大学 医学部 整形外科学講座)

[特別シンポジウム-3] われわれが目指す脊髄損傷に対する再生医療とは

○中村雅也 (慶應義塾大学医学部整形外科)

(Thu. Nov 26, 2020 1:00 PM - 2:30 PM 第2会場)

[特別シンポジウム-1] 急性脊髄損傷に対する G-CSF神経保護療法および Muse細胞移植：臨床試験

○山崎正志¹, 國府田正雄¹, 古矢丈雄², 牧聡², G-SPIRIT 研究グループ¹ (1.筑波大学 医学医療系 整形外科, 2.千葉大学大学院医学研究院整形外科学)

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は血球系に作用する増殖因子であるが、中枢神経系における神経保護作用も有する。我々は G-CSFが脊髄損傷動物モデルの後肢機能を改善させること、その機序として、G-CSFにより動員された骨髄由来幹細胞が脊髄損傷部に生着する、直接的に神経細胞死を抑制するなどの効果を報告した。

これらの根拠から我々は、急性脊髄損傷患者に対する治療薬としての G-CSFの安全性・有効性を証明するための医師主導型自主臨床試験を施行した。安全性確認を主目的とする Phase I/IIa臨床試験は2008年6月に開始となり、結果として、G-CSF神経保護療法の安全性が確認され、G-CSFの至適投与量・投与期間は10 μ g/kg/日の5日間連続投与と結論された。この結果を踏まえ、我々は有効性評価を主目的とする Phase IIb臨床試験（多施設前向き・非ランダム化・非盲検化比較対照試験）を2009年8月に開始した。急性期頸髄損傷患者（受傷後48時間以内）を試験に登録し、G-CSF 10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注する G-CSF群、G-CSFを投与せずに同様の治療を行う対照群に振り分けた。G-CSF群19例と対照群26例が解析の対象となった。受傷後3ヵ月時の ASIA運動スコア獲得点数は G-CSF群で26.1 $\pm$ 18.9、対照群で12.2 $\pm$ 14.7であった（ $p<0.01$ ）。G-CSF投与期間中および投与後に重篤な有害事象の発生はなかった。本試験の結果から、G-CSF神経保護療法は急性脊髄損傷患者における脊髄障害を軽減させる効果を有すると考えられ、G-CSFが急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となる可能性が示された。

現在我々は G-SPIRIT研究グループを組織し、Phase III臨床試験を多施設前向き・ランダム化・プラセボ対照・二重盲検試験として医師主導で実施し、急性脊髄損傷に対する G-CSF神経保護療法の有用性および安全性の検証を進めている。本シンポジウムでは、その進捗を報告する。我々は急性頸髄損傷患者に対する Muse細胞移植の臨床試験も行っており、その概略についても報告したい。

【G-SPIRIT研究グループ】

千葉大学、筑波大学、獨協医科大学、神戸赤十字病院、岐阜大学、三重大学、浜松医科大学、新潟大学、広島大学、東海大学、山口大学、筑波メディカルセンター、船橋医療センター、君津中央病院、金沢医科大学、千葉労災病院、長崎労災病院、東北大学、中部労災病院

(Thu. Nov 26, 2020 1:00 PM - 2:30 PM 第2会場)

[特別シンポジウム-2] 自己骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による脊髄損傷治療

○山下敏彦（札幌医科大学 医学部 整形外科学講座）

札幌医科大学では2014年1月より、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の静脈投与」を行った。対象は、発症から14日以内の頸髄損傷で、年齢が20-70歳、ASIA 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、細胞プロセッシング施設 (CPC) にて約2週間かけて間葉系幹細胞 (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40~50日で経静脈的に移植を施行した。神経学的評価として AISおよび ISCSI-92を、ADL評価として SCIM-3を用いた。主要評価項目は、脊髄損傷発症後220日目における移植直前からの AISが1段階以上改善した症例の割合とした。

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。13症例中12例（92%）で主要評価項目を達成した。MSC移植前 AISが Cの5例全例と、A、Bの各1例においては、MSC投与の翌日から AISの1段階の改善を認めた。重大な副作用は発生しなかった。

本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た。保健診療下に脊髄再生医療が実施されるのは世界初となる。ステミラックの適用は、AIS A、B、Cの外傷性脊髄損傷であり、損傷高位や年齢の制限は設けられていない。受傷後31日以内に骨髄液を採取することが定められている。また、厚生労働省は「最適使用推進ガイドライン」を策定し、施設要件や責任医師要件を定めている。今後は、ステミラック投与群と対象群（標準治療群）について安全性、有効性に関する使用成績比較調査（PMS）を行っていく必要がある。

これまでのところ、ステミラック注を投与した脊髄損傷症例において、治験とほぼ同様の機能回復が得られている。本講演では、ステミラック治療の経過報告に加え、本治療法の今後の発展性についても言及する。

(Thu. Nov 26, 2020 1:00 PM - 2:30 PM 第2会場)

[特別シンポジウム-3] われわれが目指す脊髄損傷に対する再生医療とは

○中村雅也（慶應義塾大学医学部整形外科）

脊髄損傷後の経時的な病態の変化に基づき、その治療戦略は異なる。本シンポジウムでは、これまでわれわれが取り組んできた1) 亜急性期脊髄損傷に対する Neurogenic iPS細胞由来神経前駆細胞（iPS-NPC）移植と、2) 慢性期脊髄損傷に対する Gliogenic iPS-NPC移植の現状と今後の展望について紹介したい。

1) 亜急性期完全脊髄損傷に対する Neurogenic iPS-NPC移植：安全性を確認した Neurogenic iPS-NPCを免疫不全マウスおよびサル損傷脊髄に移植し、運動機能回復が促進することをこれまで報告してきた。その結果に基づき、平成32年2月に厚生科学審議会で承認された。臨床用細胞の製造、品質評価は既に終了しているが、新型コロナウイルス感染の拡大を受けて、現在（2020年9月）臨床研究の開始を見合わせている状況である。状況を見極めて年内には亜急性期（受傷後2から4週間）完全脊髄損傷（ASIA-A）に対する臨床研究を開始したい。

2) 慢性期不全脊髄損傷に対する Gliogenic iPS-NPC移植：慢性期不全脊髄損傷では脱髄された残存する軸索を治療ターゲットとして、オリゴデンドロサイトへの高い分化能を有する Gliogenic iPS-NPCの誘導法を確立し、前臨床研究を行ってきた。その結果、従来の Neurogenic iPS-NPC移植単独では機能改善が厳しかった慢性期脊髄損傷において、Gliogenic iPS-NPC単独でも機能改善が得られることを明らかにした。この結果を受けて、AMED再生医療実用化研究事業に採択され、2023年の慢性期脊髄不全損傷に対する医師主導治験を計画している。その準備状況とさらに慢性期完全脊髄損傷に向けた我々の取り組みに言及したい。