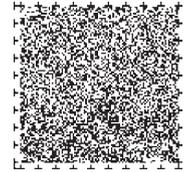


再生医療についての国リハの取り組み 再生医療リハビリテーション室の設置

病院リハビリテーション部 再生医療リハビリテーション室長 緒方 徹



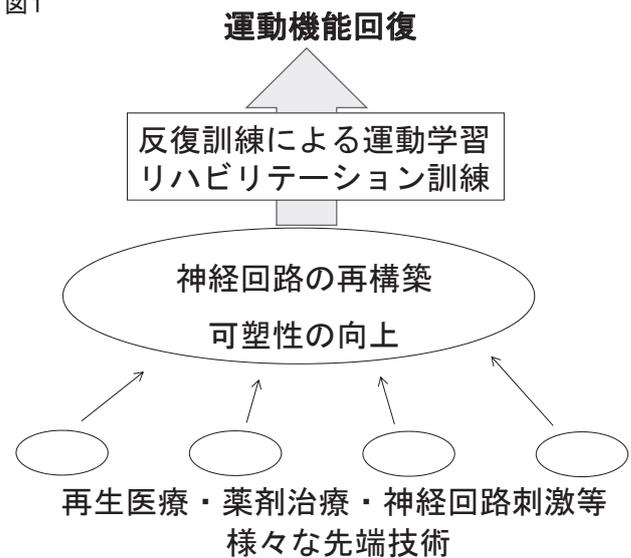
今年7月リハビリテーション部の中に新たに「再生医療リハビリテーション室」が設置されました。「再生医療」は医学の先端分野の一つとして、とくにiPS細胞の発見（2006年）以来脚光を浴びている言葉ですが、「再生医療」と「リハビリテーション」を一つにした部署の名前は（Googleで検索しても出てこない）新しい言葉といえるでしょう。再生医療は様々な臓器を対象に研究が進められていますが、今回は脊髄の機能再生を目指してこのユニットが作られました。

再生医療におけるリハビリの役割

脊髄再生は未来の医療と思う方が多いかもしれませんが、実際にはその一部はすでに実践されています。今回の新しいユニットの設置は大阪大学で現在は先進医療という制度のもので実施されている慢性期脊髄損傷を対象とした自家嗅粘膜組織移植の手術後のリハビリを国立リハビリで実施することを念頭に置いています。一見、再生医療とリハビリは関連が薄いように思えるかもしれませんが、再生医療は機能を失った臓器・組織を細胞や薬剤を用いて修復する医療です。ここで大事なことは臓器や組織を修復するというのは単に形が戻ればよいだけではなく、その機能が戻らないと意味がない、という点です。臓器によっては内分泌臓器のようにその働きを自分で意図的に制御することなく、体の恒常性維持のシステムの中で働きが整っていくものもあります。しかし、運動機能という随意的な機能の再獲得を目指した脊髄再生の場合は、細胞移植をされた脊髄が自然と歩行制御機能を獲得するにはならないのです。損傷脊髄に、

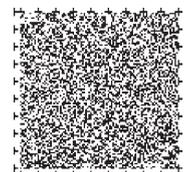
特に慢性期の脊髄損傷者の場合、細胞を移植することによってきれいに元の脊髄神経回路が復活するとは考えられていません。細胞移植術によって脊髄組織が再び機能を持つ神経回路をつくるポテンシャルを手に入れる、というのが正しい理解だと思います。したがって、そのポテンシャルを上手に使うために新たに歩行などの動きを神経回路に教え込むことが必要で、これがリハビリテーションに課せられた役割となります。図1に示すように、脊髄再生医療はリハビリを通じて目指す機能回復というゴールにたどり着くのです。

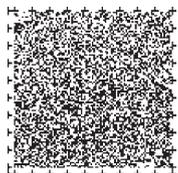
図1



機能回復のエッジへの挑戦

慢性期の脊髄損傷者に対して細胞移植をして機能回復訓練を行う、という医療はまだ未知の領域です。大阪大学の自家嗅粘膜組織移植は2005年から始まっており、これまでに8例が手術と術後リハビリを完了しており、主に和歌山県立医科大学と関連施設的那智勝浦温泉病院





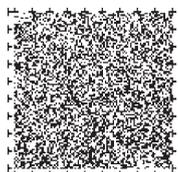
でリハビリが行われてきました。症例の数もかわった施設の数も少なく、まだ手探りの分野といえます。この治療は胸髄損傷の完全麻痺を対象としているので、やはり歩行機能が再獲得されるのか、という点がもっとも注目を集めるポイントになると思います。大阪大学の報告している8例の中で半数以上の症例で移植後に何らかの下肢の随意的な筋活動が観察される一方、その中で補助具を用いて歩行するレベルまで回復した症例は1例となっています。このことから、嗅粘膜組織移植が夢のようにそして確実に歩行機能を再建するものではない、ということが分かると思います。再生医療は世の中の高い注目を集め、多くの患者さんに希望を与えるものですが、治療によって機能障害のレベルや内容が変わるものの、なくなることはない、と理解すべきでしょう。したがって、部分的に回復した四肢・体幹の機能をどのように生活や健康維持に活用し、また維持していくのかといった視点が必要になります。つまり、脊髄再生医療は慢性期脊髄損傷に対する究極的な機能回復治療であると同時に、生活訓練の要素も含んでいるといえます。機能回復訓練と生活訓練は「失われた体の機能を取り戻していく訓練」と「現状の機能を活用して自立した生活を組み立てて行く訓練」とも言い換えることができ、リハビリテーションを進めるうえでの両輪となる視点です。現在病院に入院してくる脊髄損傷の患者さんの多くは回復期の訓練を一定期間終えた方が多く、そこから生活訓練につなげていく取り組みが自立支援局も含め積極的に行われています。こうした脊髄損傷者の生活訓練とその後の長期的な機能についての経験が豊富な国立

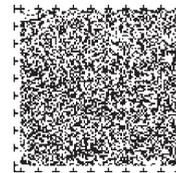
リハビリが、機能回復と生活訓練のバランスを取りながら再生医療に取り組むことの意義は大きく、また国立リハビリにとっても機能回復訓練としての新しい挑戦になるものと思っています。

再生医療を支えるリハビリを目指して

今回の大阪大学の自家嗅粘膜組織移植は自分の嗅覚に関連する神経グリア細胞（ニューロンを助ける細胞）を自分の鼻腔から採取して損傷脊髄部に移植するという治療法で、歴史的にはポルトガルで始まったものです。再生医療というやはりiPS細胞のイメージが強い人も多いのではないのでしょうか。体細胞から多能性を持つiPS細胞を作りそれを神経系に誘導して作った神経幹細胞を移植する研究は現在も精力的に続いており、2017年から亜急性期の患者さんへの臨床治験が始まると予想されます。そこで効果や安全性が確立すれば慢性期まで適応が広がっていくでしょう。このように脊髄再生には様々な手法が実施・検討されており、今後さらに広がることも考えられます。先に述べたように脊髄損傷に対してはどのような再生医療もリハビリテーションと組み合わせて考えるべきであり、今回立ち上げる再生医療リハビリテーション室も将来的には様々な再生医療を受けた患者さんに対応していきたいと考えています。

再生医療リハビリテーション室は病院・研究所・自立支援局にまたがるメンバーから構成されています。これはあくまで治療のフレームワークを構築するスタッフであり、実際の訓練は通常の診療と同様にさまざまなスタッフの協力を得ながら進めていくこととなります。私自身、





大学院で脊髄損傷治療の研究をはじめ、それを続ける中で国立リハビリの研究所で働くようになりました。今回のプロジェクトでは研究所で部長をしていた時からの協力メンバーである河島室長をスタッフに迎えることで、病院と研究所が共同で取り組む先端的治療の形を国立リハビリで実現したいと考えています。

脊髄再生に関する相談にも対応していきます

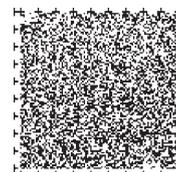
この記事を読む方の中には身近な利用者に対し、再生医療の現実味についてどのように説明すればよいか戸惑った経験をした方もいます。どんな治療にも適応が定められており、現状で実践されているただ一つの大阪大学での

自家嗅粘膜組織移植の適応基準は図2に示すものになっています。損傷の大きさなど、患者さん自身では知ることのできない内容も含まれているのですが、今後外来では本人の希望に応じて適応の有無について相談できる体制を整えていきたいと思っています。どの程度の要望があるかによりますが、まずはリハビリテーション科外来までご連絡いただければと思います。

図2

自家嗅粘膜組織移植の適応基準

- ・受傷後12ヶ月以上経過していること
- ・両方の下肢が完全運動麻痺をきたしていること
(フランケル分類やASIA障害スケールでAの胸髄損傷)
- ・MRI検査で脊髄損傷部位の長さが3cm以下であること
- ・嗅覚検査で嗅覚が正常であること
- ・鼻の中(鼻腔)に感染症がないこと(有害な菌がないこと)
- ・年齢が16歳以上40歳以下であること



再生医療についての国リハの取り組み 神経筋機能障害研究室における研究

研究所運動機能系障害研究部神経筋機能障害研究室 室長 河島 則天

病院リハビリテーション部に新たに開設された「再生医療リハビリテーション室」は、名前の通り、再生医療を念頭に置いたリハビリテーションを推進するためにつくられた組織です。私たちの研究室では脊髄損傷者の歩行機能回復の実現を目標に掲げ、ヒトの立位姿勢や歩行運動のしくみ、脊髄損傷者の残存運動機能に関する研究を進めてきました。これまでの研究では、脊髄損傷に対する再生医療が現実のものとなった場合を想定し、手術前、手術後にどのようなリハビリテーションを行う必要があるか、機能回復を導く上での効果的な方法としてどのような取り組みを行うことが良いかを具体的に考えてきましたので、今後は研究成果をリハビリテーションの現場に活かすべく、医療スタッフの皆さんと力を合わせながら再生医療リハビリテーション室での新しい取り組みを進めていきたいと思っています。

脊髄損傷者の潜在的歩行能力

10年以上前のことになりますが、2002年から2005年にかけての期間、慢性期脊髄完全損傷者

を対象として長下肢装具をつけての歩行訓練を実施し、その効果を検証する研究を行いました。たとえ下肢に完全麻痺を負っていても、下肢および体幹を装具で固定することで、立位姿勢の維持や、杖や平行棒を使つての歩行が可能になります。この研究を通して、12週間の装具歩行訓練を行うことで健康増進に資する適正な運動強度（免疫機能や血液性状に改善）での歩行動作が可能になることを支持する結果を得たこととともに、私たちが着目したのは、脊髄完全損傷者が装具歩行を行っている際に生じる麻痺下肢の筋活動でした（図1左参照）。装具歩行時に生じるリズムカルな筋活動、すなわち『歩行様筋活動』は、歩行中の関節運動や荷重の変化に応じて、脊髄の中にある歩行中枢の活動を活性化させた結果なのではないかと考えました。但し当時は、まだまだ再生医療の実現を具体的に考えられる時代ではありませんでしたから、装具による歩行訓練の意義は、健康の維持増進、麻痺領域の機能低下の防止、心理的な効果などに留まらざるを得ませんでした。

再生医療の実現を想定した場合、この『歩行

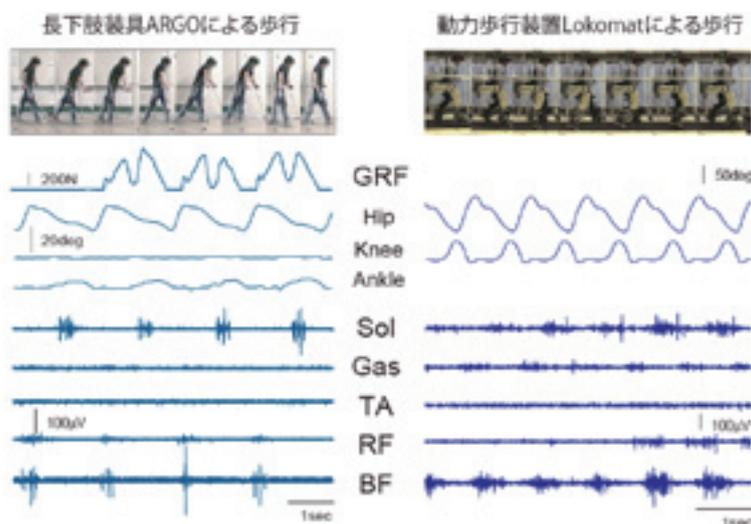
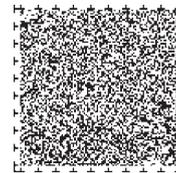


図1 長下肢装具・動力歩行装具での歩行中に麻痺下肢に発現する歩行様筋活動



様筋活動』は大変大きな意味を持ちます。なぜなら、脊髄損傷後にもなお、機能低下をできるだけ最小化するために装具歩行を行うことそのものが、手術前の脊髄機能を維持するためのリハビリテーションになり得るためです。つまり、再生医療の実現によって、脊髄完全損傷者にも機能回復という大切な意義が付与されることとなります。再生手術の手法や技術はもちろん重要ですが、受傷してから手術を受けるまでの間に、いかに残存機能を維持し、潜在的歩行能力を高めておくかが重要になる、とも言い換えられるでしょう。

脊髄再生医療によってもたらされるもの

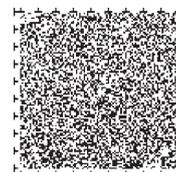
ここ数十年来の研究によって、脊髄不全損傷者の歩行機能改善についての効果が、大規模な無作為化比較試験（randomized control trial, RCT）の結果によっても既に裏付けられています。再生医療がもたらすのは、これまで麻痺領域の神経機能の回復が困難とされてきた脊髄完全損傷者が、不全損傷者相当に回復の可能性を持てる状態へと導く、というステップですから、再生医療技術の確立とともに、その術前・術後の効果的なリハビリテーション方法を整備することは急務の課題と言えます。再生医療によって、それまで途絶していた神経を繋げることができたとしても、無数ある、異なる特性を持った神経線維がもとのように整然と繋がれる可能性についてなお、一定の困難が予測されます。損傷部周辺の神経連絡再開がもたらす結果は、随意指令、感覚情報の伝達といったプラスの側面だけではなく、痛みや痺れなどの感覚、交感神経系の過剰反応などが発現する可能性も孕ん

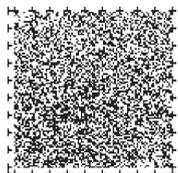
でいることを、まずは適確に認識する必要があると思います。

再生医療への社会的関心の高さの一方で、実際のところどの程度の実現可能性があるのかを正確に認識することは、なかなか難しいのではないかと思います。こと脊髄神経の再生に限っても、iPS細胞や神経幹細胞、そして自家嗅粘膜移植など、異なるアプローチが存在し、それぞれに利点と課題があり、どの方法がいつ、医療のもとで実現するのかを知りたいと思うことは必然です。これまでは現実味の少ないものとしてとらえられてきた脊髄損傷者の再生医療について、私たちはその可能性と課題を明確にし、検討していき、少しでも医療・リハビリテーションの進歩に貢献できればと考えています。

具体的な今後の取り組み

再生手術は脳から麻痺部位への神経指令をつなぐことが目的ですが、歩行運動の再獲得を実現するためには、脳からの命令とともに、脊髄の歩行中枢が適切に働くしくみを整えることが重要となります。したがって、再生手術前後のリハビリテーションの中心は、立位姿勢・歩行運動に関わる脊髄機能を再活性させるために、研究所に設置されている動力歩行装置Lokomat（図1右参照）、第三体育館に設置されている立位訓練装置EasyStandなどを用いた積極的な歩行リハビリテーションの実施になります。同時に、リハビリテーションによる効果がどの程度、どのようなプロセスで生じるのかを、脳や脊髄の神経機能、麻痺部位の動作の精緻な計測によって明らかにすることを目指します。神経再生そのものの実現可能性に焦点が当てられている





現時点では、合併症やリスクについての検証（とりわけ動物実験で検証不可能な、ヒト対象の実証研究）にまで、十分な視点が注がれていません。私たちは再生医療前後のリハビリテーションが担う役割を広くとらえながら、今後、病棟看護部の方々との協力により、自律神経機能や排泄機能、痛みなどへの影響の変化をしっかりと捉えていきたいと考えています。

私たちの研究室では現在、新しい歩行ツールとして脊髄損傷者のためのカーボン製長下肢装具を開発しています（図2参照）。この装具はカーボン素材を用いた軽量化と機能性向上、脊髄再生手術前後のリハビリテーションでの活用を目指しており、今後の再生医療リハビリテーションの新しい取り組みと歩調を合わせて、数年以内の製品化を目標に開発を進めています。このように、再生医療の進歩に呼応したリハビリテーション領域での新しい取り組みを進めることで、脊髄損傷後のより良いリハビリテーションのありかたを模索していければと考えています。

まとめ

脊髄損傷によって下肢に麻痺をお持ちの患者さんの多くは、歩行機能の回復への強い願望をお持ちのことと思います。私たち人間は二本足で立ち、歩くことを基本的な行動形態としていますから、歩行が困難となることがもたらす身



図2 現在開発中の脊髄損傷者用カーボン長下肢装具

体的、社会的、心理的影響は極めて大きいものと考えられます。脊髄神経の再生は、神経の組織解剖学的な再建に加えて立位・歩行を含む機能面での回復を実現してこそ成功といえることから、今後の再生医療と連携したリハビリテーションの取り組みによって、課題を明確にし、一つ一つ、解決していけるように尽力していきたいと考えています。再生医療というと兎角、次世代のものというように捉えられがちですが、具体的かつ意欲的にこの課題に取り組んでいくことで、先端的な治療のスタイルを確立していければと考えています。

