

	SSKU 特定非営利活動法人	[季刊]
	日本せきずい基金ニュース	No. 101 2024-6

事務局からのお知らせ

# 日本せきずい基金設立25周年にあたって

## ～脊髄損傷者の生活の向上と脊髄神経の再生へのあゆみ

2024年度もスタートして、2ヶ月が過ぎました。今年度はせきずい基金を設立して25周年を7月に迎えます。再生医療への期待も年々深まる中、今年もWalkAgain2024の開催が決定致しました。「脊髄損傷の再生医療最前線～基礎から臨床まで」というテーマで10月12日(土)に秋葉原コンベンションホールにて開催致します。

1996年7月1日に脊髄損傷者の生活の質の向上を考える会として発足して25年の歳月が経ちました。1998年10月に「せきずい基金ニュース」の第1号を発行して、今回は101号となります。

そして1999年にアメリカのクリストファー・リーブ財団とともに、日本における「脊髄神経の再生」を目指して、この「日本せきずい基金」は立ち上がりました。

「脊損ヘルスケア：基礎編」(2005年)「DVD：ステップbyステップ：脊損在宅リハビリガイド」(2007年)「脊髄損傷者の社会参加マニュアル」(2008年)「私もママになる」(2009年)「脊損慢性期マネジメントガイド」(2010年)「脊髄損傷初めの1年」(2011年)「脊髄損傷のウェルビーイング：QOLの向上のために」(2013年)等を発刊し、無償で皆さんへお届けし、今現在も脊髄損傷者

の方々の指南書として活用いただいています。

また、2005年に1回目の「WalkAgain」というシンポジウムを慶應大学の教授岡野栄之先生と開催し、その後も再生医療の1年1年の研究成果を皆さんにお伝えしてきました。

また、各地域の医療格差の軽減と受け入れ先の病院の整備として、地域拠点病院の充実のために研修会や地域との懇談・会議などを行い、活動を続けています。

東日本大震災の時には、震災被災者で脊髄損傷の方々への支援活動として、車椅子の方が入浴できる車を手配し、支援しました。

15周年には研究助成として、京都大学の山中教授が立ち上げられた「CIRA研究基金」に500万、脊髄障害医学会に500万を寄付させていただきました。

私たちの活動は支援して下さる多くの会員の方や、行政・企業などと共に「歩きたい・動けるようになりたい」と願ってやまない皆さんの期待に応えられるように今後も前向きに活動を続けていかなければならないと思っています。

25年というこの節目の年を迎え、「再生医療」への期待も大きく膨らんでいます。治験の結果も11月の審査を待っています。

慢性期への治験も2026年に実施される方向性も見え、決して治らないと思われた脊髄損傷が治る可能性が出てきました。夢が現実となる日を皆さんとともに待ち続けて、活動を続けていきますので、更なるご支援・ご協力を引き続きよろしくお願いいたします。

<お知らせ>

WalkAgain2024の詳細および募集に関しては次号(9月初旬)にお知らせ致します。

### 目次

<事務局からのお知らせ>

日本せきずい基金設立25周年にあたって  
～脊髄損傷者の生活の向上と脊髄神経の再生へのあゆみ…………… p.1

<プレスリリース>

脊髄損傷組織における肝細胞増殖因子(HGF)の遺伝子発現制御による  
神経再生の仕組みをデータサイエンスで解明  
<藤田医科大学・慶應義塾大学> ……………p.2~3

脊髄損傷に対するヒトiPS由来細胞移植を用いた  
2期的治療法の開発に成功<慶應義塾大学医学部> …………… p.4

第1回「脊髄損傷データベースについて」  
総合せき損センター 出田良輔 坂井宏旭 ……………p.4~5

<ドリームキャッチャー>

「人に愛され、世界で通用するライダーの育成に夢を託して」小橋雅也 … p.7

<事務局からのお知らせ>

大阪急性期・総合医療センター  
「脊髄損傷のリハビリテーション研修会&交流会」開催のお知らせ  
その他…………… p.8



# 脊髄損傷組織における肝細胞増殖因子（HGF） の遺伝子発現制—神経疾患の病態解明に期待—

岡野雄士〔慶應義塾大学医学部6年/藤田医科大学客員研究員〕、加瀬義高〔慶應義塾大学医学部特任講師/藤田医科大学講師〕、岡野栄之〔慶應義塾大学医学部教授/藤田医科大学客員教授〕らの研究グループは、肝細胞増殖因子（HGF）（注1）が脊髄損傷組織の遺伝子発現制御を経時的に変遷させながら神経再生に有利な環境を作り上げることが解明しました。

これまでに当研究グループは慶應義塾大学医学部整形外科学教室と共同で、脊髄損傷ラットにおいてヒトiPS細胞（注2）由来の神経幹細胞（注3）を脊髄損傷組織に移植する前にHGFを損傷組織に投与しておくことで神経幹細胞移植による再生治療効果を飛躍的に上昇させることに成功していました。

しかしながら、HGF投与後の再生効果はどのような遺伝子制御によるものなのか、またHGF投与後に、いつ神経幹細胞を移植するのが最善なのか（HGF投与して直ぐなのか数日後なのか）はよくわかっていませんでした。

本研究の結果、HGFの効果には3つの構成要素、「初期効果」「連続効果」「遅延効果」があることがわかり、HGF投与と神経幹細胞移植という併用療法のメカニズムのエビデンスが得られたことにより、今後の再生治療の臨床応用に向けて安全面と治療効果の面で前進することができました。

本研究成果は、国際学術ジャーナル「Inflammation and Regeneration」のオンライン版で、3月13日（水）午前9時（日本時間）に公開されます。

## 【研究成果のポイント】

- これまでHGFを脊髄損傷組織に投与して時間が経過してもその効果は一定であるという暗黙の仮説に基づいて研究されてきたが、実はHGFを投与後に遺伝子発現パターンがダイナミックに変動していくことがわかった。
- HGFは脊髄損傷組織で、その組織の遺伝子発現プロファイルを変化させながら神経再生に有利な環境を形成していくことを解明した。
- 脊髄損傷箇所にHGFを投与して数日経過したのちに神経幹細胞を移植する併用治療が、脊髄損傷の再生治療に非常に効果的であることが判明した。

### <背景>

脊髄損傷は、運動・知覚の麻痺、自律神経系（排尿や排便）の障害を招き、その後の患者の生活の質を大きく損なう疾患です。急性期および亜急性期脊髄損傷に対する臨床試験が施行されていますが、現在、損傷から免れた

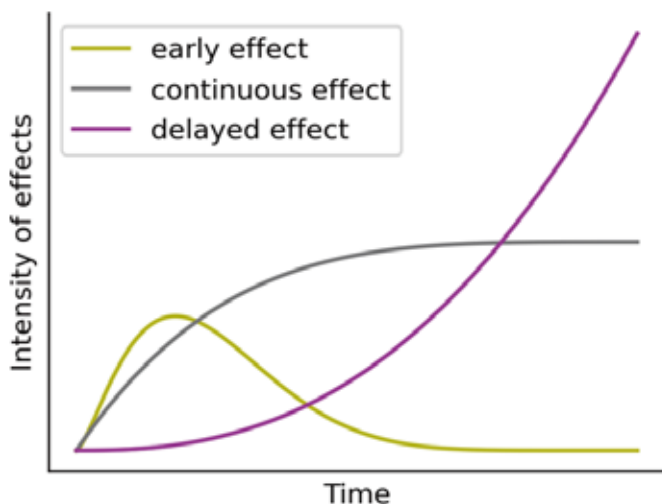
残存神経組織の保護や損傷周辺環境の改善（炎症の改善など）により、神経細胞移植療法の効果を増強させる試みをおこなっています。肝細胞増殖因子（HGF）を損傷部に投与し、その後にヒトiPS細胞から作成した神経幹細胞を患部へ移植することで大幅な治療効果の増強を

得ることは既に昨年発表していましたがHGFが損傷組織において時間経過とともにどのような遺伝子制御を担っているのかは解明できていませんでした。つまり、その経時的な遺伝子制御を知ることで神経幹細胞の適切な移植時期のエビデンスを得ることができるため、本研究ではその解明に乗り出しました。

#### <研究手法・研究成果>

脊髄損傷ラットの患部にHGFを投与して2日目と7日目の検体を用いて網羅的に遺伝子転写産物を解析できるRNA-seq(注4)データを取得し、その解析をおこないました。本研究では、HGFの効果が時系列的に変化する可能性についても考慮するため、各タイムポイントにおけるHGFの影響を2日目の効果(early effect)・7日目の効果(delayed effect)・共通部分(continuous effect)の3つに分解し、それらを個別に評価可能なデータ分析方法を考案しました。

解析の結果、先行研究と同様に神経再生や抗炎症作用などを示す遺伝子発現の変化が見られました。一方で、2日目の効果・7日目の効果・共通部分の3グループにおいて発現量に変化のあった遺伝子のうち、神経再生や抗炎症作用などの機能に関連する遺伝子の数を比較したところ、2日目の効果・共通部分・7日目の効果の順に数が増えていくという結果が得られました。このことから、HGFの脊髄損傷治療効果は2日目から7日目にかけて増強され、次第に多くの遺伝子が動員されることで神経再生や抗炎症などの作用が発揮されることがわかりました。



(図1) Delayed effect: HGFを投与して時間経過とともに神経再生や抗炎症作用を有する遺伝子発現が飛躍的に上昇する(論文中の図より引用)。

#### <今後の展開>

強力な神経再生治療の手法である HGF とヒト iPS 細胞由来の神経幹細胞移植の併用療法について、HGF がもたらす患部組織の遺伝子発現制御の詳細が明らかになりました。これにより、いつ神経幹細胞を移植するのが最善なのかのエビデンスを得ることができ、今後の臨床応用に向け前進することができました。

#### <特記事項>

「本研究は AMED再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点A)「iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療」、一般社団法人日本損害保険協会交通事故医療研究助成、公益財団法人 武田科学振興財団の助成を受けたものです。

#### <文献情報>

論文タイトル Chronological transitions of hepatocyte growth factor treatment effects in spinal cord injury tissue (脊髄損傷組織における肝細胞増殖因子の治療効果の経時的変遷)

著者 筆頭著者:岡野雄士

研究指導医:加瀬義高

研究責任者:岡野栄之

DOI 10.1186/s41232-024-00322-9

#### <用語解説>

注1) 肝細胞増殖因子(HGF):肝細胞の増殖を促進するタンパク質。このタンパク質は肝臓のみならず、神経系、肺、腎臓、心臓、皮膚など様々な組織・臓器の再生と保護を担う。

注2) iPS細胞:山中因子である Oct3/4, Sox2, Klf4 などの転写因子を導入することにより、様々な細胞へ分化できる多分化能を人工的に持たせた細胞。

注3) 神経幹細胞:中枢神経系を構成する3系統の細胞(ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト)へと分化することができる多分化能を有する細胞。

注4) RNA-seq:当該組織や細胞の遺伝子発現を網羅的に調べることができる手法。得られた遺伝子発現データをどの様に取り扱って解析するか(データサイエンス)が重要で注目されている。

# 脊髄損傷に対するヒトiPS由来細胞移植を用いた 2期的治療法の開発に成功

—肝細胞増殖因子前投与によるヒトiPS由来細胞移植療法の治療効果促進—

2023/11/02

慶應義塾大学医学部

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授、整形外科教室の中村雅也教授、末松悠助教、名越慈人専任講師らを中心とした研究グループは、重度脊髄損傷ラットに肝細胞増殖因子を損傷後から投与した後に、ヒトiPS細胞由来神経幹／前駆細胞移植療法を行うことで、脊髄微小環境の改善と神経再生の促進により運動機能を大幅に回復させることに成功しました。

これまで、本研究グループでは、亜急性期の脊髄損傷動物に対してヒトiPS細胞由来神経幹／前駆細胞を移植し、運動機能改善に対する有効性を報告してきました。これまでの研究成果より、細胞移植療法の有効性は損傷後の脊髄微小環境や神経組織の保存状態に強く影響されるため、重症度の高い例に対する治療法が検討され

てきました。今回は、急性期脊髄損傷において、損傷した神経組織に対する治療アプローチが、その後の細胞移植療法による運動機能回復に与える影響に関して検討しました。急性期の重度脊髄損傷ラットに肝細胞増殖因子を投与し、その後、亜急性期にヒトiPS細胞由来神経幹／前駆細胞を移植しました。その結果、移植細胞の生存率の向上や神経再生の促進により、細胞移植単独治療よりも大きな機能回復に成功しました。今回の研究成果により、急性期から亜急性期の脊髄損傷に対する肝細胞増殖因子とヒトiPS細胞由来神経幹／前駆細胞移植の併用療法が、脊髄損傷後の運動機能回復を促進することが明らかになりました。今後は、本研究成果を基に、臨床応用に向けて脊髄損傷に対する新たな治療法の確立が期待されます。

## 第1回 「脊髄損傷データベースについて」

独立行政法人労働者健康安全機構 総合せき損センター

出田 良輔 坂井 宏旭

総合せき損センターでは、1979年に開院して以来、脊髄損傷治療に対して、急性期治療から自宅復帰まで長期的に一貫した包括的治療（整形外科的治療・リハビリテーション治療・リハビリテーション工学・職業アプローチを含めた脊髄損傷治療）を行ってきました。また、臨床研究も並行し行っています。当院も参加協力しました全国疫学調査の結果より、本邦における新規脊髄損傷患者数は5000-6000人/年と予測されています。この結果に基づき、本邦では慢性期の脊髄損傷患者数は10-20万人と推測されています。いわゆる希少疾患は、米国では人口の0.05%の患者数を有する疾患と定義さ

れていますが（本邦の人口で計算すると約6万人）、脊髄損傷は希少疾患に準ずる症例数の少ない病態であると考えられます。このように症例数の少ない脊髄損傷治療を確立するため、世界中でこれまで様々な努力がされてきました。

アメリカ合衆国では、17のModel Spinal Cord Injury Care Systemの各systemに対し約4000万円/年、National Spinal Cord Injury Statistical Center (NSCISC) (<https://www.nscisc.uab.edu/>)に約3000万円/年の予算を組み、専門のスタッフが脊髄損傷医療

のデータ収集、解析を行い、その結果が毎年報告されています。一方、本邦においては労災病院を中心とした全国脊髄損傷データベースが存在します。しかし、昨今の医療制度改革により、脊髄損傷患者は急性期病院で初期治療を行い、回復期リハビリテーション病院へ転院リハビリを行うという流れができています。この医療体制の変化に伴い、全国脊髄損傷データベースでは、単一施設で急性期から慢性期にかけてデータを収集することが困難となりつつあります。また、全国脊髄損傷データベースでは、データ収集のタイムポイントが少なく（入院時、退院時）、特に受傷後早期の継時的変化を詳細に解析することは困難であります。

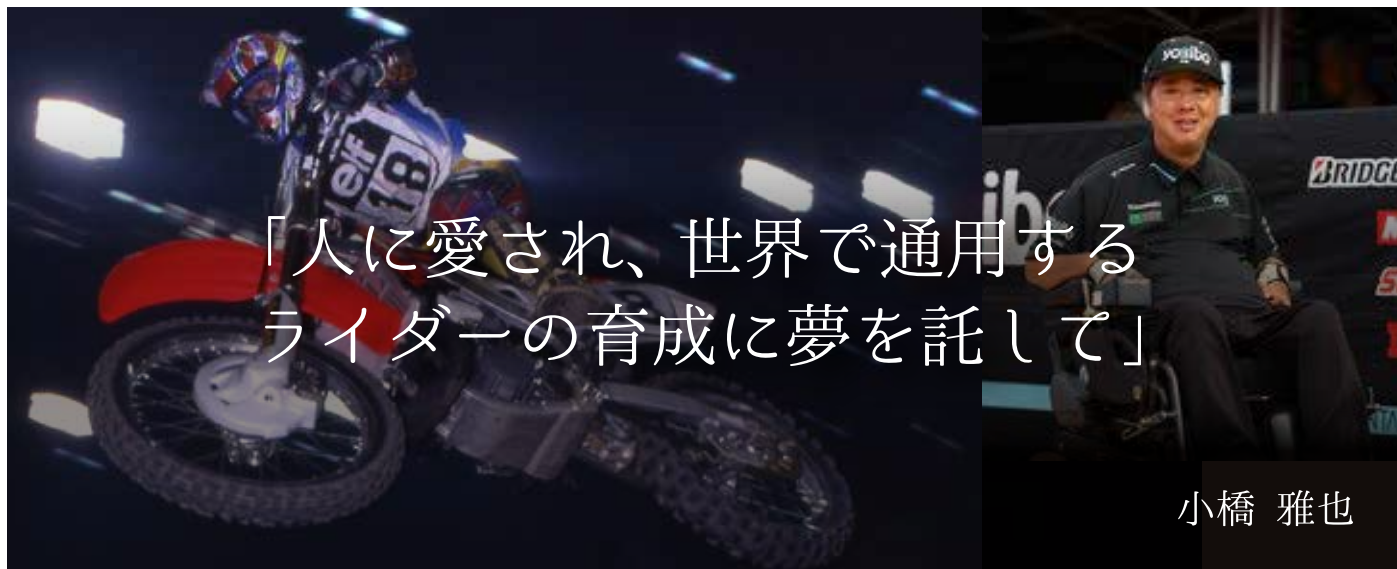
近年、外傷性脊髄損傷後の臨床データを集めるデータベース研究は、国際的に活発化しています。前述のアメリカ合衆国(Model Spinal Cord Injury Model Care Systems: Model System)およびカナダ(Rick Hansen Spinal Cord Injury Registry: RHSCIR)、ヨーロッパ(European Multicenter Study about Spinal Cord Injury: EMSCI)が大規模データベースの代表例です。ここで得られた豊富な臨床データから様々な基礎研究や臨床応用に発展する結果が欧米からは報告されており、海外発の新規治療法開発(脊髄再生医療等の新薬など)の礎となっています。しかしながら、日本ではこうした新規治療法開発などに対応した大規模データベース研究はこれまで存在せず、日本人(もしくはアジア圏)における外傷性脊髄損傷者の臨床データは不足し、日本初の新規治療法が生まれにくい現状にありました。

このような状況の中、本邦において脊髄損傷の研究のみならず新規治療法開発などにも対応できる標準データベースの構築が切望されていました。そのため、データ項目及び定量的評価を統一する事を目的としたデータベース基盤の整備を行う必要があると考え、2005年当院で独自に脊髄損傷データベースシステム(Japan Single Center Study for Spinal Cord Injury Database: JSSCI-DB)を構築しました。幾多のシステム改訂を重ね、現在までに1,500症例以上の貴重な臨床データを蓄積してきました。

では、脊髄損傷データベースをどのように活用していくのでしょうか。最近、「再生医療」という言葉を耳にする機会は増えていると思います。国が推進する再生医療推進法によりiPS細胞などを用いた脊髄再生医療の研究が活発化しており、その臨床治験が始まっています。国は、

安全性と有効性が科学的に証明された医療を国民に届けるために様々な臨床治験を課しています。例えば、新規の脊髄再生治療薬が開発された場合、その新薬は国際基準に準拠した精度の高い臨床データを用いた比較対照試験という最終ハードル(臨床第II・第III相試験)を超え、国の承認審査の後、初めて医薬品の販売となります。現在、多くの製薬関連企業は、一から研究開発部門を立ち上げ、一から臨床データを集める事が繰り返し行われています。しかし、前述のごとく外傷性脊髄損傷者は、がんや脳卒中と比べると患者数は相対的に少なく、臨床データを集めて(\*ここが最も時間がかかる工程)から国への申請・審査・承認までのすべての工程が完了し、患者様の手元に届く薬となるまで、10年単位というとても長い長い年月が必要となります。こうした全工程の時間を短縮するため、近年、国は「リアルワールドデータ」の活用を推奨しております。「リアルワールドデータ」とは、実際の臨床から得られたデータを蓄積したものであり、我々の脊髄損傷データベースは「リアルワールドデータ」として活用できると考えています。脊髄損傷データベースにより「脊髄再生医療」の承認が短縮化する事は、外傷性脊髄損傷の患者とご家族の希望が繋がると信じています。

脊髄損傷データベースは、次回ご紹介させて頂きまず国際標準の評価システムを採用しています。国際標準(International Standards For Neurological Classification of Spinal Cord Injury :ISNCSCI)でもアメリカ脊髄損傷協会(American Spinal Injury Association: ASIA)の評価法は、約4年に1度の改訂が行われるため、脊髄損傷データベースのシステム変更が必然的に強いられます。その都度、臨床データを取扱うプログラムの再構築が必要となるため、単一施設でこれを維持し続けるという事は大変厳しい現実があります。今後、脊髄損傷データベースをサステナビリティな運用へと展開可能な仕組みが必要であるとひしひしと感じており、全力で取り組んで行きたい課題でもあります。最後に、寄稿の機会を頂きました菅原先生ならびに日本せきずい基金の方々に感謝申し上げます。また、これまでに、当院に入院された外傷性脊髄損傷患者様たちのご協力に深く感謝申し上げます。



## 「人に愛され、世界で通用する ライダーの育成に夢を託して」

小橋 雅也

私のモトクロスとの出会いは、実家近くの原っぱでモトクロスバイクに乗らせてもらったことに始まります。それまでやっていた少年野球よりも面白くて、毎日原っぱに練習を見に行くほどのめり込んでしまい、遂には親にねだって小さなモトクロスバイクを買って貰い専用コースで乗り始めました。その後、色々な人とのご縁もあり、数多くの国際A級ライダー（プロ）とチャンピオン獲得者を輩出している名門チームに所属する事が出来、自身も全日本選手権優勝やチャンピオンを獲得し、海外のレース、そして日本代表として世界選手権スーパークロスに出場する機会を得ました。

1997年の初夏、奈良県のあるコースでのモトクロスイベントで、それほど難しくないジャンプセクションをアクセル全開でクリアした時、タイミングのズレで後輪が跳ね上がり運転操作不能となってしまう、身体が投げ出され前転状態となったまま地面に頭から叩きつけられてしまいました。その際には意識があったので、とても苦しく呼吸困難のまま病院に運ばれたのをはっきりと覚えています。搬送された病院での診断の結果、頸椎脱臼骨折、頸椎損傷の状態です。後から知ったのですが、医師からは「今日が命の山場です」と身内には告げられたそうです。

何とか一命を取り留めた後リハビリの日々が始まるのですが、本格的なリハビリは大阪府枚方市の星丘厚生年金病院の脊髄損傷病棟に転院してからでした。そこでは最初、血圧も安定せず車椅子に乗って前進する訓練でも50cm進むのに何分もかかるという歯痒い気持ちと、今までとは異なり自分自身の身体が思うように動かない現状を受け入れられない状況との戦いでした。

その後、大分の別府にある頸椎損傷専門リハビリ施設に入所して約3年半、より本格的なリハビリを開始することになりました。この施設では機能回復の為のリハビリだけでなく、スポーツ、職業訓練を受ける事が出来、PC操作のワープロ検定と商業簿記の資格を取得しました。

そのおかげもあり、現在、大阪府大東市のオートバイ用品メーカー、(株)アールエスタイチに勤務し日常業務として事務に携わりながら、以前所属していたモトクロスチームの代表兼監督をしています。チーム監督としては、今までの培った経験などを基に「攻めるレースを基本として、時には引く勇気も大切だ」をモットーに「人に愛され、世界で通用するライダーをチーム員と一緒に育成すること」を目標に掲げて後進の指導に当たっています。

脊髄損傷患者にとって感覚/運動/筋力評価が一つ上がるだけでも生活の状況は大きく変わります。私の障害レベルはC5で、C6,C7レベルとは自転車と乗用車ほどの差があると言ってもいいくらい体の動く範囲が違ってきますし、日常生活においても「自立できるか介護が必要か」など大きく左右致します。

患者自身は勿論、家族、友人からの再生医療によるQOL改善への期待は大きく、再生医療を利用して少しでも体の動く機能が回復すればこれほどうれしい事はありません。

慢性期患者にも安全で効果的な治療確立し、我々がそれを一日も早く受けられることを心から願っております。

事務局からのお知らせ

# 大阪急性期・総合医療センター 「脊髄損傷のリハビリテーション研修会 & 交流会」を開催します。

<一般の方もご参加できます。>

## 「呼吸器管理を要する重度頸髄損傷者に対する多職種介入 ～病院と地域の連携～」

日時：令和6年9月14日（土） 参加費：無料

- 会場：大阪急性期・総合医療センター 本館3階講堂  
< Zoomを使用したハイブリッド開催 >  
ZOOMにより全国からご参加できます。
- 時間：13:00～16:00（受付 | 12:30～）
- カリキュラム
  1. 当センターの特徴
  2. 事例紹介～病院と地域との連携～
  3. 当事者からの声
  4. 質疑応答 内容に関する詳細は6月ごろに告知させていただきます
- 〈お問い合わせ先〉  
大阪急性期・総合医療センター  
医療技術部セラピスト部門  
高尾 弘志  
06-6692-1201（代表）7842（内線）  
主催 | 大阪急性期・総合医療センター 共催  
| 日本せきずい基金

お申し込みはコチラから

<https://forms.gle/U6F6bF6QRTQGmThH8>



### <事務局からのお願い：購読中止のご連絡について>

いつも基金の活動へのご協力ありがとうございます。会報誌の定期購読を停止されたい方へのお願いです。お電話によるご連絡は、事務局の都合により、随時お受け出来る状態ではなく、また聞き間違いなどを起こす可能性があります。

メールまたはお葉書などで、下記要点を正確に記入してお知らせ下さい。または、会報誌受け取り拒否で郵便局にそのままお返し下さい。返却されたものに関しては、次号より送付を停止させていただきます。よろしく申し上げます。

### <必ず記入していただきたい事項>

郵便番号（送付先）・お名前・会員番号（封筒の宛名の下に記入されたもの）

### ～ウェブから購読の申し込み受付ができます

会報「日本せきずい基金ニュース」の購読の登録、登録情報の変更、削除は右記のQRコードから行えます。「日本せきずい基金ニュース」は当ホームページからでも

ダウンロードできます。郵送での受け取りが不要な方は是非、削除のご連絡をお願いします。

新規ご購読の申込み、登録情報の変更・ご購読の中止はこちらから→



### We Ask You

日本せきずい基金の活動は  
皆様の任意のカンパで支えられています

#### ● 寄付の受付口座

郵便振替 記号 00140-2 番号 63307  
銀行振込 みずほ銀行 多摩支店 普通1197435  
楽天銀行 サンバ支店 普通7001247  
口座名義はいずれも「ニホンセキズイキキン」です。

発行人 障害者団体定期刊行物協会  
〒157-0072 東京都世田谷区祖師谷3-1-17  
ヴェルドゥーラ祖師谷102

編集人 特定非営利活動法人 日本せきずい基金・事務局

〒158-0097 東京都世田谷区用賀4-5-21 第一小林ビル402号室  
TEL 03-6421-1683 FAX 03-6421-1693  
E-mail [jscf@jscf.org](mailto:jscf@jscf.org) HP <https://www.jscf.org/>

\*この会報は日本せきずい基金のホームページから、無償でダウンロードできます。 頒価 100円

★資料頒布が不要な方は事務局までお知らせください。