

世界初の脊髄損傷治療手術に成功。 iPS 細胞を使って中枢神経系の 再生に挑む。



「再生医療」で世界を牽引する日本。その実力を再認識させる報道が、新年の医学界の話題をさらった。昨年12月、慶應義塾大学医学部の研究チームが、iPS細胞から作った細胞を脊髄損傷の患者に移植する世界初の手術に成功したのである。これまで、根本的な治療法がなかった中枢神経系（脳と脊髄の疾患）の再生は、どこまで可能になったのか。研究チームリーダーの岡野栄之教授（生理学）に聞いた。

●プロフィール おかの ひでゆき
1959年東京都生まれ。1983年慶應義塾大学医学部卒業、医学博士。慶應義塾大学医学部生理学教室助手。大阪大学蛋白質研究所助手。東京大学医科学研究所助手。筑波大学基礎医学系分子神経生物学教授。大阪大学医学部神経機能解剖学研究室教授を経て、2001年から慶應義塾大学医学部生理学教室教授。2015年慶應義塾大学医学部長。専門は分子神経生物学、発生生物学、再生医学。著書に「ほんとうにすごい！ iPS細胞」（講談社）。「脳をどう蘇らせるか」（岩波書店）など。現在は慶應義塾大学大学院医学研究科委員長。（2017年10月～）
参考 <http://www.okano-lab.com/okanolab/okano>

慶應義塾大学医学部・教授
岡野 栄之氏

——昨年12月に実施された、iPS細胞を使った脊髄損傷治療の手術が、大変な話題となりました。脊損は事実上の不治の病であるだけに、再生医療への期待感はさらに高まっています。

脊髄損傷は、脊髄が交通事故やスポーツ中の激しい衝突などによる強い外圧を受け、内部の神経系細胞に障害・損失が生じることで、運動・知覚・自立神経の麻痺を呈する病態をいいます。日本では、年間5,000人の新規脊髄損傷患者が発生し、累計患者数は20万人以上に達してい

ます。脊髄損傷のいちばんこわいところはその不可逆性（再び元の状態に戻れない）にあり、未だ確立された治療法は存在しません。

では、なぜ脊髄を損傷すると現代医学をもってしても回復が難しいのか。それは、脳と脊髄は「中枢神経系」といい、非常に再生しにくい臓器であるからです。専門的な説明は誌面を要するので割愛するとして、脊髄は、脳と末梢の組織を結んでいる電線のようなもの。また、途中で電線から電気を受け継ぐ変電所のような細胞があります。いったんその電線

が切れればもう一度つなぐのは不可能で、損傷すると絶望的と考えられてきました。

その理由は、脊髄自身の内部の環境的問題がひとつと、もう一つは、脳からの神経細胞の長い突起があり太いけれども再生しにくいいため。その両方の問題ですね。どちらも失われると、脳から「手を動かせ」「足を動かせ」という信号が来ても伝わらなくなってしまいます。

そこで、iPS細胞から作った神経細胞のもととなる細胞を移植することで、脳の信号を伝える組織を新た

に作ったり、傷ついた神経回路を修復することができないかと、私たちはトライしました。iPS細胞はご存じのように、京都大学の山中伸弥先生のグループの研究成果として生まれた人工的に作られた「多能性幹細胞」で、再生医療や創薬開発のカギになるもの。後にノーベル生理学・医学賞を受賞されました。

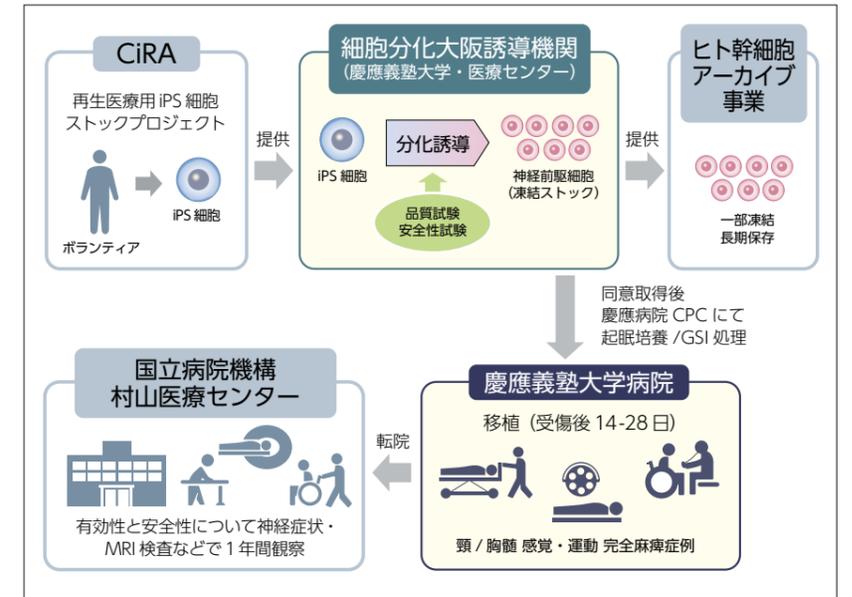
まずは安全性の確認から。 5年後の実用化を目指す

iPS細胞を使った脊髄損傷治療はもちろん世界初です。今回は、脊髄損傷から1ヶ月以内の患者さんの損傷部位に、神経細胞のもととなる細胞約200万個が入った液体20マイクロリットルを移植しました。手術自体は問題なく終わり、その後の経過もすべて良好推移していますが、再生医療として成功であったかどうかの判定にはもう少し時間がかかります。我々担当医師ではなく第三者が、3ヶ月後の時点での独立モニタリング委員会で判定する、ここで問題がなければ2例目の手術に進みます。最終的には1年間かけ3人に移植します。

今回の手術で我々が期待しているのは、どれくらい良くなるかという



再生医療等提供計画の概要



こと以前に、まずはその安全性を確認することです。移植した細胞がそれこそ過剰に増殖して腫瘍のようなものにならないかとか、あるいは、何らかの痛みが非常に増悪したりしないかどうかということを確認する。もちろん、こうした手術を行うには厚労省の許可が必要で、我々も今、やっと一例目の手術ができたばかりで、世界中でも実施したのは慶應義塾大学病院のみ、それも4例に限られます。iPS細胞から作った神経細胞を使った手術がいろんな病院で受けられるようになるには、実用化に至るには、少なくとも3～5年はかかると思います。

iPS細胞を使った再生医療 に取り組む岡野研

私が主宰する慶應義塾大学医学部生理学研究室（通称・岡野研）では、iPS細胞を使った再生医療、疾患の病態、創薬研究、霊長類の脳科学の研究など、幅広い分野の研究を対象としています。しかし、私の研究の

核心には一貫して「中枢神経系の発生と再生」があって、iPS細胞を使った脊髄損傷の再生医療や、霊長類の脳科学や疾患研究など、基礎研究の分野を進化させることを目的に研究を進めています。

今、医療の分野だけでなくさまざまなメディアでiPS細胞がクローズアップされていますが、我々が研究を進めているのはその部分だけでなく、広く中枢神経系の発生と再生です。そして、そこに至る経過は、医学的なチャレンジの連続と言っても過言ではありません。

私が中枢神経の研究を始めたのは1980年代初頭でした。当時、「分子生物学」という研究が台頭してきて、遺伝子を調べればすべてが解明できるかもしれないと多くの研究者が考え、生命の神秘を開拓しようという機運が高まってきていました。

がんや免疫などは研究が進んでいたのですが、片や神経というのは神秘の領域で、なかなか解明ができないと思われていました。だから



分子生物学的な研究のメスが神経系には入らなかったのでしょうか。そこで私は、分子生物学の研究手法を使って神経の構造を解明しようというアイデアをもとに考えることにしました。中でも特に、発生と再生の問題に取り組もうと思ったのが研究の端緒でした。

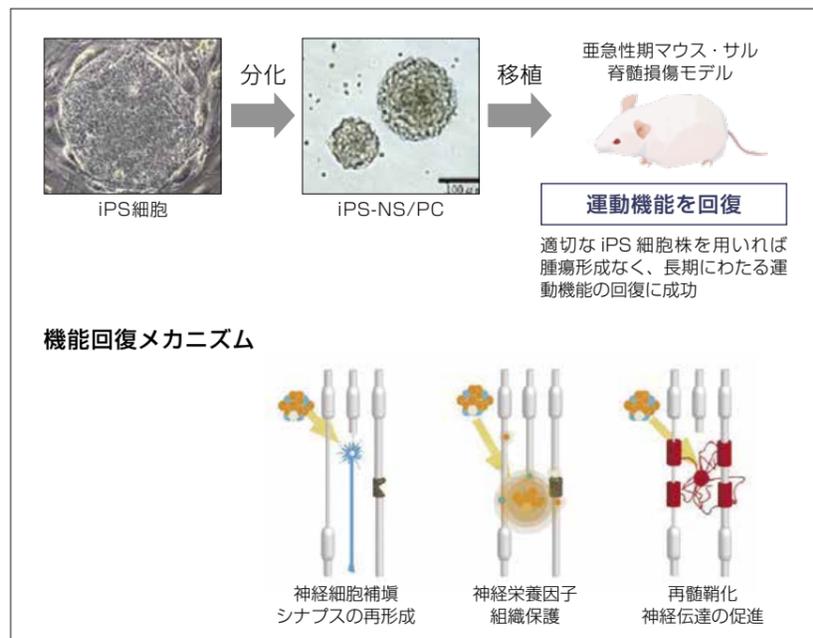
まず始めたのは発生の研究から。1983年に大学を卒業し、15年間はひたすら発生の基礎研究をしました。その中で、再生の研究に応用できるヒントが多く見付き、1998年ころから再生医療を目指した研究を本格的に始めるようになりました。

▶ iPS細胞との出会いが、ヒトへの臨床の扉を開いた

脊髄が損傷したとき、神経幹細胞を移植することで運動機能を回復させることができるのではないかと。2000年代に入り、私たちはラットを使った神経幹細胞移植の研究を開始しました。その後、ヒト胎児由来の神経幹細胞移植による霊長類脊髄損傷の治療実験に成功したので、臨床応用をにらんだ次のステップとして、ヒト胎児由来の神経幹細胞を用いた臨床研究の準備を開始しました。

しかし、ここで大きな壁が立ちました。2006年に厚労省から、倫理的議論が不十分という理由で、再生医療に胎児由来細胞を使用してはならないという指針が発表されたのです。ヒトの成体の中枢神経系からとってきた神経幹細胞は培養下ではほとんど増殖せず、実際の臨床への適用が極めて難しくなったとき、そうした膠着状況の突破口と

亜急性期脊髄損傷に対する iPS-NS/PC 移植



なったのが、同年に山中伸弥教授らによって出されたマウス iPS 細胞の論文でした。

私は幹細胞の学会に出ていましたから、山中さんの発表はリアルタイムで聞いていました。論文が出る前からこの細胞を使いたいなと。日本では胎児由来の細胞とか ES 細胞由来の細胞については規制が厳しく、なかなか研究を先に進められなかった。事実、指針に則ったかたちで臨床用のヒトの神経幹細胞を準備することは、事実上不可能だったのです。

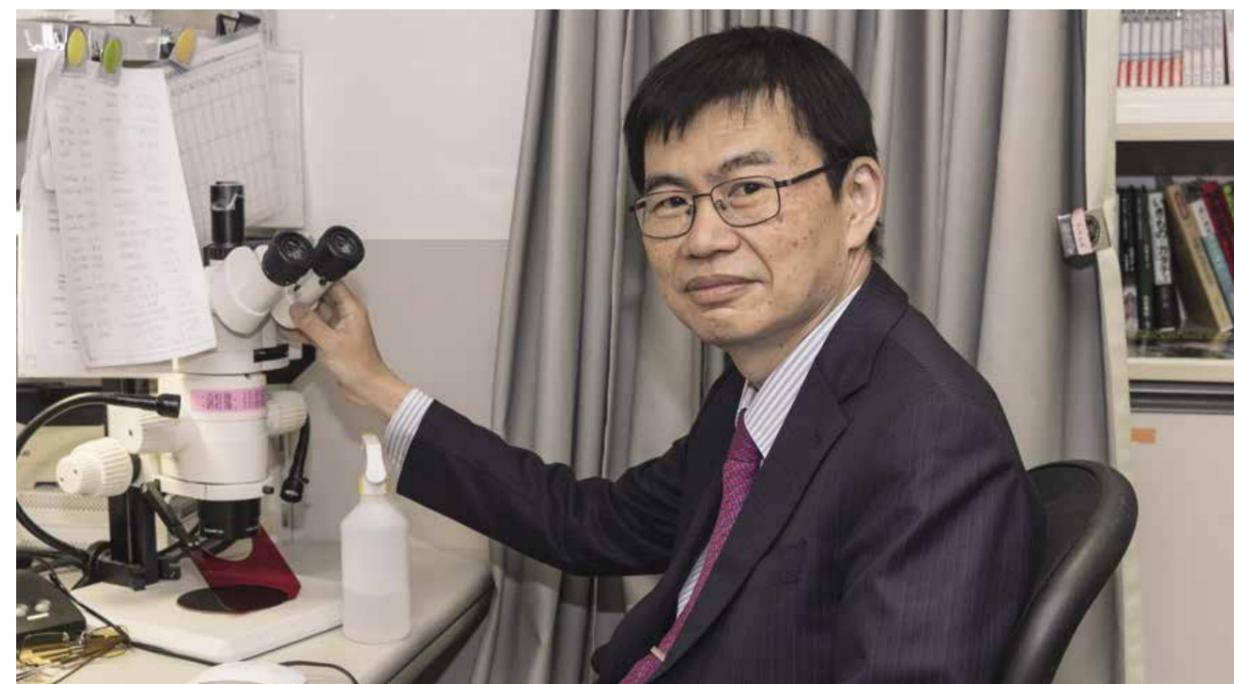
山中先生に共同研究を依頼したところ、先生も整形外科医として実際に脊髄損傷の患者さんを診ていたご経験があり、iPS 細胞を用いた脊髄再生の共同研究を快く引き受けてくださいました。iPS 細胞に関してはさまざまな倫理的問題をクリアできていることもあり、以後、私たちの研究を順調に前に進めることができました。以来今日まで、山中先生とはずっと交流を続けています。

▶ 日本の再生医療は間違いなく世界のトップ。図抜けた存在にある

日本の再生医療は世界に冠たるもの。それは間違いのないと思います。実際、この二十年間に日本は、この分野で再生医療大国と言えるほどの急成長を遂げました。その裏には、国を挙げての政策、そして研究サイドでは、基礎研究と応用研究の見事な連携があったと思います。

2014年11月、法律を改正して、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が制定されました。販売承認に関しては、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」という法律ができ、きちんと再生医療というカテゴリーで審査するよう、そのための画期的な法体系の整備が行われました。

今日、世界では10件を超える疾患に対して、iPS細胞を用いた臨床研究が認められているか、あるいは



すでに行われています。そのうち9件が日本で行われているとさえいえるでしょう。iPS細胞を使った再生医療、あるいはiPS細胞を使った創薬研究において、日本は他国を圧倒的にリードしています。世界のイニシアティブをとっていると言っていると思います。

新型コロナウイルスのワクチン開発ではアメリカは先を行っていますが、再生医療ではかか日本の方が進んでいるのです。

コロナ関連でいえば、ウイルスに感染してダメになった肺を再生させる、それに近い研究を京都大学と大阪大学で行っています。大阪大学では、肺炎を抑えるためにiPS細胞を導入することを臨床研究レベルで行っている。痛んだ肺を再建するのはさすがに難易度が高くまだ研究レベルですが、京都大学が取り組んでいますね。

▶ 脳梗塞、ALS など、難治性疾患に広がる可能性

がん、認知症など、未だに治療法が見出されていない疾患に対する医療ニーズのことを「アンメット・メディカル・ニーズ」と言い、こうした現代の不治の病に対する治療法の開発というのは、我々医学者にとって非常に重要なことですが、これは毎日患者さんを診ているだけでは解決しません。

掘り下げた基礎研究、研究者とプロの腕を持つ臨床家が組むことは非常に大事です。今回、脊髄損傷治療手術でそれができたんじゃないかと思っています。我々生理学教室の研究者と、整形外科の臨床のプロが組んだ成功事例となりました。基礎研究室で開発した治療法を、すぐに臨床応用できるチームワークのよいところは、慶應のいいところだと思います。

私たちの研究グループは、これまで、国内外の研究グループと共同で、アルツハイマー病、パーキンソン病、

ALS（筋萎縮性側索硬化症）などの神経変性疾患、難治性てんかん、ミエリン形成不全症、自閉症などの小児神経疾患、統合失調症などの精神疾患、網膜色素変性症、遺伝性の難聴などの感覚器疾患の患者さんからiPS細胞を樹立し、病態解析を進めてきました。そうした経験から言えば、脊髄損傷のほかにも、脳梗塞とかALS、一部の神経変性疾患などにiPS細胞が使えるんじゃないかと期待しています。

脊髄損傷の手術対象は、今回は損傷して1ヶ月以内の人でした。できればあと2～3年くらいのうちに、損傷から1年くらい経た慢性期の人にこれを応用できるようにしたい。また、ALSについても、完治は難しくても病気の進行を遅くするか、少なくとも寿命をもっと伸ばせるくらいのところまで進めたいと思います。