

脊髄再生医療の現状と展望

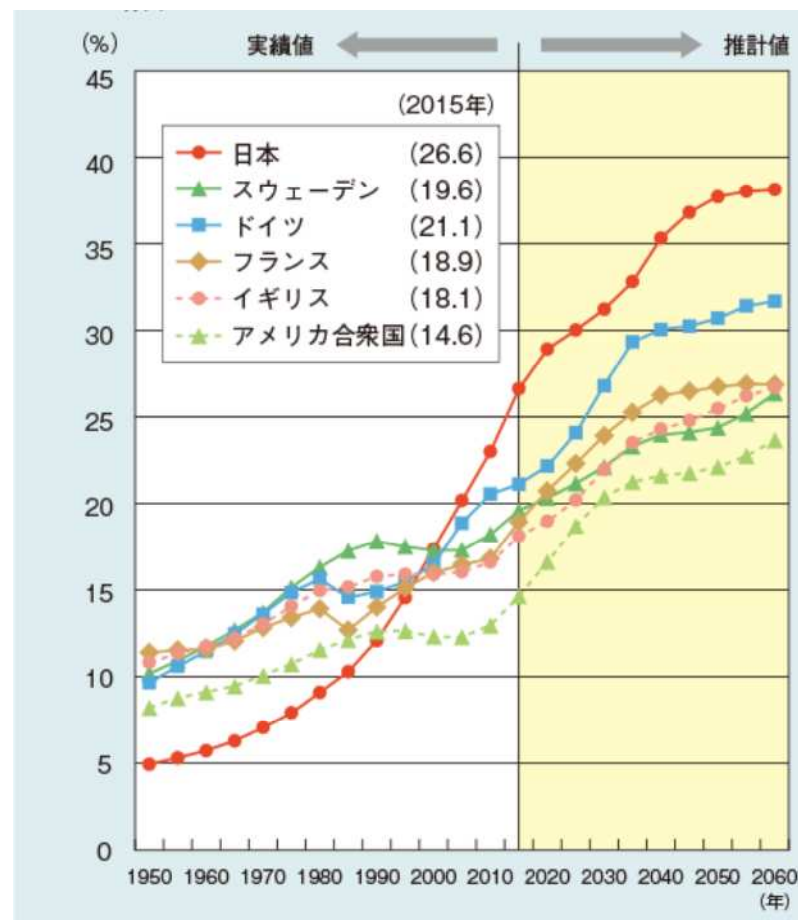
慶應義塾大学
医学部長補佐（産学連携担当） 整形外科

中村 雅也

超高齢社会を迎えた日本の現状



日本の平均寿命の推移

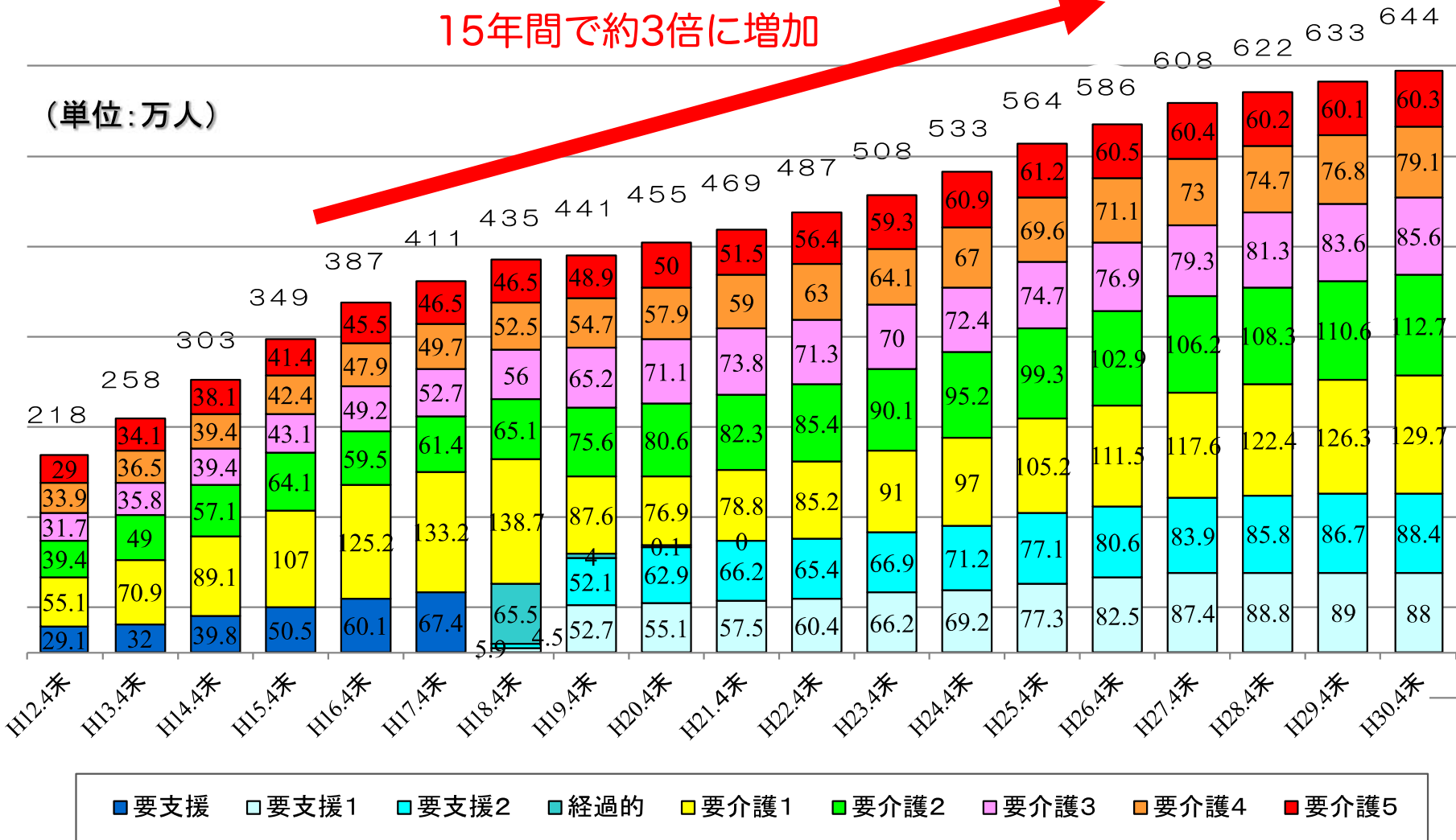


高齢化率の国際比較 (65歳以上)

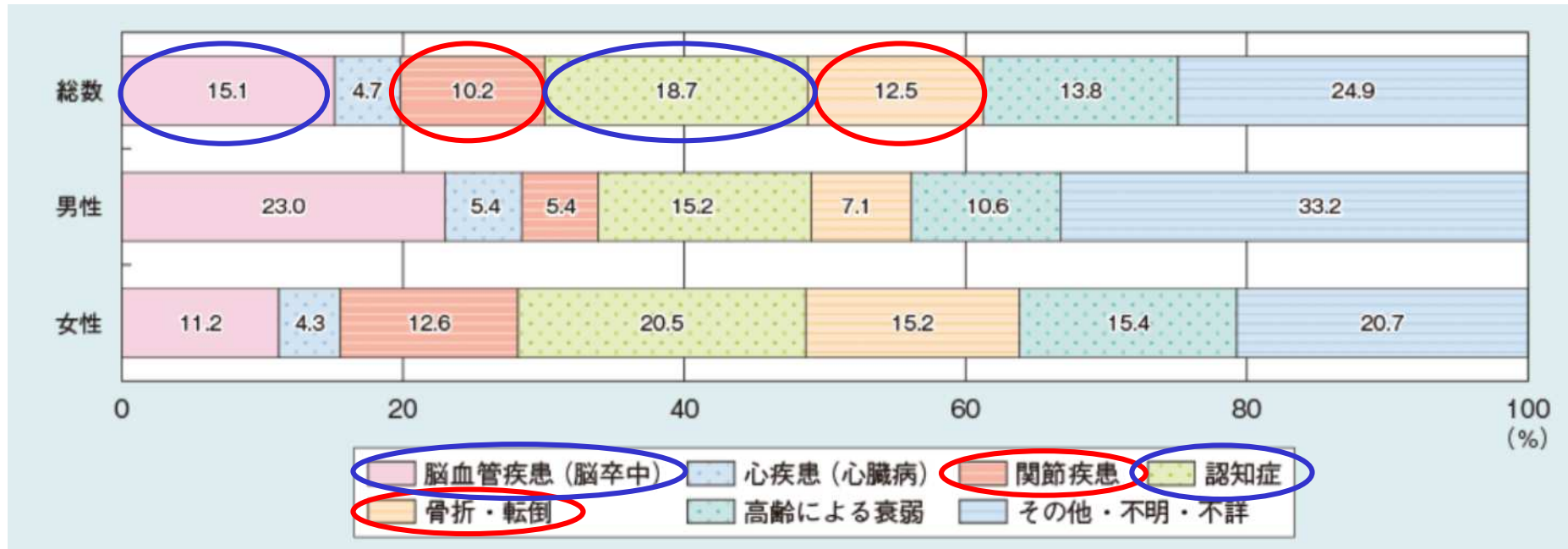
内閣府 高齢社会白書 (H27年版)

要介護度別認定者数の推移

15年間で約3倍に増加



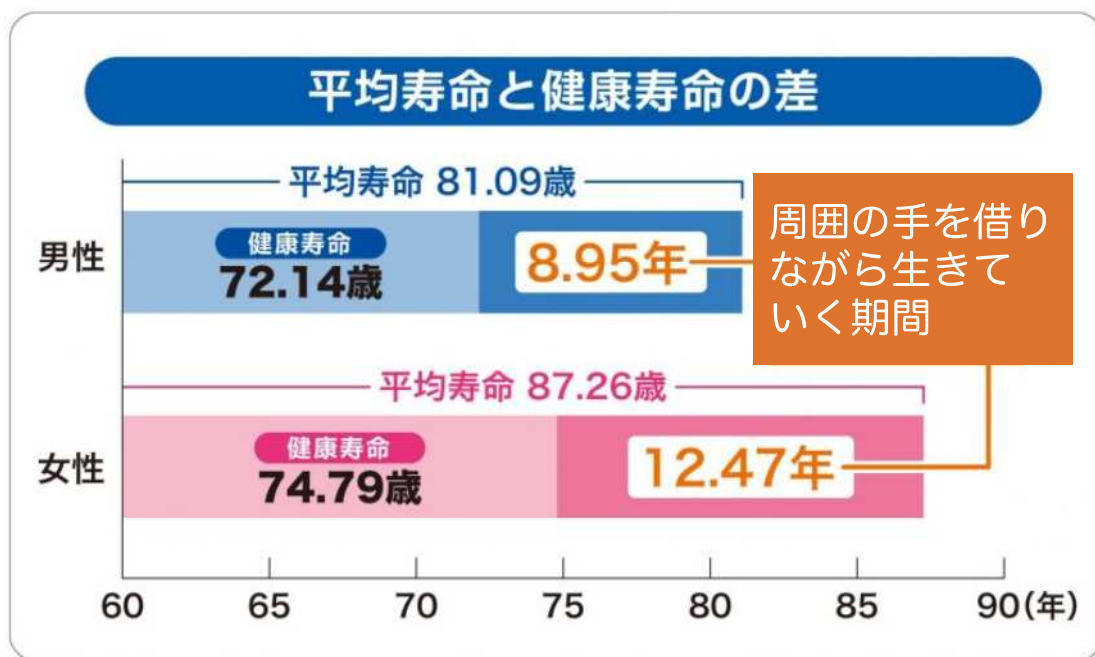
高齢者が要介護・要支援となる原因



厚生労働省「国民生活基礎調査」(平成28年)

日本の総医療費は42.4兆円 介護保険は10.1兆円 (2015年度)

我が国の高齢化社会に必要なものは？



呆けずに、動ける！

運動器疾患の予防と治療

— 麻痺と疼痛の克服が重要 —

運動器領域の多様な基礎研究

筋肉



筋萎縮・再生の
機序の解明
筋萎縮に対する
創薬

椎間板



椎間板変性の機序
の解明と創薬

骨



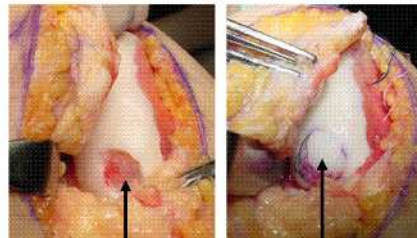
骨粗鬆症の病態
解明と創薬

老化

再生

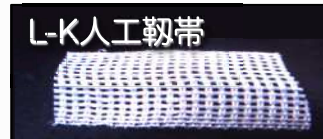
スポーツ 外傷

関節軟骨

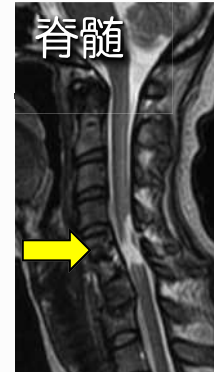


培養軟骨移植
(ベンチャー企業との連携)

靱帯/肩腱板



細胞と栄養因子を用いた
次世代人工靱帯の開発
(ベンチャー企業との連携)



脊髄損傷

肝細胞増殖因子を
用いた急性期治療

iPS細胞を用いた
亜急性～慢性期治療

末梢神経



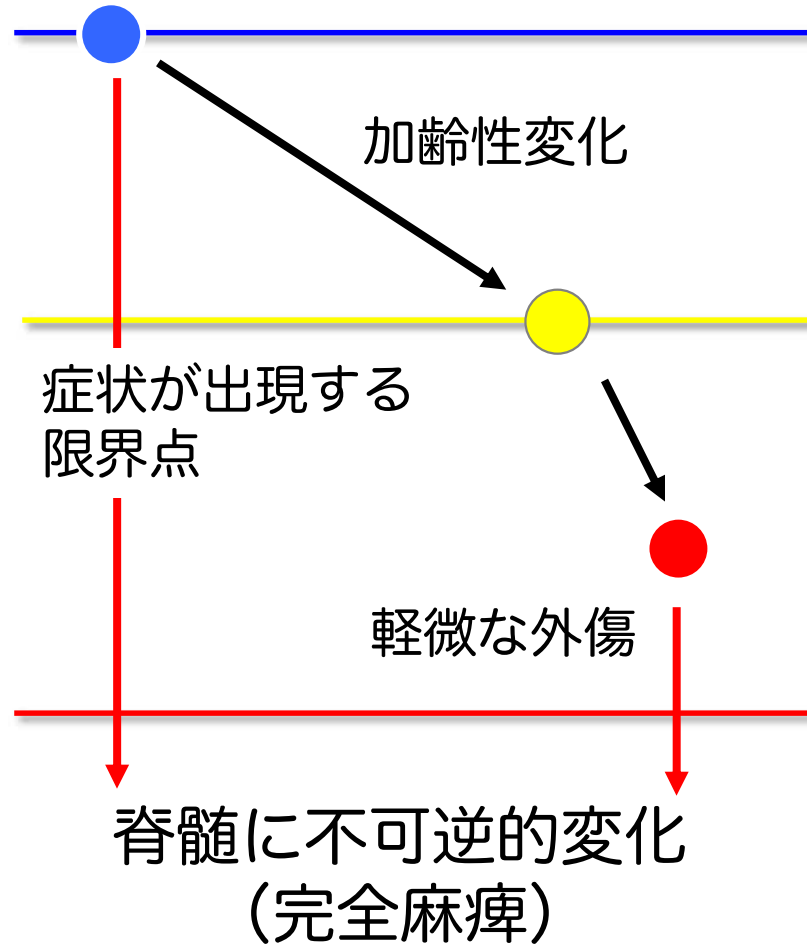
末梢神経損傷に対する
人工神経束移植

脊髄損傷の現状と治療の限界

18歳、ラグビー選手



正常な脊髄の機能



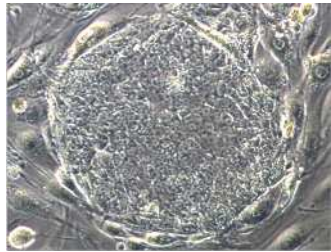
74歳、男性 (家内で転倒)



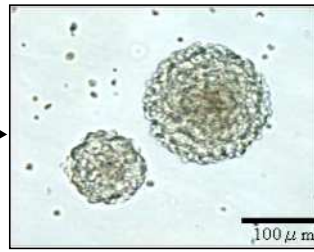
脊髄再生医療の実現が切望されてきた

iPS細胞を用いた脊髄再生の前臨床研究

亜急性期



iPS細胞



神経幹細胞



臨床研究に向けた
取り組み

運動機能の改善

(Tsuji *et al.*, PNAS 2010 Jul 13;107(28):12704-9)

(Nori *et al.*, PNAS 2011 Oct 4;108(40):16825-30)

(Kobayashi *et al.*, PLoS One 2012 ;7(12):e52787)

慢性期



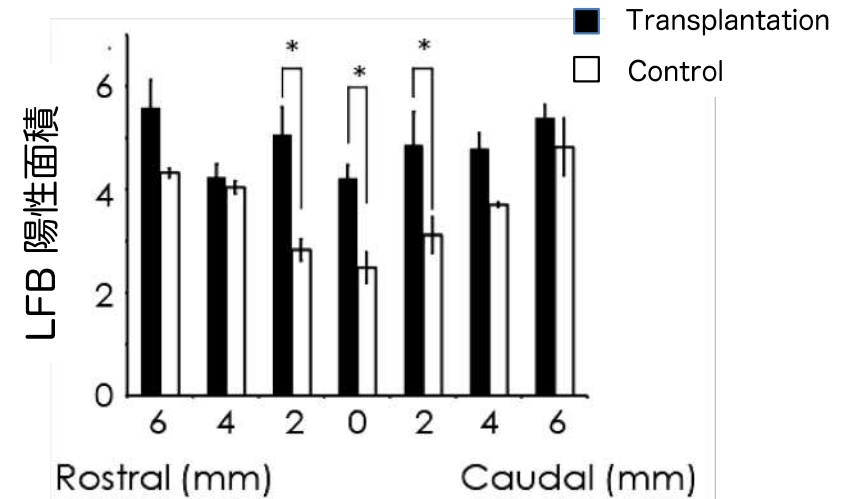
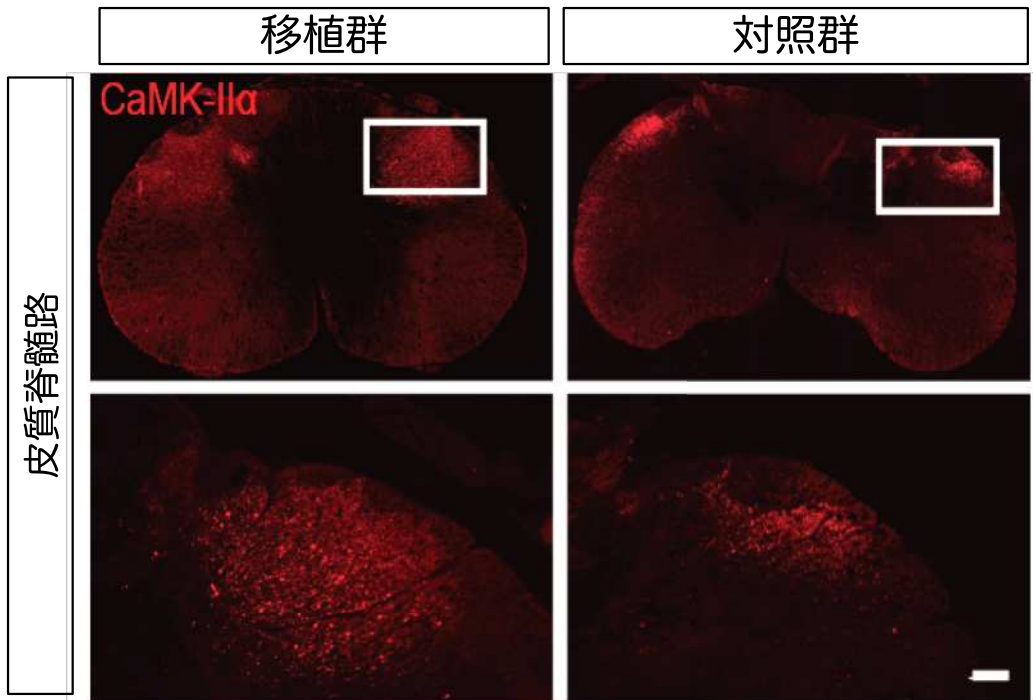
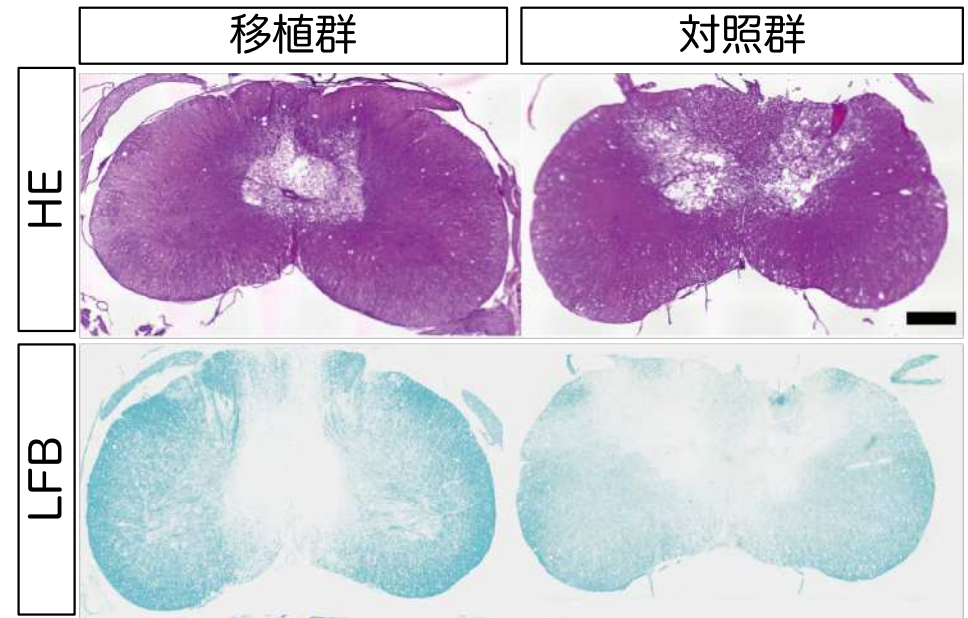
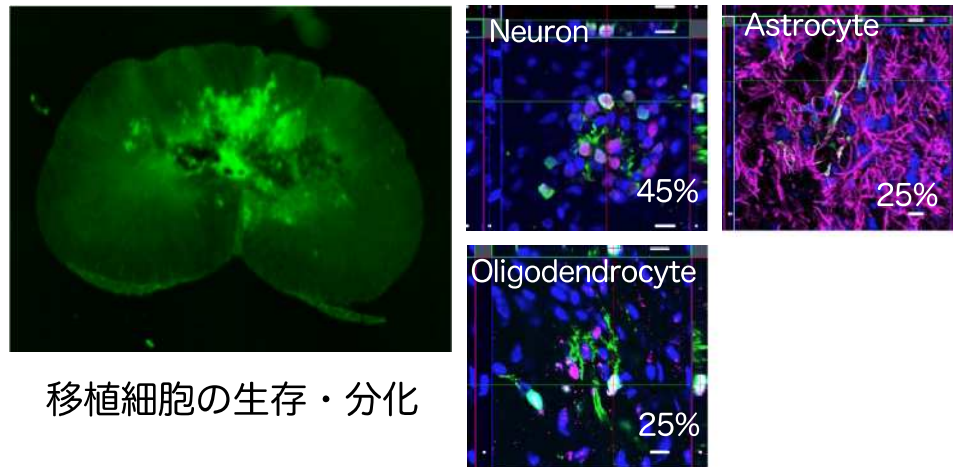
細胞治療単独では、
運動機能の改善なし

(Nishimura *et al.*, Mol Brain 2013 Jan 8;6:3)

慢性期治療に向けた併用療法の確立

- リハビリとの併用
- 軸索伸展阻害因子の克服

サル損傷脊髄に対するiPS-NSC移植



(Kobayashi *et al*, PLoS One 2012)

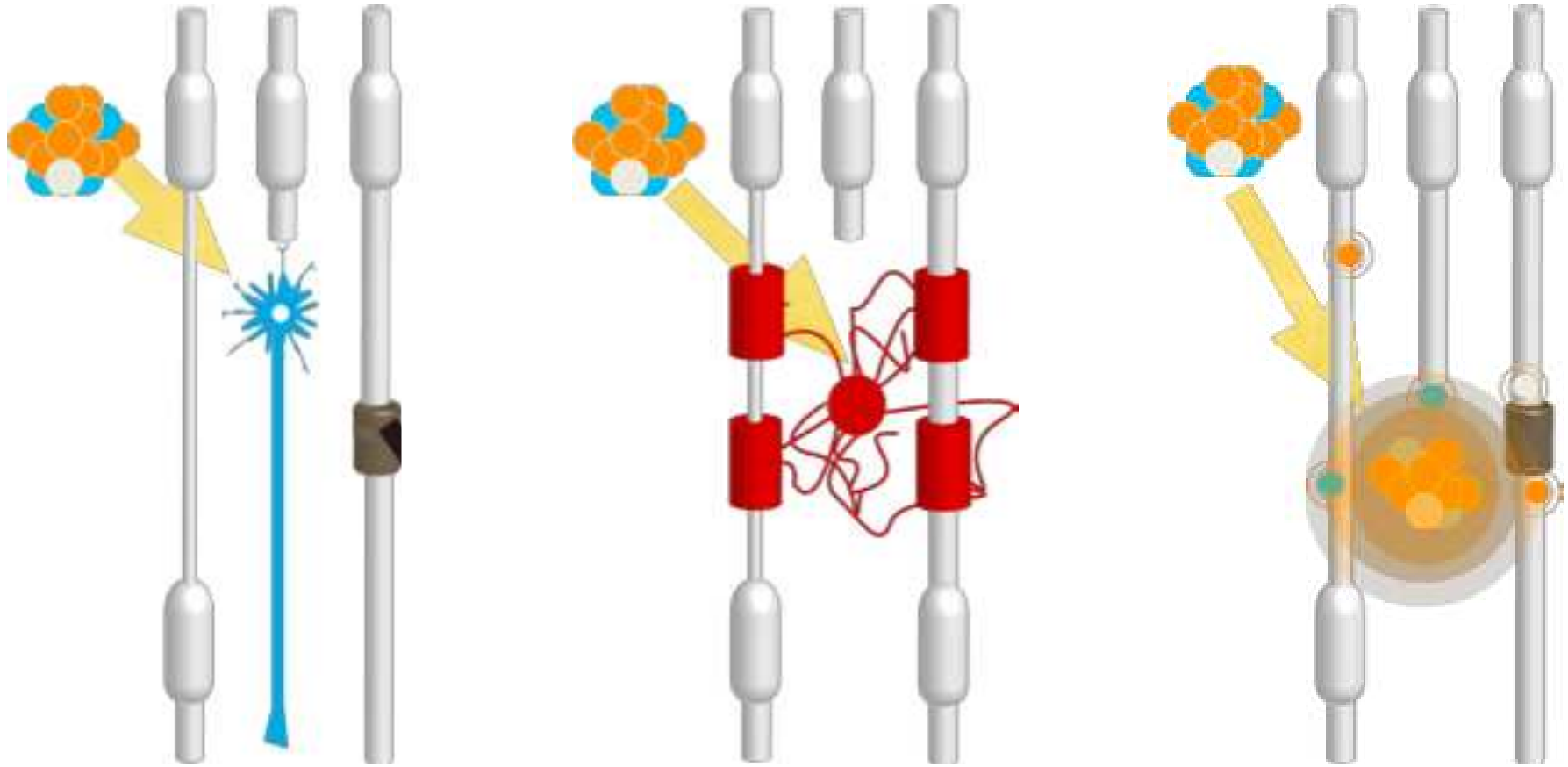
対照群 (損傷後12週)



移植群 (損傷後12週/移植後10週)



神経幹細胞移植による機能回復のメカニズム

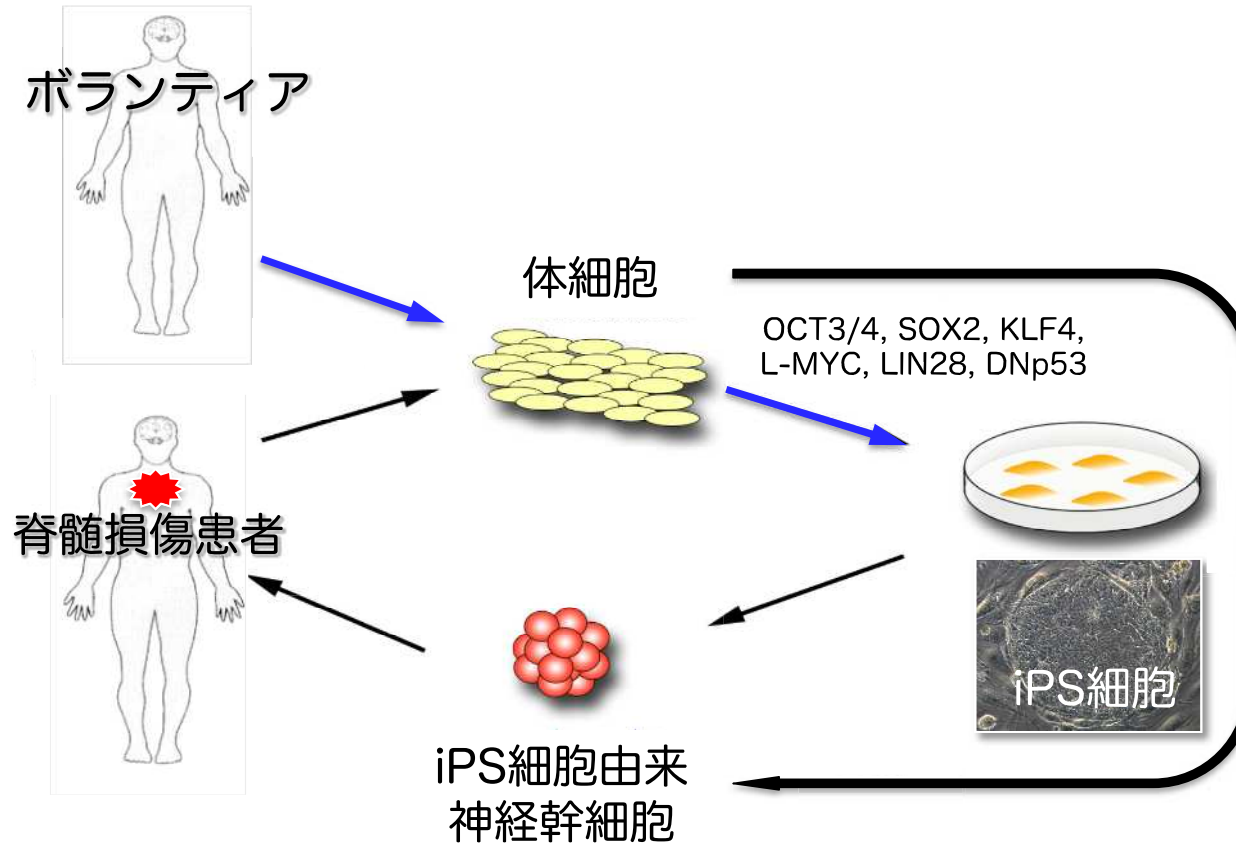


シナプスの形成による
神経回路の再構築

再髄鞘化

神経栄養因子

iPS細胞を用いた脊髄再生医療の実現に向けて



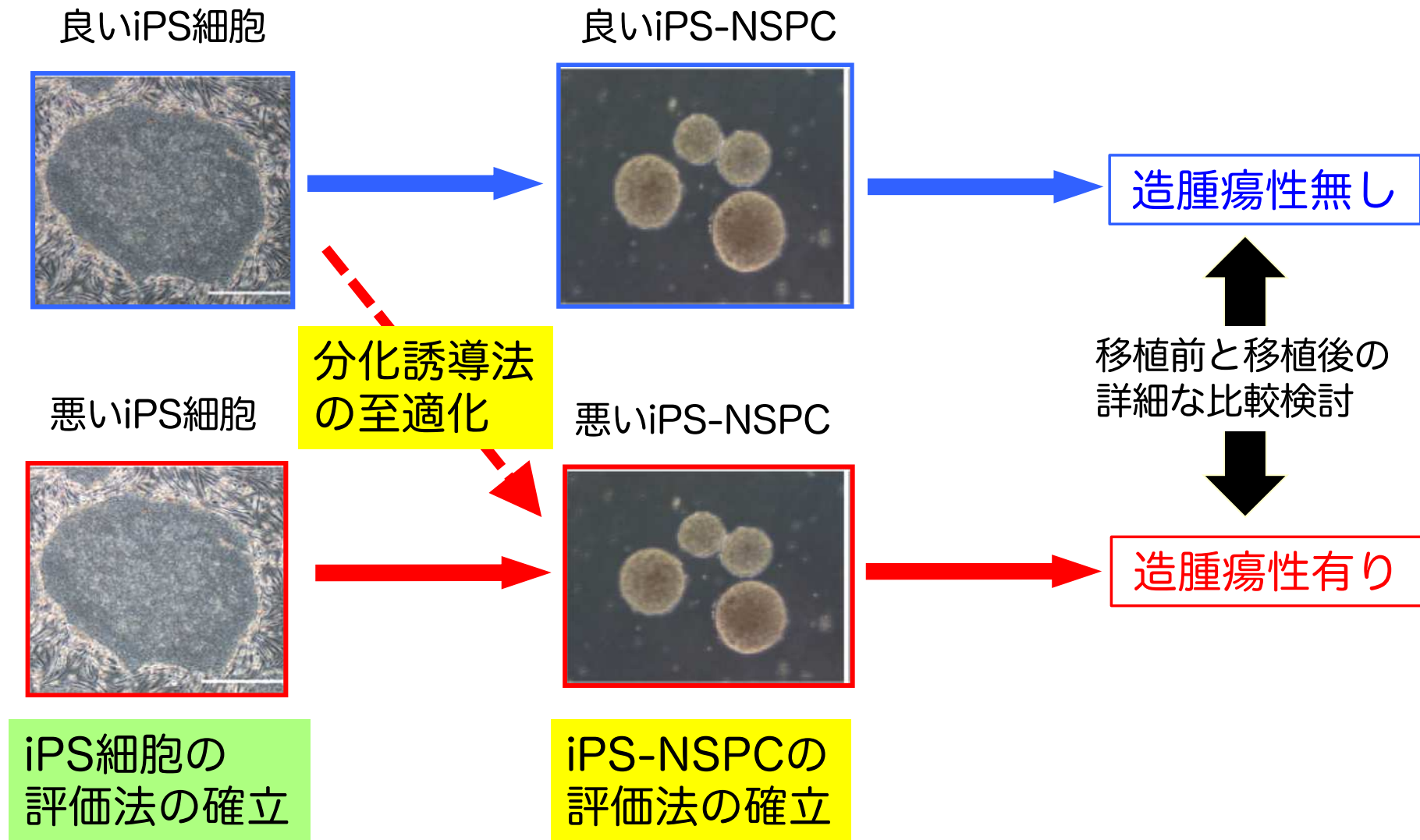
- iPS細胞の樹立に3ヶ月、さらに神経分化に3ヶ月、約半年の時間を要する
- 十分な安全性の検証と品質管理が困難
- 費用がかかる

- iPS細胞バンク(CiRA)**
- 臨床に使用するより安全なiPS細胞ストックの樹立

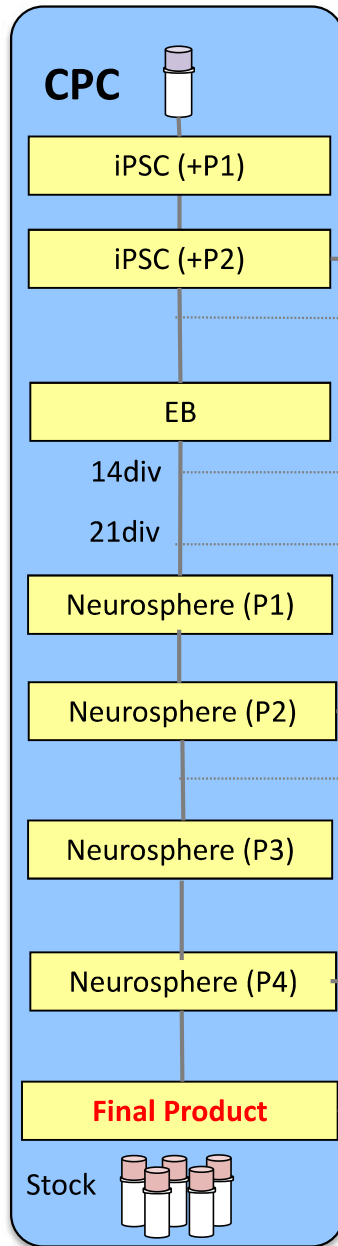
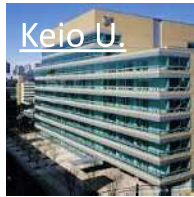
- 移植細胞による腫瘍形成

- ① 安全性の確立
- ② 臨床に使用するiPS細胞由来神経幹細胞の製造

安全性の確立（造腫瘍性を含む）



iPS細胞の分化誘導と評価項目



HLA homo-iPSC



亜急性期脊髄損傷に対する臨床研究に向けたロードマップ

- HLAホモ Integration-free iPSの樹立 (CiRA)

*in vitro*でのスクリーニング

- 神経幹細胞への分化誘導

*in vitro*でのスクリーニング

- Integration-free iPS-NSCの造腫瘍性の検討
- 脊髄損傷に対するintegration-free iPS-NSCの安全性・有効性の確立

特定認定再生医療等委員会・厚生科学審議会

臨床研究の開始

iPS細胞を用いた脊髄再生医療の臨床研究

iPS、再生医療「中核」へ

慶大の計画了承、秋にも移植

IPS細胞を使った再生医療の計画が、厚生労働省の承認を受け、秋にも移植される。慶応義塾大学（慶大）が、iPS細胞を用いた脊髄再生医療の研究を進めている。厚生労働省は、この研究の計画を承認し、秋にも移植される。これは、iPS細胞を用いた再生医療の重要な一歩である。

安定供給、企業と連携課題

再生医療の発展には、iPS細胞の安定供給と企業との連携が不可欠である。慶大は、企業と連携し、iPS細胞の生産と供給を確保する計画を立てている。

脊髄損傷回復に挑む

脊髄損傷は、神経細胞の死滅による神経回路の断絶が原因で、回復が難しい。iPS細胞を用いた再生医療は、神経細胞を再生させ、神経回路を再構築することで、脊髄損傷の回復を目指す。

国内に10万人超

脊髄損傷は、国内に10万人以上いると推定されている。この患者層をターゲットとした再生医療の研究は、社会的意義が大きい。

慢性期患者に応用期待

脊髄損傷にiPS慶大、臨床へ

慢性期患者への応用が期待される。iPS細胞を用いた脊髄再生医療の研究は、慢性期患者への応用が期待されている。これは、iPS細胞を用いた再生医療の重要な一歩である。

国内に10万人超

脊髄損傷は、国内に10万人以上いると推定されている。この患者層をターゲットとした再生医療の研究は、社会的意義が大きい。

慢性期患者への応用

慢性期患者への応用が期待される。iPS細胞を用いた再生医療の研究は、慢性期患者への応用が期待されている。これは、iPS細胞を用いた再生医療の重要な一歩である。

国内に10万人超

脊髄損傷は、国内に10万人以上いると推定されている。この患者層をターゲットとした再生医療の研究は、社会的意義が大きい。

iPS脊髄治療を了承

厚労省 慶大、秋にも実施へ

厚生労働省の承認を受け、慶大は、iPS細胞を用いた脊髄再生医療の研究を進めている。厚生労働省は、この研究の計画を承認し、秋にも実施される。これは、iPS細胞を用いた再生医療の重要な一歩である。

IPS細胞を使った脊髄治療の臨床研究

IPS細胞を用いた脊髄治療の臨床研究は、神経細胞の再生と神経回路の再構築を目指す。これは、iPS細胞を用いた再生医療の重要な一歩である。

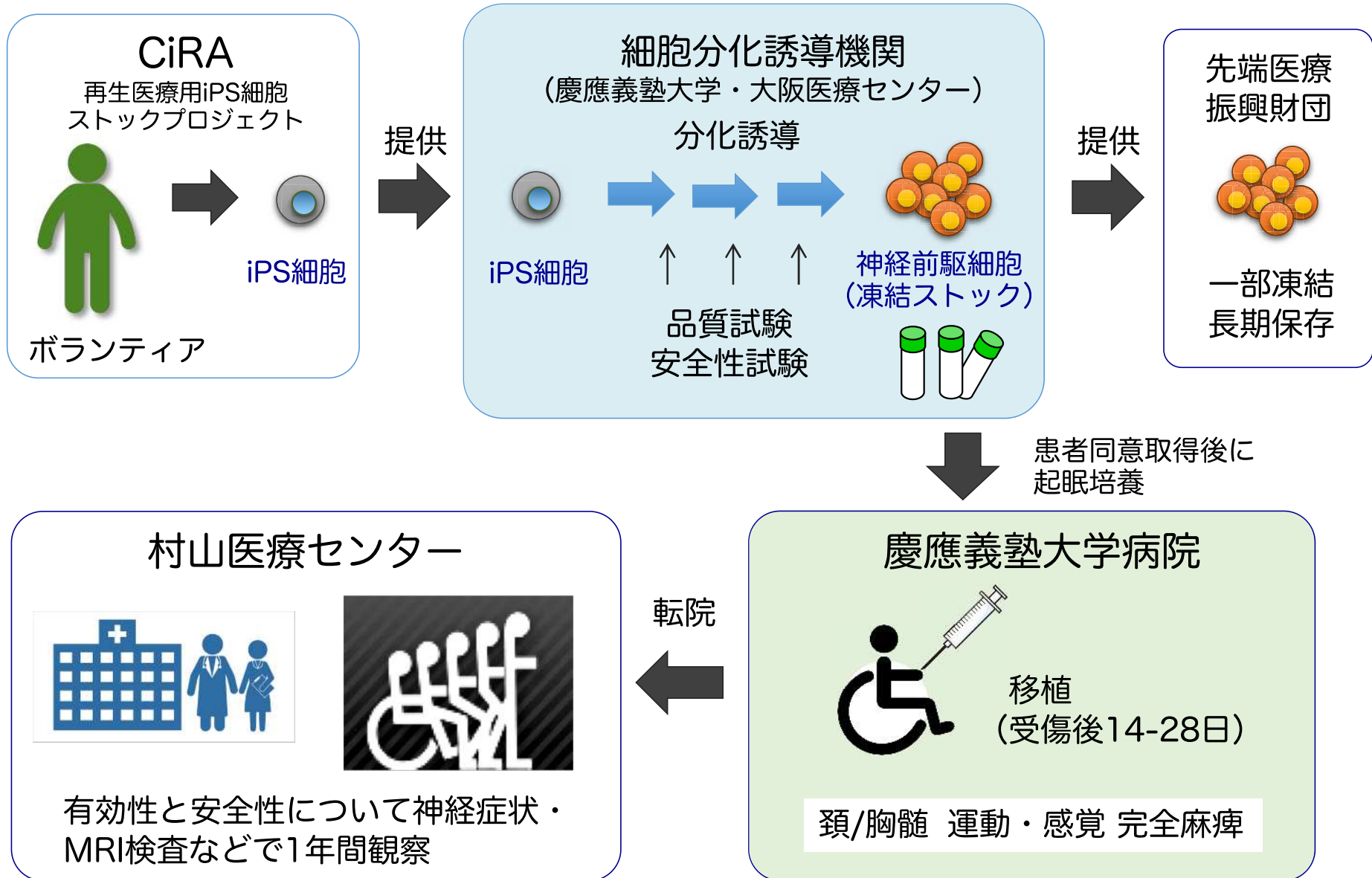
慢性期患者への応用

慢性期患者への応用が期待される。iPS細胞を用いた再生医療の研究は、慢性期患者への応用が期待されている。これは、iPS細胞を用いた再生医療の重要な一歩である。

平成31年2月18日厚生科学審議会での承認

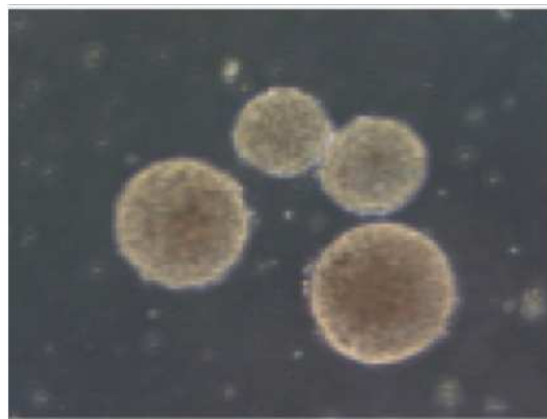
(日本経済新聞、朝日新聞、読売新聞 2019/2/19)

亜急性期脊髄損傷に対する再生医療



脊髄損傷の再生医療を目指して

iPS細胞由来神経幹細胞



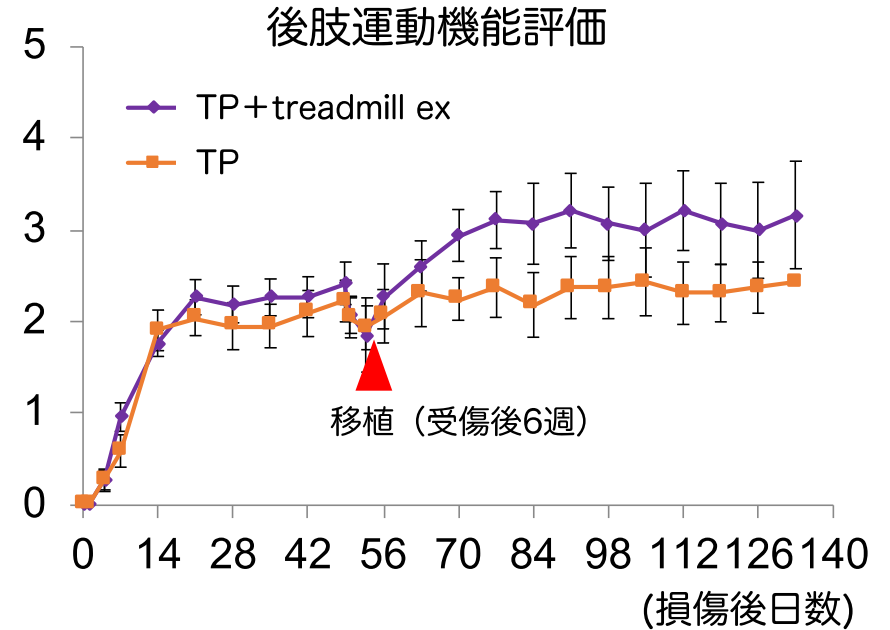
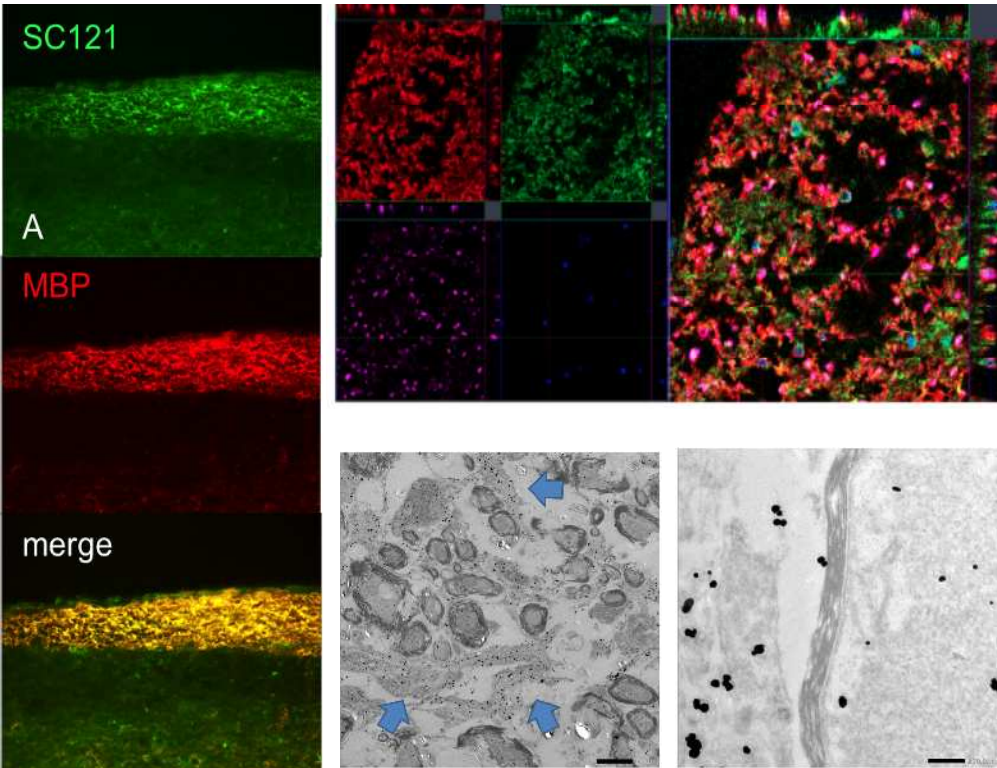
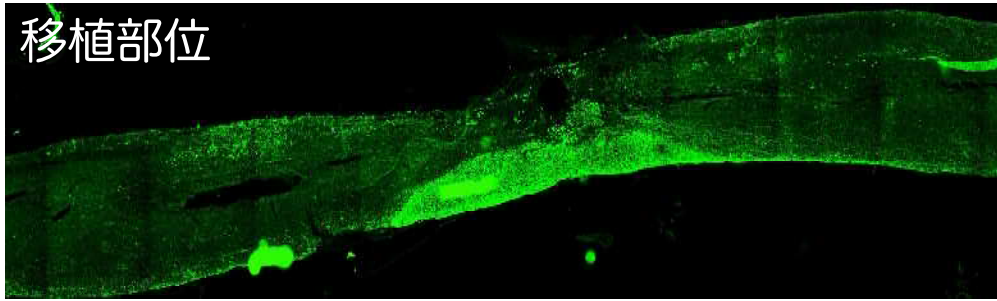
慢性期完全脊髄損傷に
対する臨床研究

慢性期不全脊髄損傷に
対する臨床研究

亜急性期完全脊髄損傷に
対する臨床研究



慢性期不完全脊髄損傷に対する前臨床研究



(Tashiro *et al*, Scientific Report 2016)

慢性期脊髄損傷に対するHAL[®]の有効性の検討

慶應義塾大学病院



慶應義塾大 殿町キャンパス



臨床研究

実施施設：慶應義塾大学病院、川崎殿町リサーチゲート2A棟

対象：脊髄不全損傷（受傷後半年以上）

脊髄腫瘍（手術後半年以上）

重篤な歩行障害を有し、機能回復がプラトーに達した患者

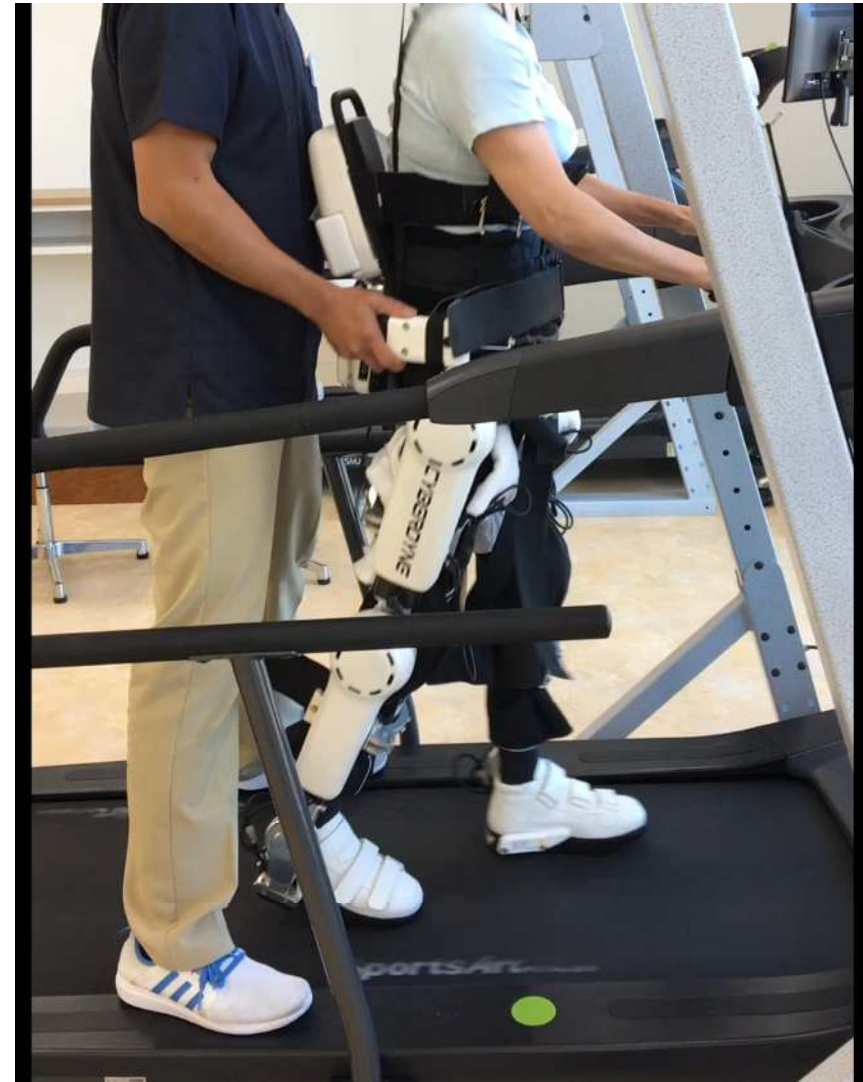
方法：HAL[®]を用いたニューロリハビリ1～3ヶ月（20～60回）

iPS細胞による移植治療とHALの融合に向けた基盤形成

64歳, 女性 胸髄損傷 受傷後1年6ヶ月

2回目

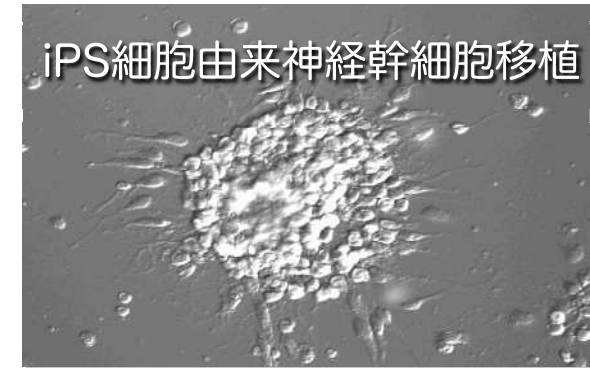
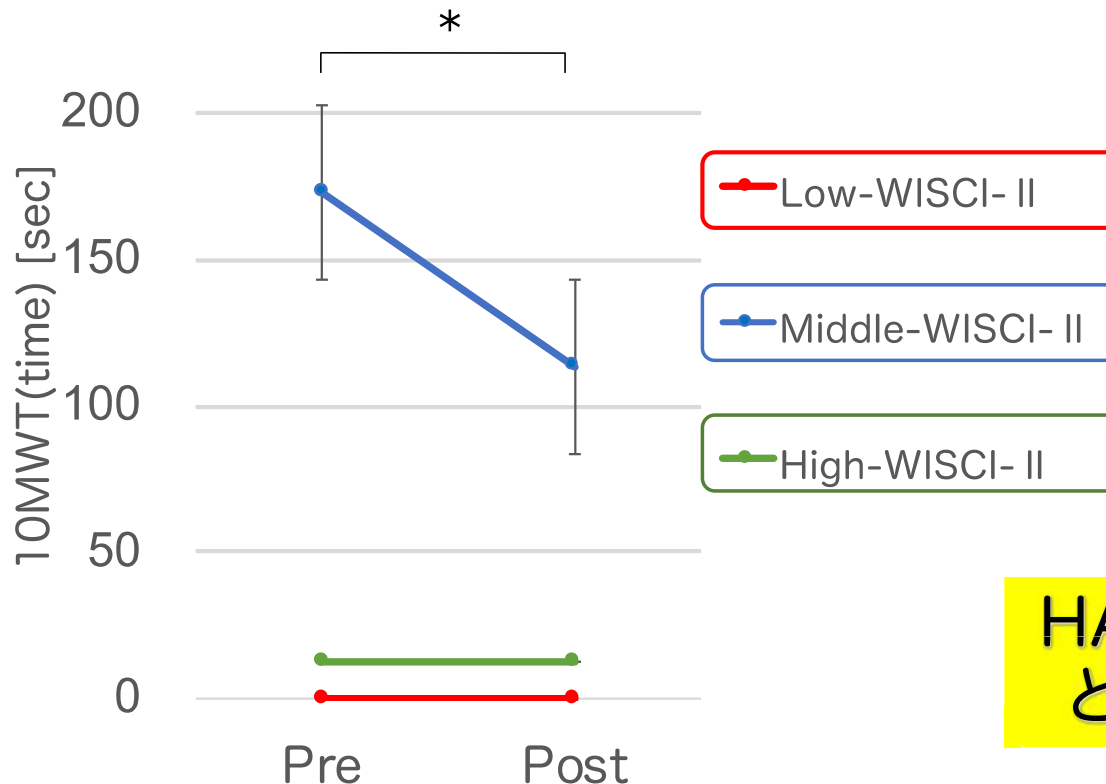
60回終了時



慢性期脊髄損傷に対するHALの有効性評価

歩行能力・バランス機能の改善傾向

- 歩行最大速度 ↑
- 座位バランス ↑



HAL 単独で機能改善は得られない

HAL で機能改善が得られる

HAL で機能改善は得られない

HALとiPS細胞移植治療の融合
と国際展開に向けた基盤形成

脊髄再生への挑戦

細胞治療

- 嗅粘膜細胞
- 間葉系幹細胞
- iPS細胞由来神経幹細胞

栄養因子
(肝細胞増殖因子)

?

スカフォールド

G-CSF

軸索伸展阻害因子
の克服

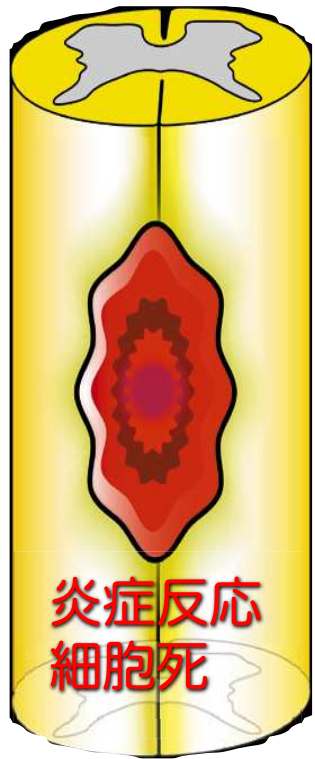
- Semaphorin3A阻害剤
- C-ABC
- LOTUS

リハビリ

画像評価

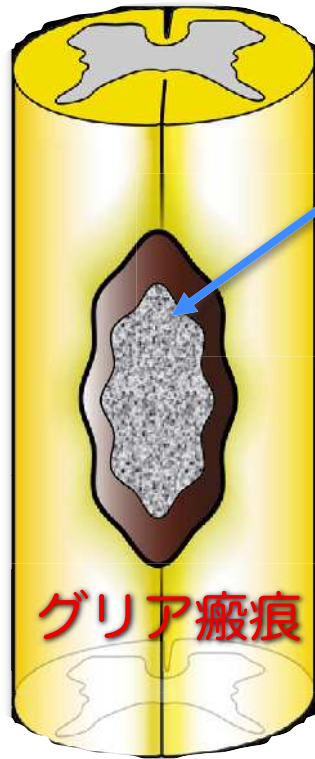
脊髄損傷の再生医療の実現に向けた戦略

急性期

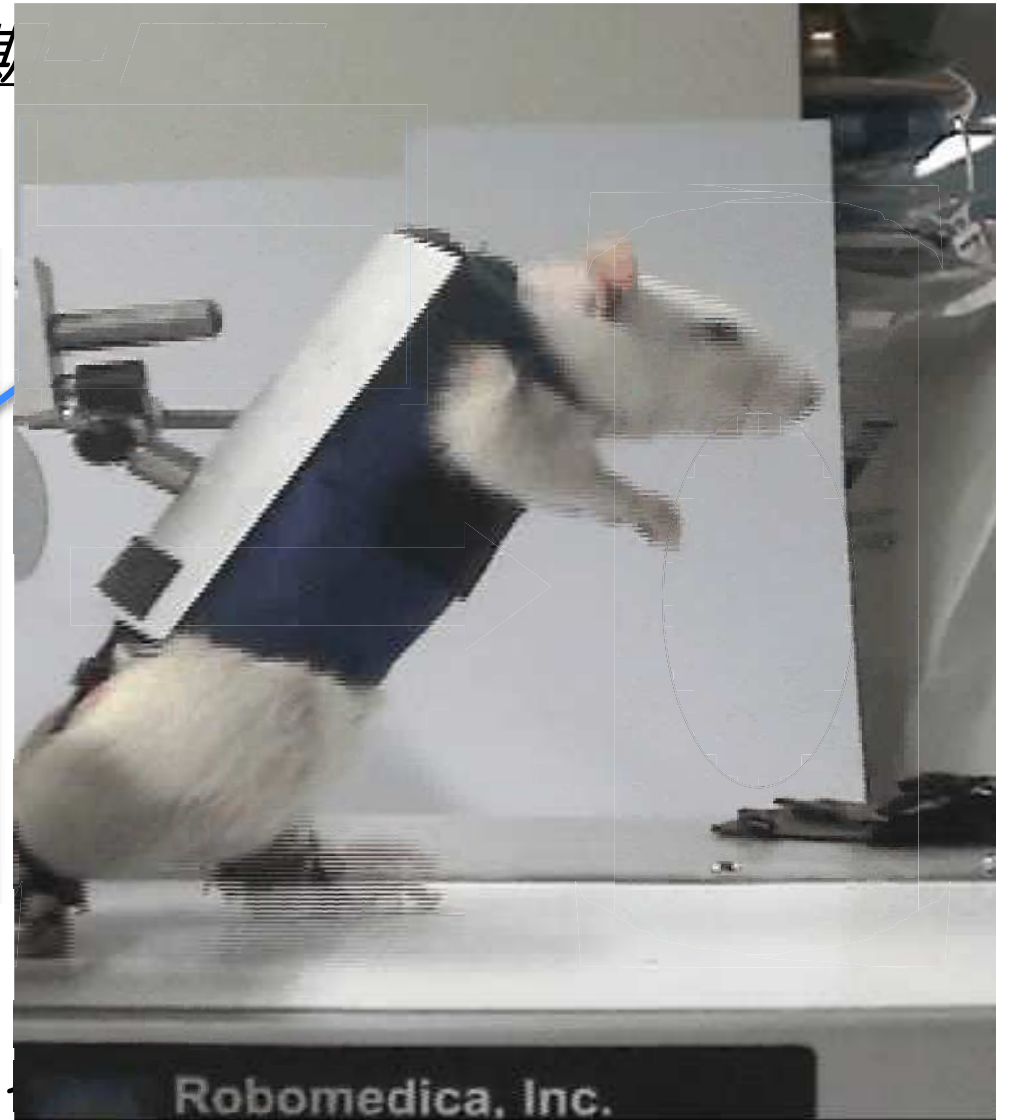


肝細胞増殖因子
(治験終了)

亜急性期



セマフォ
コンドロ



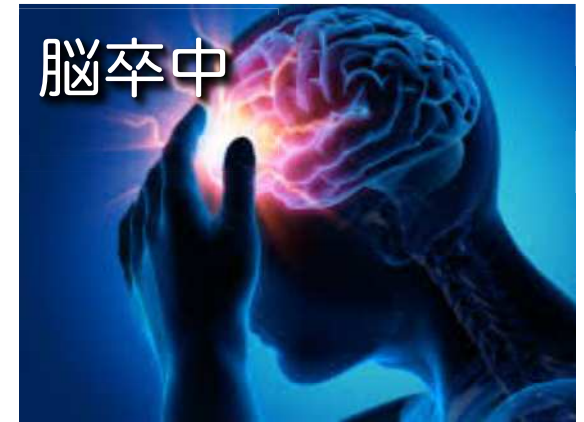
中枢神経の再生医療を日本から世界へ

脊髄損傷に対する再生医療の実現



従来の治療法では治せなかった
他疾患への適応拡大

- 脳卒中
- 神経変性疾患
パーキンソン病、痴呆症など



65機関が進出決定(平成30年8月15日時点)

羽田空港跡地 第1ゾーン (約16.5ha)
 ・土地区画整理事業(UR)【道路・公園・駅前広場】
 ・第一期事業(約5.9ha)
 事業主体:羽田みらい開発株式会社(出資企業9社)
 延床面積:約125,400㎡
 主要用途:研究開発施設(ラボ・大規模オフィス)、先端医療研究センター、会議場、イベントホール、日本文化体験施設、飲食施設、研究・研修滞在施設、水素ステーション等
 設計施工者:匠島建設、大和ハウス工業

羽田空港跡地 第2ゾーン (約4.3ha)
 <H32年6月までに開業予定>
 羽田空港エアポート都市開発(株)(住友不動産等)
 宿泊施設(約1,700室)、バンケットルーム(600名)
 飲食・物販等商業施設、バスターミナル等

国家医療戦略特区

慶應殿町キャンパス



川崎生命科学・環境研究センター
 H25年3月運営開始(0.7ha)

富士フィルムRFファーマ
 川崎PETラボ
 H26年6月運営開始(0.3ha)

ソノ医療イノベーションセンター
 H27年4月運営開始(0.8ha)

実験動物中央研究所
 H23年7月運営開始(0.6ha)

CYBERDYNE
 H26年6月進出決定(1.0ha)

ジョンソン・エンド・ジョンソン
 インスティテュート
 H25年10月進出決定(1.0ha)

川崎キングスカイトフロント東急
 REBホテル
 平成30年6月運営開始
 (客室数:186室)

連絡道路
 7020を日理した抜粋建設
 (H29年9月30日既設)

日本アイトープ協会
 川崎技術開発センター
 H29年5月運営開始(1.0ha)

ライフイノベーションセンター
 H29年4月運営開始(0.8ha)

RGB2 平成29年8月竣工
 《運営開始》
 ・慶應義塾大学
 飯町タウンキャンパス
 ・東京工業大学
 ・中分子(TI)創薬研究拠点、
 ・川崎市キングスカイトフロント
 マネジメントセンター
 《入居予定》
 ・湘南川島ヘルスイノベーション
 シンククル(仮称)

クイートメディック
 研究開発センター
 H28年6月運営開始(0.8ha)

国立医薬品食品衛生研究所
 H30年3月運営開始(2.7ha)

JSR
 H29年1月進出決定(0.3ha)

川澄化学工業
 H29年1月進出決定(0.4ha)

全日本空輸株式会社
 澁町ビジネスセンター(3.0ha)
 >リーディング棟 H25年事業開始
 >管理棟 H25年事業開始
 ※オフィス棟建設予定あり

メトロエック
 イノベーションセンター
 H29年9月運営開始

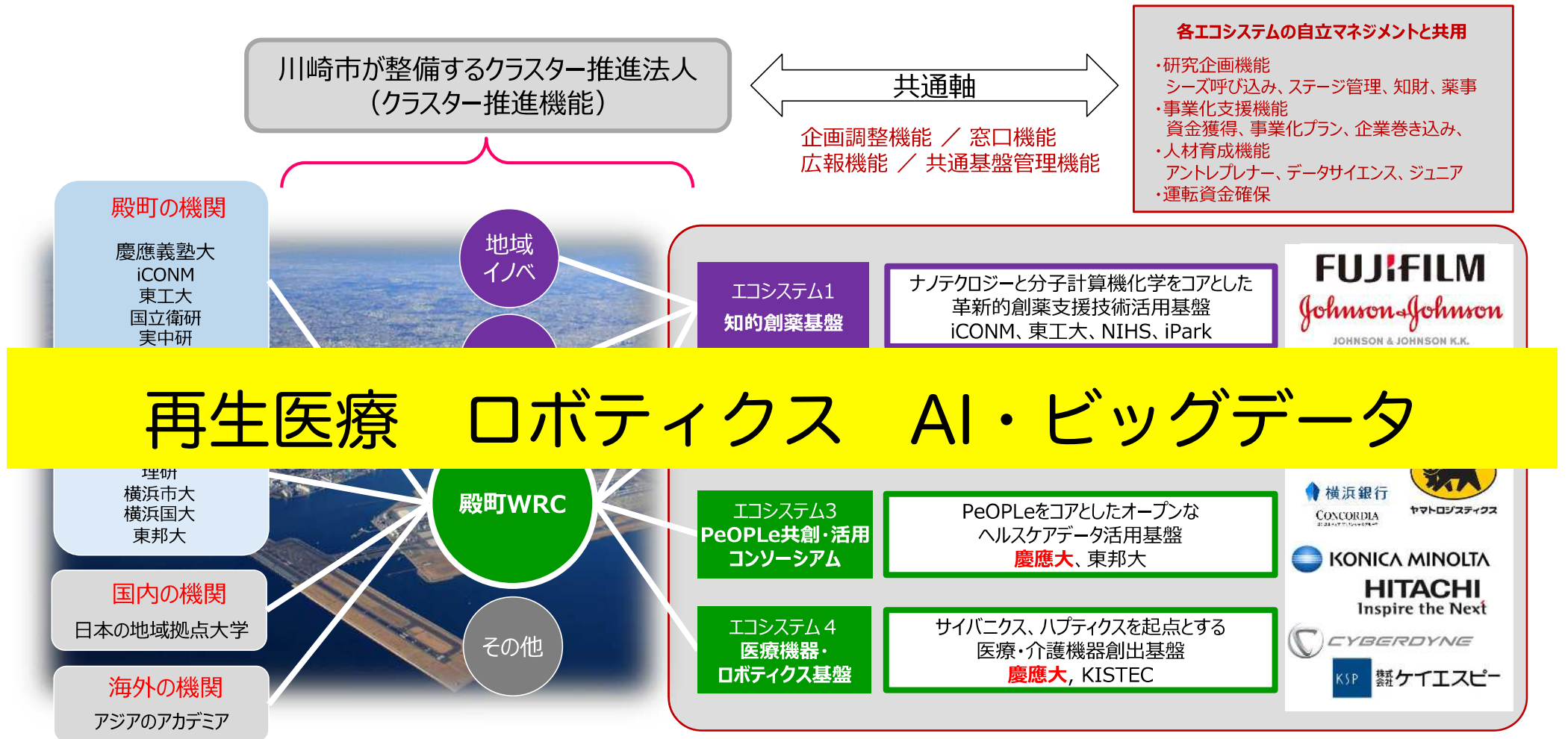
RGB1 平成30年2月竣工
 《運営開始》
 ・コンビニ
 《入居予定》
 ・ラボ
 ・郵便局

大和ハウス工業(4.6ha)
 ・研究開発機能・交流、生活利便・リフレッシュ機能

(株)ヨドバシカメラ
 アップグレードセンター(14.9ha)
 H17年事業開始
 ※H20年2月増設

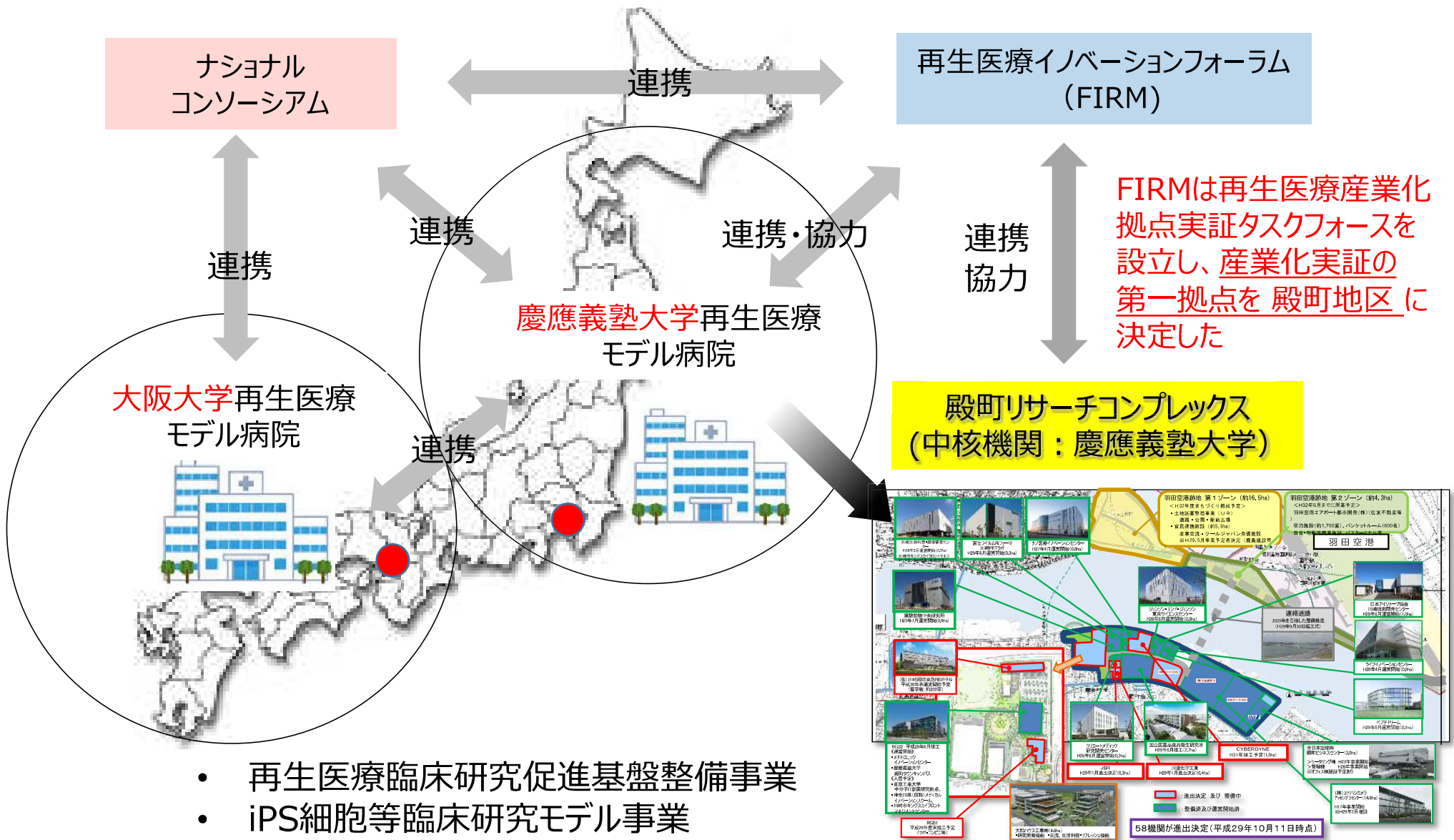
■ 進出決定
 ■ 整備済及び運営開始済

リサーチコンプレックス事業



近未来医療・ヘルスケアを創出するグローバル拠点

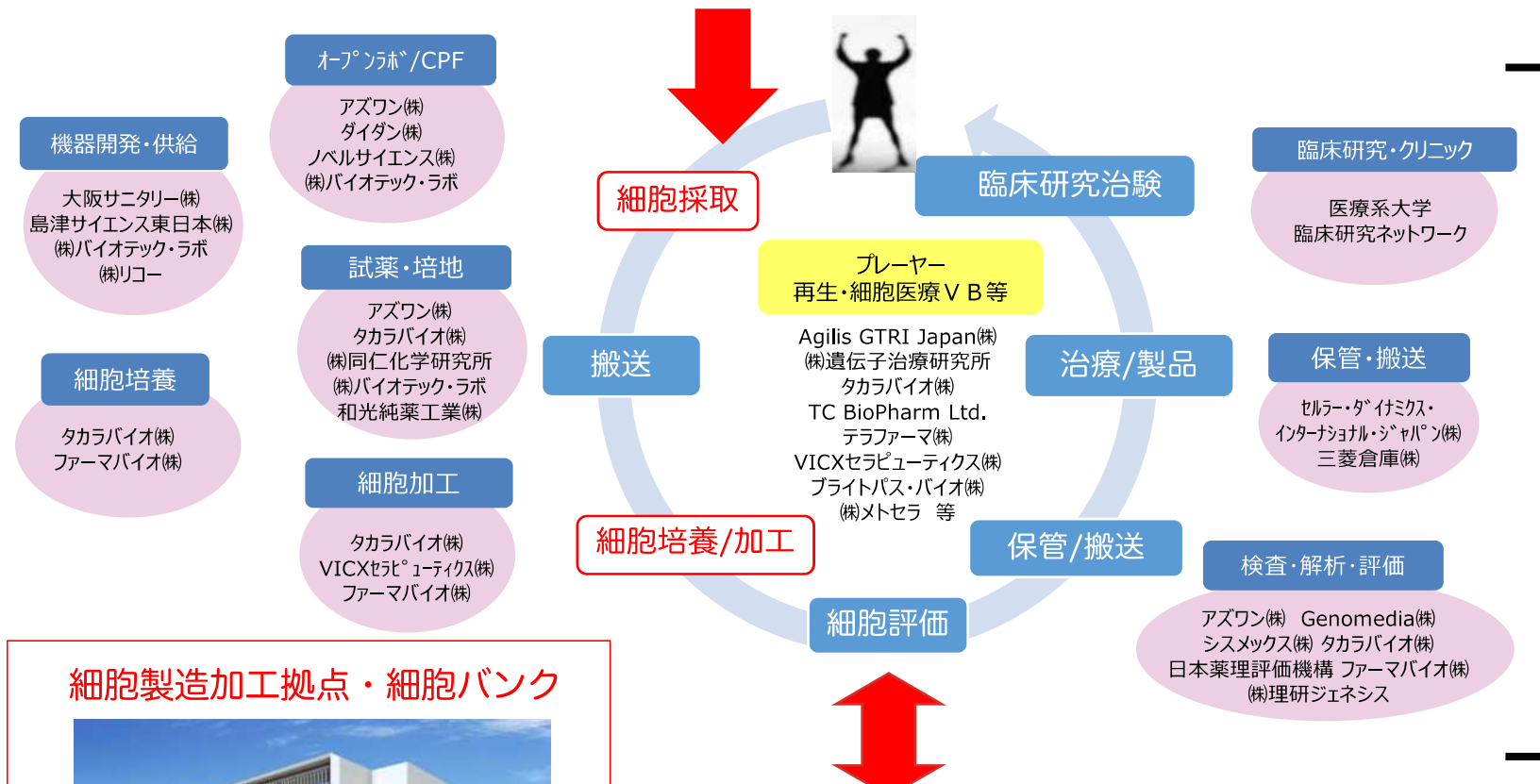
【再生医療】 殿町を再生医療のハブとして構築



モデル病院が起点となる再生細胞医療バリューチェーンの構築

アカデミア等が開発したシーズを
ブラッシュアップする仕組み

- モデル病院で支援した有望なシーズ
- モデル病院からの再生医療製品原材料の安定供給



平成30年7月末94社(事務局(株)ケイエスピー)
かながわ再生・細胞医療産業化ネットワーク

細胞製造加工拠点・細胞バンク



ライフラインセンター

研究用/商用の細胞のストック/製造加工

非臨床
実験動物中央研究所

公的評価機能
国衛研、理研、KISTEC 等

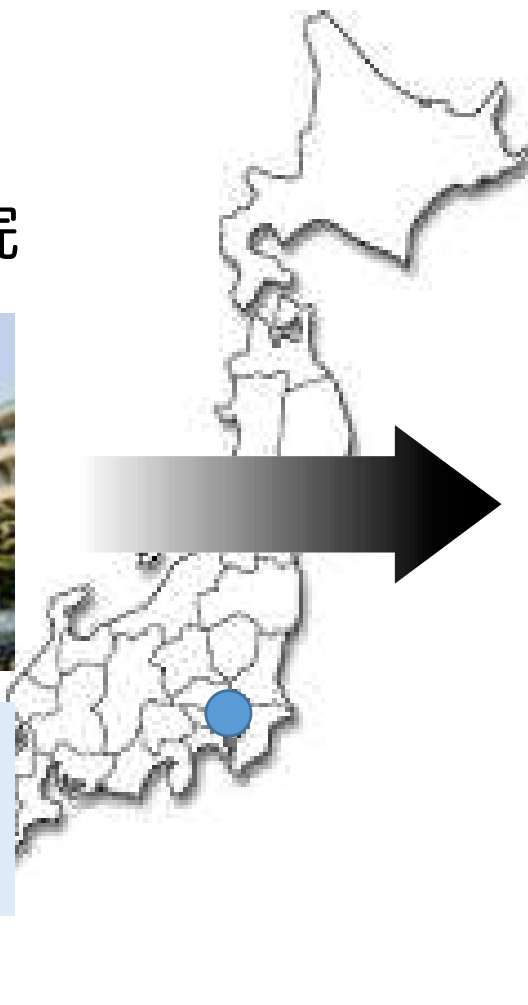
臨床レベルの細胞を安定的に
生産するための仕組み

再生医療用細胞製造加工拠点・細胞バンクの構築

慶應義塾大学
再生医療モデル病院



- ICが取れている細胞採取・細胞培養
- 臨床研究・治験も可能



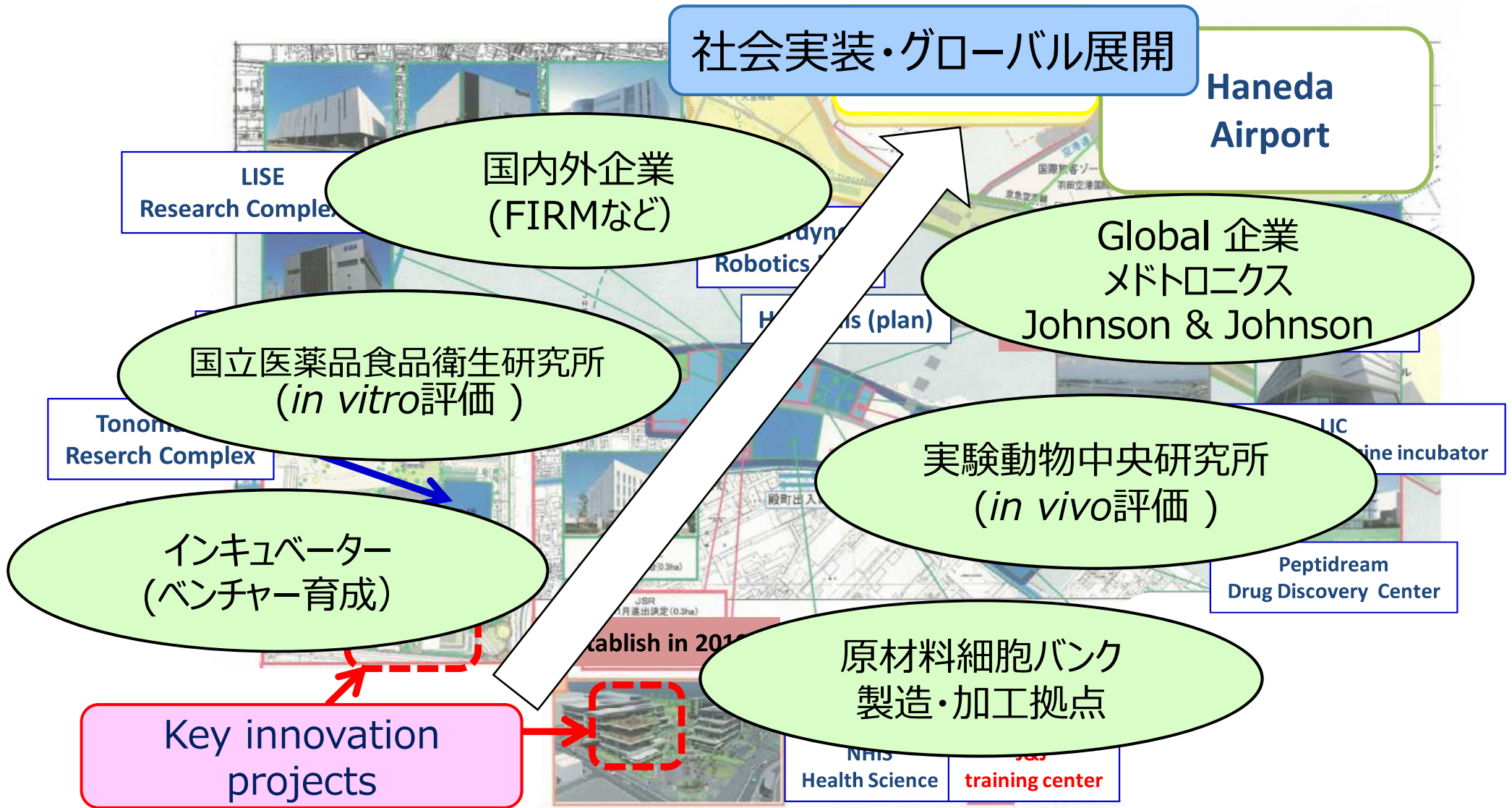
細胞製造加工拠点・
細胞バンク



- 行政による整備
- 研究用/商用の細胞のストック/製造加工

モデル病院が中心となって自治体と連携した拠点づくり

殿町リサーチコンプレックス事業の今後の展開



人生100年時代の健康長寿を支える スマート社会の創成



ご静聴有難うございました