中枢神経疾患に対する再生医療・細胞治療の現状と今後の展望

川堀 真人¹⁾²⁾, 七戸 秀夫²⁾³⁾, 黒田 敏⁴⁾, 寶金 清博²⁾

1) 北海道大学病院脳神経外科, 2) 同 神経細胞治療研究部門, 3) 同 臨床研究開発センター, 4) 富山大学脳神経外科

Cell Therapy against CNS Diseases : Current Status and Future Perspectives

Masahito Kawabori, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Hideo Shichinohe, M.D., Ph.D.²⁾³⁾, Satoshi Kuroda, M.D., Ph.D.⁴⁾, and Kiyohiro Houkin, M.D., Ph.D.²⁾

1) Department of Neurosurgery, Hokkaido University Hospital, 2) Neurological Cell Therapy, Hokkaido University Hospital, 3) Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical Innovation Center, 4) Department of Neurosurgery, Toyama University

Cell therapy for central nervous system (CNS) diseases including stroke, traumatic brain injury, spinal cord injury, and Parkinson's disease are now shifting from "basic research" to "clinical trials and approved therapies". The results obtained from the clinical research promise to alleviate CNS damage which have long been considered as unrecoverable. Autologous bone marrow derived mesenchymal stem cell product "Stemirac" was approved for insurance-covered therapy against acute spinal cord injury under the new Japanese regulation, and many more clinical trials focused especially on ischemic stroke are currently executed in Japan. However, there persist several unsolved issues including ideal cell types, transplantation routes, transplantation timing, and types of disease, which need to be clarified to maximize the effect of cell therapy. Hence, it is important for neurosurgeons to understand the current status of stem cell therapy as a treatment for patients suffering from CNS diseases.

(Received July 26, 2019 ; accepted August 9, 2019)

Key words : cell therapy, regenerative medicine, stem cell, CNS disease

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 29 : 777-783, 2020

はじめに

脳梗塞・頭部外傷・脊髄損傷・パーキンソン病など中枢神経疾患に対する細胞治療・再生医療が、「基礎研究」の段階から、臨床応用に向けた「治験」および一部は承認を得た「先進医療・保険診療」の段階に入ってきている。これらの成績は既存治療では成し得なかった障害を受けた中枢神経を回復させる治療法として十分期待できるものである。本稿では、今後脳神経外科領域において

重要な臨床領域となる可能性をもつ細胞治療・再生医療について、基礎研究から得られた細胞治療の効果のメカニズム、終了あるいは進行中の臨床試験の概要、そして今後の課題について報告する。

幹細胞の種類

幹細胞の定義は、本邦においては厚生労働省より「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の中で「自己

連絡先: 川堀真人, 〒060-8638 札幌市北区北15条西7 北海道大学病院脳神経外科・神経細胞治療研究部門

Address reprint requests to: Masahito Kawabori, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Hokkaido University Hospital, North-15 West-7, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060-8638, Japan

複製能（自分と同じ能力をもった細胞を複製する能力）と多分化能（異なる系列の細胞に分化する能力）をもった細胞」とされている。現在多くの基礎および臨床研究が進められている細胞種として、胚性幹細胞（ES細胞）³⁾、人工多能性幹細胞（iPS細胞）²⁶⁾、体性幹細胞¹⁶⁾（間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell: MSC）、神経幹細胞など）などが挙げられるが、特に臨床応用が進んでいるのが骨髄由来の間葉系幹細胞（bone marrow stem cell: BMSC）である。

各幹細胞の臨床応用に向けての利点・欠点

① ES細胞

ES細胞は動物の発生初期段階である胚胎盤期の胚の一部に属する内細胞塊より作られ、理論上すべての組織に分化する万能性を有し、培養下でも比較的容易に心筋細胞、神経細胞、血管内皮細胞、色素細胞、血液細胞などに分化させることができる。遺伝子操作も比較的容易であることから、特定の遺伝子を意図的に破壊したノックアウトマウスの作成など基礎医学研究でも広く用いられてきた。しかし、受精卵を材料としたヒトES細胞の樹立には生命の萌芽を破壊するとの主張があり、ヒトになり得る受精卵を破壊することに対する倫理・宗教的懸念が存在する。またES細胞より作り出された臓器を患者に移植する際にも、腫瘍組織適合抗原（major histocompatibility complex: MHC）が患者とES細胞の材料となった受精卵とで異なることが大半であるため移植後一定期間の免疫抑制剤投与および将来的な移植細胞の免疫拒絶が生じる可能性が考えられており、これもクリアすべき課題として残っている⁸⁾。

② iPS細胞

iPS細胞はYamanakaらが2006年に報告した方法で、ES細胞の問題点であった倫理的問題および免疫拒絶をクリアできる方法の1つとして本邦を中心に精力的に研究・開発が進められている。iPS細胞は体細胞（すでに分化した皮膚、粘膜細胞など）に特定の遺伝子（Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4）を導入（リプログラミング）することで、再び万能性を有するES細胞に類似した細胞が作成される。これにより患者本人から採取した体細胞から万能性を有する幹細胞を作り出すことが可能となり、その幹細胞を用いて障害された臓器の再生を目指す再生医療のみならず、疾患をもつ患者から採取したiPS細胞を用いて病態解明や創薬につながる可能性が考慮されている。一方、腫瘍化の問題が課題として挙げられる。が

んの原因となり得る遺伝子であるc-Mycを導入することや、遺伝子の導入にレトロウイルスを染色体へ挿入することによる内在性発がん遺伝子の活性化などが原因の1つと考えられており¹⁵⁾、遺伝子操作を行ったことによる長期的な変化についても未解決の問題である。また細胞培養に多額のコスト・労力・時間がかかることも今後、産業化の際にクリアすべき課題となっている。

③ 間葉系幹細胞

間葉系幹細胞は中胚葉性組織（間葉）に由来する体性幹細胞であり、間葉系に属する細胞（骨、血管、筋肉、軟骨）への分化能をもつが、近年の研究で、中胚葉由来ではない神経系細胞（外胚葉）⁴⁾¹²⁾、肝臓（内胚葉）¹⁸⁾などにも分化可能なことが証明されている。一般的に間葉系幹細胞は骨髄、脂肪組織、臍帯組織、歯髄などから取得されプラスチックフラスコ底面に接着能を有する線維芽細胞様の細胞と考えられている（国際細胞治療学会はさらに以下を追加：細胞表面マーカーのCD105, 73, 90が陽性、CD45, 34, 14, 11b, 79α, 19, HLA-DRが陰性）。間葉系幹細胞の中でも臨床応用が最も盛んなBMSCは骨髄液から単離された骨髄単核球（bone marrow mononuclear cell: BMMNC）に含まれ、これを培養し増殖させて使用することが多い。一方、培養を要さないBMMNC自体を移植に用いる場合もあり、この場合含まれる幹細胞数は少なくなるデメリットがあるが、超早期の投与および培養にかかるコスト削減が可能となるメリットが存在する²⁵⁾。これら間葉系幹細胞のメリットとして採取・培養法が確立されており、患者本人から取得した場合には免疫拒絶の問題や倫理的問題が生じないことが最大の特徴として挙げられる。一方他家細胞であっても、骨髄幹細胞は免疫原性が弱く強い免疫拒絶反応が生じないことから頭蓋内に投与される場合でも免疫抑制剤なしで投与されることもある⁵⁾²³⁾。その細胞性免疫抑制作用を利用し造血幹細胞移植後に発症する急性移植片対宿主病〔急性graft versus host disease (GVHD)〕に対して他家骨髄由来間葉系幹細胞（テムセル[®], JCR Pharmaceuticals）が本邦において承認販売されている。これらの臨床上の利点から現在脳梗塞に対する幹細胞移植治療においてはMSCの治験が大多数を占めている。ただBMSCの課題として、その分化の程度が限定されており、ES細胞やiPS細胞のようにあらゆる細胞に分化できる万能性を有しているとはいいがたいという問題点が存在する。

Fig. 1 Effect of stem cell therapy on CNS diseases

幹細胞の作用機序

中枢神経疾患モデルに対する幹細胞投与による機能改善が多く報告されるようになり、その機序も徐々に明らかとなってきている。以後は臨床応用が進んでいるBMSCを中心に報告する。投与した幹細胞が脳内で機能改善を果たすためには、投与された部位において生着（生存）することが必須条件となるが、1998年にAziziら¹⁾によって、脳内に投与されたBMSCが生着することが報告され、以後BMSCを用いた脳梗塞への応用が大きく発展することになった。BMSCは脳内で障害された部位へ遊走²⁰⁾、そして局所で細胞増殖²⁸⁾を行いながら、さまざまな機序で神経機能を改善することが報告されている。その作用は大きく2つに分けられ、1つは分化（differentiation）による直接効果であり、もう1つは保護効果（nursing effect）による間接効果である（Fig. 1）。

① 分化

投与されたBMSCの一部が形態学的に神経細胞（neuronやglial cell）や血管細胞〔血管内皮細胞（endothelial cell）や血管平滑筋細胞（smooth muscle cell）〕に近い形に変化し、細胞特有のタンパク質・遺伝子発現を有するようになることが報告されている¹⁾⁹⁾¹³⁾¹⁷⁾²⁷⁾。これらの分化には脳内周辺環境〔epidermal growth factor（EGF）やグルタミン酸刺激〕が関与していると考えられている。

神経細胞に分化したBMSCが脳内でネットワークを再構築していることも示されているが²⁾¹⁴⁾、ネットワークは脆弱であり、完全に失われた環境を元どおりに復元し得るかどうかについては懐疑的な意見も存在する。

② 保護効果

投与されたBMSCから分泌される種々の神経保護因子および神経栄養因子〔nerve growth factor（NGF）、hepatocyte growth factor（HGF）、brain-derived neurotrophic factor（BDNF）〕が脳内のダメージを受けた神経細胞などに保護的に働きかけていることがわかってきている²⁹⁾。これらの効果は大きくダメージ軽減と回復促進の2つに分類することができる。ダメージ軽減には損傷部位局所において分泌された栄養因子が損傷細胞に保護的に作用したり、局所の炎症を制御することが知られており、細胞が全身投与された際には過剰な免疫を抑える働きが指摘されている。また一方、回復促進は損傷細胞の食食亢進や血管新生・神経幹細胞の増殖促進など脳内の復興支援を行っていると考えられる⁶⁾¹¹⁾²¹⁾。ただし、細胞を用いず栄養因子のみを投与した場合には有効な回復が得られなかったとの報告もあり、細胞から分泌される因子に関しては、近年研究が進むmiRNAやエクソソームなど未知のファクターが存在するものと思われる。

Table 1 Ongoing and finished clinical trials in Japan

	Intra-venous transplantation	Intra-cortical transplantation
Autologous cells	INVEST-CI trial (Sapporo Med. U.) * Mononuclear cell (NCVC) *	RAINBOW study (Hokkaido U.) *
Allogenic cells	Treasure study (Athersys/Healios) † CL2020 (LSII) * JTR-161 (Teijin/JCR) †	SB623 (SanBio) ‡ (U. S. : chronic ischemic stroke) ‡ (Japan & others : traumatic brain injury) ‡

† acute phase (~few days), ‡ sub-acute phase (weeks-months), * chronic phase (years-)

Sapporo Med. U : Sapporo Medical University, NCVC : National Cerebral and Cardiovascular Center, Hokkaido U : Hokkaido University, Athersys : Athersys, Inc., Healios : HEALIOS K. K., LSII : Life Science Institute, Inc., Teijin : Teijin Pharma Ltd., JCR : JCR Pharmaceuticals Co., SanBio : SanBio Co, Ltd.

進行中/終了の臨床試験 (Table 1)

本邦において脳梗塞・脊髄損傷・パーキンソン病・頭部外傷に対する細胞治療・再生医療の臨床試験が終了もしくは進行中である。一部は国内もしくは海外において安全性が主目的の第1相試験の結果を踏まえて、効果を検証する第2相以降の試験に進んでいる。この中で各試験を区別するポイントとなるものとして、細胞種類〔自分の細胞（自家）か他人の細胞（他家）〕、投与方法（静脈投与か脳内局所投与）、投与時期（急性期、亜急性期、慢性期）が挙げられる。以下に脳梗塞、脊髄損傷、パーキンソン病、頭部外傷に分けて各試験を説明する。

① 脳梗塞

1. 脳梗塞急性期（発症後数日以内）

現在国内で進行中の治験は2つであるが、発症数日以内の投与は培養を要する自家細胞では不可能なため、どちらも他家細胞を用いた研究で、投与方法は静脈投与のみとなっている。

Treasure 研究：Athersys 社および Healios 社による企業治験で、米国・英国で行われた第2相試験（多施設・ランダム化・二重盲検）の MASTER 研究⁵⁾の結果を踏まえ現在日本国内で日本人を対象に行われている試験である。

MASTER 研究：他家骨髄幹細胞（multipotent adult progenitor cell : MAPC）を発症24～48時間以内の中等度の脳梗塞患者〔National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) 8-20〕に12億個もしくは placebo を静脈投与し90日後の機能回復をみるという試験であった。主要評価項目である90日後の機能回復は有意差を示せなかったが、発症から投与までが24～36時間であった患者群において1年後に有意に回復率が高かったことがサブ解析で示された。その結果、Treasure 研究においては

プロトコルにおいて対象患者が発症から24～36時間の患者に変更され、日本国内で220名の患者に対して第2/3相治験が進行中である。

細胞製品名 JTR-161：帝人株式会社と JCR ファーマ株式会社が他家歯髄由来間葉系幹細胞の脳梗塞急性期に対する静脈投与の治験を開始している。プロトコルや治験施設などの詳細は現段階では明らかになっていない。

2. 脳梗塞亜急性期（発症1週間～6カ月）

この時期は自家細胞の培養も可能となることから自家・他家の両方が存在し、投与方法も静脈投与と脳内局所投与が存在している。

INVEST-CI study：札幌医科大学において先行研究に引き続き行われている試験である⁷⁾。先行研究では脳梗塞亜急性期患者12名に自家骨髄幹細胞（細胞製品名 STR-01）を静脈投与し NIHSS 改善ペースが有意に加速したことが示されている。現在対象患者を110名に拡大し、偽薬群（placebo）を設置した第3相試験が進行中である。

細胞製品名 CL2020：生命化学インスティテュート社が東北大学病院において他家骨髄由来幹細胞（MUSE 細胞）を亜急性期脳梗塞患者に静脈投与する研究が進行中である。

自家骨髄単核球：国立循環器病研究センターにおいて細胞培養を要さない自家骨髄単核球を心原性脳塞栓症に対して静脈投与した臨床試験が報告されている。1カ月後の NIHSS はヒストリカルコントロールと比較し有意差をもって細胞投与群で良好であったこと、脳血流および代謝も6カ月後に改善していたことが報告されている²⁵⁾。

RAINBOW 研究：北海道大学病院において自家骨髄幹細胞（HUNS001）を亜急性期脳梗塞患者に脳内局所投与する医師主導治験が進行中である²²⁾。患者は7名を予定し、すでに6名への細胞投与が終了している。

Table 2 Unsolved issues for cell transplantation

Cell type	Which cell type is most suitable? Mesenchymal stem cell (autologous, allogenic, w/genetic modification) ES cell iPS cell
Cell dose	How many cells? 2.5–1,200 × 10 ⁶
Transplantation route	Intravenous Intraarterial Intrathecal Intracerebral
Transplantation timing	When is the best timing for transplantation? Acute phase Sub-acute phase Chronic phase
Characteristics of patients	Which patient type can receive the benefit? Stroke type Age Damaged area (cortex, subcortex, white matter)

3. 脳梗塞慢性期

現在日本国内で慢性期脳梗塞に対しての治験は行われていない。ただ米国において日系企業である SanBio 社が他家骨髄由来幹細胞（細胞製品名 SB623）を脳内局所投与で、第 1/2a 相試験および第 2b 相試験（ACTISIMA 研究）を施行している。第 1/2a 相試験では慢性期脳梗塞患者に対して投与前後で有意な機能改善が得られたと報告しており、特に細胞投与 1 週間後で投与部位周囲に生じる局所の浮腫が回復と正の相関を示したと報告している²³⁾。しかしその後対象症例を増やし対照群を置いて行われた第 2b 相試験では主要評価項目を達成できなかったと報告されている。

② 脊髄損傷

札幌医科大学で行われた臨床試験の結果を踏まえ、2018 年 11 月に中枢神経疾患に対して初めての「再生医療等製品」として「ステミラック注」が期限つき条件つき承認として保険適応となり、2019 年 4 月に保険償還価格算定（1,496 万円）となっている。承認の前提となった臨床試験は論文発表はされていないが、承認条件となった医薬品医療機器総合機構（PMDA）資料より確認することができる。13 名の外傷性脊髄損傷患者（細胞投与前の ASIA 機能障害尺度が A：6 名、B：2 名、C：5 名）に対して受傷後 40 ± 14 日で 5,000 万～2 億個の自家骨髄幹細胞を静脈投与するというもので、13 例中 12 例において 220 日後に少なくとも 1 段階以上の ASIA スケール改善が得られたことを報告している。これは過去に報告されている自然歴と比較し有効性を示唆する結果であると

の結論となっている。2019 年度は骨髄採取および再生医療等製品の投与は札幌医科大学病院のみで行われている。

大阪大学病院において、脊髄損傷慢性期患者に対して自家嗅粘膜の直接貼投与の臨床研究が報告されている¹⁰⁾。投与前 ASIA 機能障害尺度が A：7 名、B：1 名に対して細胞移植が行われ、術前 A の 7 名の患者のうち、3 例は改善を認めなかったが 3 例で C まで改善し、術前 B であった 1 例も C まで改善したことが報告されている。現在大阪大学において高度先進医療として認可されている。

③ パーキンソン病

京都大学において自家 iPS 細胞から誘導されたドパミン神経前駆細胞を脳内局所投与する治験が進行中である。

④ 頭部外傷

脳梗塞に用いられた SanBio 社の他家骨髄由来幹細胞（SB623）を用いて、慢性期頭部外傷による麻痺の患者に対して、日本・米国・ウクライナで頭部外傷慢性期患者に対して国際多施設二重盲検試験が進行中である（STEMTRA 研究）。主要評価項目である投与 6 カ月後の運動機能評価が優位に改善したと報告されている。

残されている課題

上記のように中枢神経疾患に対して幹細胞を用いた臨床試験が行われているが、いまだ解決されていない問題も残っている。Table 2 に示すように最適な細胞種類、細

胞数、投与ルート、投与時期、患者群は不明である¹⁹⁾²⁴⁾。

1. 細胞種類

骨髄幹細胞でも自家は免疫拒絶が少なく長期の生着が可能になると考えられるが、他家細胞に比較し製造コストが高くなると考えられる。また遺伝子導入による細胞改良は効果が高まる可能性と腫瘍化などの懸念とのトレードオフとなり得る。

2. 細胞数

最適な投与量はいまだ不明である。実際の臨床試験でも細胞数は250万～12億個と細胞投与量は試験ごとに大きな開きがある。薬剤のように天井効果があるのか、毒性を生じ得るのかなど安全面の課題以外にも、製造コストの問題も存在する。

3. 投与ルート

現在本邦で進行中の研究は静脈投与もしくは脳内局所投与であるが、その他にも動脈投与や髄液投与などが基礎研究で進められている。侵襲性や到達細胞量は投与方法により大きく異なり、近年では投与時期との関係も指摘されつつあるが、最適化はされていない。

4. 投与時期

どのタイミングでの細胞投与が最も効果的であるかに関しては、早期が望ましいことは多くの研究から示されているが、すべての患者がその治療法を享受できるわけではない。近年、投与時期と投与ルートや細胞数は関係する可能性が指摘されつつあるが、結論は出ていない状況である。

5. 患者群

細胞投与の効果が期待できる患者群についても不明である。今後臨床研究の結果が集積されることで明らかになってくると思われる。

結 語

中枢神経疾患に対する幹細胞を用いた再生医療は臨床応用の段階に入りつつあり、国内でも複数の治験が進行中で、それらの結果が待たれる。ただし、各患者にとって最も適した再生医療（細胞種、細胞数、投与ルート、時期）の方法は確立しておらず、今後の基礎および臨床研究の進展が必須であると考えられる。

著者全員は脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

1) Azizi SA, Stokes D, Augelli BJ, DiGirolamo C, Prockop DJ :

- Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats—similarities to astrocyte grafts. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95** : 3908–3913, 1998.
- 2) Chiba Y, Kuroda S, Maruichi K, Osanai T, Hokari M, Yano S, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y : Transplanted bone marrow stromal cells promote axonal regeneration and improve motor function in a rat spinal cord injury model. *Neurosurgery* **64** : 991–999 ; discussion 999–1000, 2009.
- 3) Evans MJ, Kaufman MH : Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. *Nature* **292** : 154–156, 1981.
- 4) Faghieh H, Javeri A, Amini H, Taha MF : Directed differentiation of human adipose tissue-derived stem cells to dopaminergic neurons in low-serum and serum-free conditions. *Neurosci Lett* **708** : 134353, 2019.
- 5) Hess DC, Wechsler LR, Clark WM, Savitz SI, Ford GA, Chiu D, Yavagal DR, Uchino K, Liebeskind DS, Auchus AP, Sen S, Sila CA, Vest JD, Mays RW : Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MATTERS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* **16** : 360–368, 2017.
- 6) Hokari M, Kuroda S, Shichinohe H, Yano S, Hida K, Iwasaki Y : Bone marrow stromal cells protect and repair damaged neurons through multiple mechanisms. *J Neurosci Res* **86** : 1024–1035, 2008.
- 7) Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, Niitsu Y, Ishiai S, Onodera R, Waxman SG, Kocsis JD : Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain* **134** : 1790–1807, 2011.
- 8) Ilic D, Devito L, Miere C, Codognotto S : Human embryonic and induced pluripotent stem cells in clinical trials. *Br Med Bull* **116** : 19–27, 2015.
- 9) Ito M, Kuroda S, Sugiyama T, Maruichi K, Kawabori M, Nakayama N, Houkin K, Iwasaki Y : Transplanted bone marrow stromal cells protect neurovascular units and ameliorate brain damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Neuropathology* **32** : 522–533, 2012.
- 10) Iwatsuki K, Tajima F, Ohnishi Y, Nakamura T, Ishihara M, Hosomi K, Ninomiya K, Moriwaki T, Yoshimine T : A pilot clinical study of olfactory mucosa autograft for chronic complete spinal cord injury. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **56** : 285–292, 2016.
- 11) Kamei N, Tanaka N, Oishi Y, Ishikawa M, Hamasaki T, Nishida K, Nakanishi K, Sakai N, Ochi M : Bone marrow stromal cells promoting corticospinal axon growth through the release of humoral factors in organotypic cocultures in neonatal rats. *J Neurosurg Spine* **6** : 412–419, 2007.
- 12) Kawabori M, Kuroda S, Ito M, Shichinohe H, Houkin K, Kuge Y, Tamaki N : Timing and cell dose determine therapeutic effects of bone marrow stromal cell transplantation in rat model of cerebral infarct. *Neuropathology* **33** : 140–148, 2013.
- 13) Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG : Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96** : 10711–10716, 1999.
- 14) Liu Z, Li Y, Zhang ZG, Cui X, Cui Y, Lu M, Savant-Bhonsale S, Chopp M : Bone marrow stromal cells enhance inter- and intracortical axonal connections after ischemic stroke in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab* **30** : 1288–1295, 2010.
- 15) Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S : Generation of germline-

- competent induced pluripotent stem cells. *Nature* **448** : 313-317, 2007.
- 16) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR : Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* **284** : 143-147, 1999.
 - 17) Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedford T, Willing A, Freeman TB, Saporta S, Janssen W, Patel N, Cooper DR, Sanberg PR : Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol* **164** : 247-256, 2000.
 - 18) Sato Y, Araki H, Kato J, Nakamura K, Kawano Y, Kobune M, Sato T, Miyanishi K, Takayama T, Takahashi M, Takimoto R, Iyama S, Matsunaga T, Ohtani S, Matsuura A, Hamada H, Niitsu Y : Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood* **106** : 756-763, 2005.
 - 19) Savitz SI, Chopp M, Deans R, Carmichael T, Phinney D, Wechsler L : STEPS Participant : Stem Cell Therapy as an Emerging Paradigm for Stroke (STEPS) II. *Stroke* **42** : 825-829, 2011.
 - 20) Shichinohe H, Kuroda S, Yano S, Hida K, Iwasaki Y : Role of SDF-1/CXCR4 system in survival and migration of bone marrow stromal cells after transplantation into mice cerebral infarct. *Brain Res* **1183** : 138-147, 2007.
 - 21) Shichinohe H, Kuroda S, Tsuji S, Yamaguchi S, Yano S, Lee JB, Kobayashi H, Kikuchi S, Hida K, Iwasaki Y : Bone marrow stromal cells promote neurite extension in organotypic spinal cord slice : significance for cell transplantation therapy. *Neurorehabil Neural Repair* **22** : 447-457, 2008.
 - 22) Shichinohe H, Kawabori M, Iijima H, Teramoto T, Abumiya T, Nakayama N, Kazumata K, Terasaka S, Arato T, Houkin K : Research on Advanced Intervention using Novel Bone marrow stem cell (RAINBOW) : a study protocol for a phase I, open-label, uncontrolled, dose-response trial of autologous bone marrow stromal cell transplantation in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol* **17** : 179, 2017.
 - 23) Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, Lunsford LD, Coburn ML, Billigen JB, Kim AS, Johnson JN, Bates D, King B, Case C, McGrogan M, Yankee EW, Schwartz NE : Clinical Outcomes of transplanted modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells in stroke : a phase 1/2a study. *Stroke* **47** : 1817-1824, 2016.
 - 24) Stem Cell Therapies as an Emerging Paradigm in Stroke Participants : Stem Cell Therapies as an Emerging Paradigm in Stroke (STEPS) : bridging basic and clinical science for cellular and neurogenic factor therapy in treating stroke. *Stroke* **40** : 510-515, 2009.
 - 25) Taguchi A, Sakai C, Soma T, Kasahara Y, Stern DM, Kajimoto K, Ihara M, Daimon T, Yamahara K, Doi K, Kohara N, Nishimura H, Matsuyama T, Naritomi H, Sakai N, Nagatsuka K : Intravenous autologous bone marrow mononuclear cell transplantation for stroke : Phase1/2a clinical trial in a homogeneous group of stroke patients. *Stem Cells Dev* **24** : 2207-2218, 2015.
 - 26) Takahashi K, Yamanaka S : Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* **126** : 663-676, 2006.
 - 27) Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB : Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res* **61** : 364-370, 2000.
 - 28) Yano S, Kuroda S, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y : Do bone marrow stromal cells proliferate after transplantation into mice cerebral infarct?—a double labeling study. *Brain Res* **1065** : 60-67, 2005.
 - 29) Zhong C, Qin Z, Zhong CJ, Wang Y, Shen XY : Neuroprotective effects of bone marrow stromal cells on rat organotypic hippocampal slice culture model of cerebral ischemia. *Neurosci Lett* **342** : 93-96, 2003.

要 旨

中枢神経疾患に対する再生医療・細胞治療の現状と今後の展望

川堀 真人 七戸 秀夫 黒田 敏 寶金 清博

脳梗塞・頭部外傷・脊髄損傷・パーキンソン病など中枢神経疾患に対する細胞治療・再生医療が、「基礎研究」の段階から、臨床応用に向けた「治験」さらには「保険診療」の段階に入ってきている。これらの成績は既存治療では成し得なかった中枢神経を再生ないし回復させる治療法として、十分期待できるものである。自家骨髄幹細胞の「ステミラック注」が脊髄損傷の亜急性期患者に対して期限つき条件つき承認で保険適応となり、中枢神経疾患に対する初めての「再生医療等製品」となった。また、脳梗塞においても複数の治験が進行中でその結果が待たれる。より効果の高い細胞の開発、投与方法、投与時期、医療費削減、効果が高い患者群の決定など残された課題も多いが、基礎研究および臨床経験の蓄積など今後の発展に期待したい。

脳外誌 29 : 777-783, 2020