

外傷性脳損傷に対する再生医療による治療法の開発

～STEMTRA 研究の結果報告～

【ポイント】

- ・ 交通事故などによる外傷性脳損傷による手足の麻痺や歩行障害に対して、機能を直接回復させる有効な治療法は今まで存在しなかった。
- ・ 北海道大学病院をはじめとする国際研究グループは、神経栄養因子¹⁾などを多く分泌するように改変された骨髄由来間葉系間質細胞²⁾(SB623)を用いて、慢性期の麻痺を有する外傷性脳損傷患者に対して脳内移植を行い、運動機能改善効果を検討する国際多施設共同ランダム化二重盲検比較試験 (A Study of Modified Stem Cells in Traumatic Brain Injury (STEMTRA 研究))を行った。
- ・ 運動機能障害 (Fugl-Meyer Motor Scale) の改善値が SB623 投与群では平均 8.3 点、細胞投与を受けなかったコントロール群では 2.3 点と有意な差 ($p=0.040$) を認めた。また SB623 投与群の 39.1%、コントロール群の 6.7% で FMMS の 10 点以上 (顕著な回復) の改善が得られた。
- ・ 今後、治療法の無かった慢性期の外傷性脳損傷による麻痺を改善させる治療法として、患者の予後に寄与すると思われる。

【概要】

北海道大学病院脳神経外科の川堀真人特任准教授 (教授 藤村幹) らの研究グループは、米国・日本・ウクライナの 27 施設による国際多施設共同研究に参加し、手足の麻痺を有する慢性期の外傷性脳損傷患者さんに対して、改変骨髄由来間葉系間質細胞 (SB623) の有効性および安全性を検討しました。その結果、SB623 の投与を受けた群は細胞投与を受けなかった群 (コントロール群) と比較し、有意に運動機能が回復したことを明らかにしました。

本研究はサンバイオ株式会社 (以下、SanBio 社) が治験依頼者として実施され、本研究成果は国際科学誌 Neurology に、2021 年 1 月 4 日午後 4 時 (米国東部時間) にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

交通事故などによる外傷性脳損傷は死亡や後遺症の主な原因の一つで、救命出来た外傷性脳損傷患者の 43% に長期にわたる運動機能障害 (手足の麻痺) が存在していると報告されています。2016 年には世界中で 2700 万人が新たに受傷し、麻痺を有する慢性期 (受傷から一定以上の時間が経過した) 患者は 5500 万人と推計されています。これらの患者さんは自身の身体的管理、就業、生活の質 (QOL) などに大きなハンデを背負っていますが、麻痺を直接的に回復させることが出来る有効な治療法は今まで存在しませんでした。

間葉系間質細胞は多くの動物実験において外傷性脳損傷の障害を軽減する事が示され、SanBio 社は神経栄養因子などを多く分泌できるように骨髄由来間葉系間質細胞を改変した SB623 を開発しました。今回、実際の外傷性脳損傷による麻痺を有する患者さんを対象とした臨床研究として、SB623 の安全性・効果について世界 27 施設 (米国 21、日本 5、ウクライナ 1) においてランダム化比較研究を実施しました。

【研究成果の概要】

対象となった被験者の条件は18歳～75歳、12か月以上経過した（慢性期）中等度から重度の外傷性脳損傷（GOS-E score3-6点）、手足に運動機能障害が存在する、MRIもしくはCT検査で麻痺の原因と推定される脳損傷が存在するなどです。3か月以内に痙攣発作を生じた方や他の神経疾患（脳梗塞やパーキンソン病等）を有する方、意識障害のため自身で意思を表明できない方などは試験から除外されました。各施設の治験審査委員会の承認を得て、試験開始前に臨床試験登録システムに登録しました（NCT 02416492）。被験者の割り付けは、高細胞量群（1000万個）、中細胞量群（500万個）、低細胞量群（250万個）、コントロール群（0個）の4つの群に対して無作為にコンピューターを用いて自動的に行われました。投与手技は皮膚を切開し頭蓋骨に小さな穴をあけて脳内に定局的にSB623を投与する穿頭術^{せんとう}で行われました。その際に投与する場所は事前に治療医によって決定され、脳内の損傷部位周囲に3回の穿刺で計15か所にSB623を投与しました。コントロール群も皮膚切開と頭蓋骨の部分骨削除を行いました（頭蓋骨内板の貫通は行いませんでした）。参加した被験者およびその後の麻痺の回復を確認する医師・リハビリ技師には、被験者が、どの群に割り付けられたかは1年後の試験終了まで秘密とされました（二重盲検）。被験者は投与1か月、3か月、6か月で病院を受診し、MRI検査および運動機能テストを行い回復の程度を評価されました。

登録された患者のうち61人が解析対象となり、各群の内訳は高用量群16人、中用量群15人、低用量群15人、コントロール群15人（うち、日本人は17人）でした。全ての群において年齢・性別・人種、外傷後の経過時間、麻痺の程度などの差を認めませんでした。細胞投与を受けた患者46名（低・中・高用量）は受けなかった患者15名と比較し、投与後6か月で有意にFugl-Meyer Motor Scaleの改善が確認されました（平均8.3点 vs 2.3点）（図1）。10点以上改善した症例の割合は、細胞投与群（39.1%）でコントロール群（6.7%）に比較し、有意に多い結果となりました。最も多かった有害事象は皮膚を切った影響と考えられる頭痛で、SB623投与による懸念すべき副作用は認められませんでした。

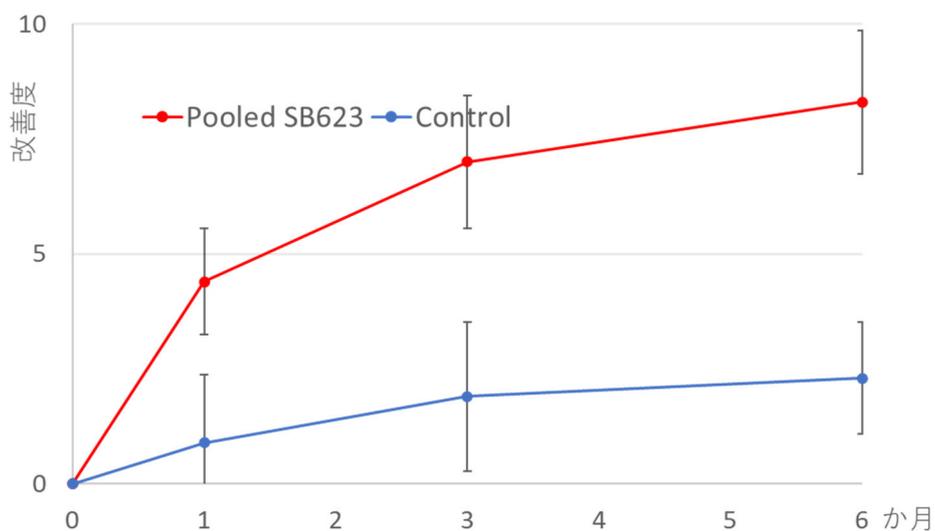


図1 Fugl-Meyer Motor Scale の改善率と時間経過
（赤：細胞投与群（低・中・高用量）、青：コントロール群）

【研究成果の意義】

有効な治療法が無かった外傷性脳損傷による運動機能障害に対して間葉系間質細胞の脳内投与が有効であったという臨床試験の報告は今まで複数存在していましたが、コントロール群を設定して二重盲検にて効果を証明した報告はこれが初めてです。

日本で開発された細胞製剤が今後世界に広まる事で、長期間麻痺を有する頭部外傷患者さんの予後向上に大きく貢献できる可能性があります。ただし、今回の試験は、限られた施設で比較的少数の被検者における運動機能障害改善効果がみられたもののため、今後さらに、どのような患者さんに対して有効性がみられるのか、またその際の細胞を投与する場所の最適化、高次脳機能障害への治療効果などについても検討していく必要があります。日本が世界をリードする再生医療研究の発展が大いに期待されます。

【用語説明】

- 1) 神経栄養因子：傷ついた神経を回復させたり、新たな神経の成長を促したりするたんぱく質
- 2) 間葉系間質細胞：骨髄や脂肪中に存在し、組織修復を可能にする細胞

論文情報

論文名	Cell Therapy for Chronic TBI: Interim Analysis of the Randomized Controlled STEMTRA Trial (慢性期外傷性脳損傷に対する細胞治療：無作為ランダム化試験STEMTRA 研究の中間評価)
著者名	川堀真人(北海道大学病院脳神経外科)、Alan Weintraub (University of Colorado, USA)、今井英明(東京新宿医療センター脳神経外科)、Laroslav Zinkevych(Ukraine Presidential Hospital, Ukraine)、Peter McAllister MD(New England Institute for Neurology and Headache, USA)、Gary Steinberg (Stanford University, USA)、Benjamin Frishberg (The Neurology Center of Southern California, USA)、安原隆雄(岡山大学脳神経外科)、Jefferson Chen(University of California, Irvine, USA)、Steven Cramer (University of California, Los Angeles, USA)、Achal Achrol (Loma Linda University Medical Center, USA)、Neil Schwartz (Stanford University, USA)、末永潤(横浜市立大学脳神経外科)、Daniel Lu(Ronald Reagan UCLA Medical Center, USA)、Ihor Semeniv(Clinical Hospital Feofaniya, Ukraine)、中村元(大阪大学脳神経外科)、Douglas Kondziolka(New York University, USA)、Dai Chida (SanBio, Inc., USA)、Takehiko Kaneko (SanBio, Inc., USA)、唐沢康暉(東京大学脳神経外科)、Susan Paadre(Biostatistical Consulting Inc., USA)、Bijan Nejadnik(SanBio, Inc., USA)、Damien Bates(SanBio, Inc., USA)、Anthony Stonehouse(Watson&Stonehouse Enterprises LLC, USA)、Mark Richardson(Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, USA)、David Okonkwo(University of Pittsburgh, USA)
雑誌名	Neurology (米国神経学会の学会誌)
DOI	10.1212/WNL.00000000000011450
公表日	日本時間 2021年1月5日(火)午前6時 (米国東部時間 1月4日(月)午後4時) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学病院脳神経外科 特任准教授 川堀 真人 (かわぼり まさひと)

T E L 011-706-5987 F A X 011-708-7737 メール kawabori@med.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学病院総務課広報・国際企画係 (〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目)

T E L 011-706-7631 F A X 011-706-7627 メール pr_office@huhp.hokudai.ac.jp