

—— 教授就任記念講演 ——

2019年6月3日（月）：医学部百周年開設記念ホール  
星陵オーデトリウム 講堂

## 新規治療開発への挑戦

東北大学教授  
新 妻 邦 泰



## 略 歴

- 2003年 3月 東北大学医学部卒業
- 2003年 5月 東北大学医学部附属病院 医員（研修医）
- 2006年 8月 米国 Stanford 大学 脳神経外科 研究員（Post-doctoral fellow）
- 2009年 9月 博士号（医学）取得（東北大学）
- 2009年 10月 広南病院脳神経外科 医師
- 2014年 5月 東北大学病院脳神経外科 助教
- 2014年 11月 東北大学大学院医工学研究科血管再建医工学分野 助教
- 2017年 7月 東北大学病院脳神経外科 講師
- 2018年 5月 東北大学大学院医工学研究科神経外科先端治療開発学分野 教授  
東北大学大学院医学系研究科神経外科先端治療開発学分野 教授

——教授記念就任講演——

## 新規治療開発への挑戦

### The Challenge of Developing New Treatments for Neurosurgery

新 妻 邦 泰

東北大学大学院医工学研究科 神経外科先端治療開発学分野  
 東北大学大学院医学系研究科 神経外科先端治療開発学分野

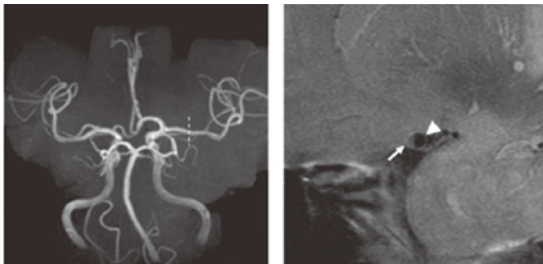
#### はじめに

脳はヒトをヒトたらしめる臓器ですが、非常に脆弱であり、原則として再生もしないと言われていました。従って、脳が傷害された場合には大きな機能回復を得ることは難しく患者さんには障害が後遺することになります。私たち脳神経外科医は、脳血管障害、頭部外傷や脳腫瘍、その他様々な疾患の治療にあたり、病変を治療することはできますが、傷害された脳自体を治すことはできないため、無力感に襲われることもあります。

脳傷害によるダメージを克服すべく、今までに神経細胞死のメカニズムや脳保護の研究から脳の二次損傷を防ぐことを試みたり、新規薬剤開発や医療機器開発など種々の研究に取り組んだりしてきました。最近では、失われた脳機能自体を修復・再生させるような細胞治療にも取り組んでいます。以下に、私が医師として歩み始めてから今までに至るまでの、あゆみと研究内容のいくつかを紹介させていただきます。

#### 脳神経外科入局・MRI 研究

私は学生時代から脳機能に興味を持ち、川島隆太先生の研究室で functional MRI の勉強をさせていただきました。そのこともあり、2013 年に富永悌二教授の



脳神経外科に入局した際は、(心の中では再生医療に興味があり取り組みたいとも思っていたのですが、当時はそのような環境もなく、) 自分の知識を生かしながら、臨床研修を行う傍らで MRI に関連した研究に取り組み、また、広南病院に日本で 4 台目の 3 テスラの MRI が導入された際に、放射線科の先生方が行うような、MRI の条件設定や調整などの仕事をしていました。入局後 3 年は、MRI を主として仕事をしており、将来は MRI をベースとして研究していくことを想像していました。左下の図は、脳血管である中大脳動脈におけるプラークイメージを世界に先駆けて報告したものです (J Clin Neurosci, 2008)。矢印がプラーク、矢頭が血管腔を示します。通常の MRI ではプラークが見つからず、ラクナ梗塞、と診断されてしまうところ、本 MRI を追加することにより、より集中的な治療が必要なアテローム血栓性梗塞と診断できます。

#### Stanford 大学留学・分子生物学的研究

MRI に取り組んでいた私でしたが、ある日突然、米国 Stanford 大学の Pak Chan 教授の研究室に留学するお話をいただきました。Pak 先生の教室には代々脳神経外科の先輩がたが留学されておりましたが、自分は MRI を行っていたこともあり、ご指名いただくとは考えていませんでしたので、驚きました。米国では、分子生物学的な手法を数多く学び、その後の研究における礎を築くことができました。日本と米国の文化や仕事への取組みの違いを早い段階で認識でき、大きな経験になったと思います。米国で脳虚血の分子シグナリング、特にアポトーシスに関する研究を行い、その中で、Pak 先生と相談しながら、念願の神経再生の研究にも着手したところで、後任の坂田先生に引継ぎ、帰国しました。脳虚血の基礎研究を行う中で、やはり脳という臓器が傷んでしまうまでの時間が非常に短

く、単純に脳を保護したり、細胞死を抑制したりするような薬剤の開発には限界があることを強く感じました。

### 帰国・新規脳梗塞治療薬研究

帰国後は、脳血管障害の臨床に従事するとともに、指導的立場として脳虚血の基礎研究を推進しました。その中で、沢山の先生方にご指導いただき、支えながら、いくつかのプロジェクトを任せて頂き、基礎研究から臨床の場への橋渡しに取り組みました。

まず、脳梗塞に対する新規治療薬の研究に取り組みました。これは、株式会社ティムスというベンチャー企業から、脳神経外科の清水准教授にお話があり、小規模な共同研究が始まりました。SMTP-7という薬剤の開発を行いました。これは血栓溶解作用と抗炎症・神経保護作用を併せ持つ特徴的な薬剤で、将来有望な薬剤だと思われたため、研究を加速化させ臨床応用を進める方針としました。4.5時間以内の脳梗塞に用いられるt-PAとは異なり、一気に血栓を溶解するのではなく、少しずつ溶解させる特徴もあり、前述の作用と合わさり、きわめて出血リスクの低い血栓溶解薬と考えられました。大学院生の伊藤先生と共に、t-PAの禁忌になるような、ワルファリンが良く効いた状態の脳梗塞においてSMTPがどのような作用をするかを確認する実験を行いました。ワルファリンを飽和させたマウスに3時間の中大脳動脈閉塞を誘導すると、t-PA投与群では全例で出血性変化が生じます。薬剤を投与しないcontrol群でもやはり重症の出血性変化が生じますが、対照的に、SMTP-7で治療すると、血栓溶解薬であるにもかかわらず出血性変化も抑制され、死亡率も低下し、治療されたマウスの運動機能も改善することが判明しました（下図；Ito, Niizuma, et al., Brain Res, 2014）。

これら基礎研究を行い、幸い橋渡し研究加速ネットワークプログラムという大型の資金も確保でき、第1相治験で安全性を確認し、2017年12月から多施設共

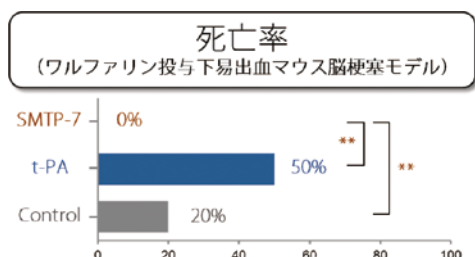
同の第2相治験を行っています（2019年10月現在、治験継続中）。

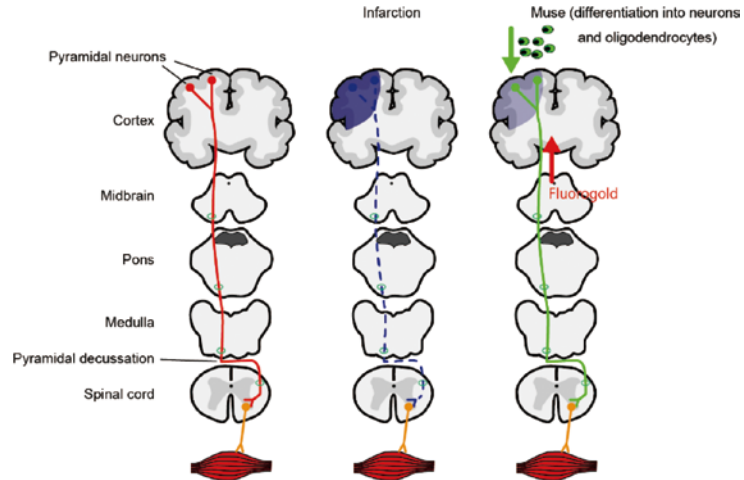
### 神経再生研究

留学の後任である坂田先生が、脳梗塞に対して遺伝子操作あるいはサイトカインでpreconditioningした神経幹細胞を用いることで効果的に脳梗塞の治療ができることを報告しました（Brain, 2012；J Neurosci, 2012；Stroke, 2012）。ただし、神経幹細胞移植に伴い腫瘍が発生したという報告があり、また、東北大学にはMuse細胞の発見者である出澤先生がいらしたこともあり、Muse細胞を用いた神経再生の研究に移行しました。Muse細胞は生体内に存在する自然の多能性幹細胞であり、自己複製能と多分化能を持ち、かつ腫瘍化がない、優れた多能性幹細胞です。臨床応用を図るために各種脳梗塞後のMuse細胞移植について動物モデルを用いて検証しました。中大脳動脈閉塞モデル（Stem Cells, 2016）、ラクナ梗塞モデル（Stroke, 2017）いずれにおいてもMuse細胞移植による機能回復が得られることを証明し、かつMuse細胞を選択的に死滅させることで、その治療効果が消失することも証明し報告しました。機能再建が得られるまでには8週程度は必要であり、これは、Muse細胞によってもたらされる機能回復が、単純な神経栄養因子などによるものではなく（その場合には投与後早期、少なくとも1か月以内には大きな効果が出てきます）、Muse細胞が生着し、神経に分化したことによりもたらされている部分も大きいと考えられました。世界で汎用される間葉系幹細胞移植においては、ほとんどの細胞が生着しないことが知られていますので、Muse細胞の大きなポテンシャルが示されました。

興味深いことに、脳梗塞の周囲に投与されたMuse細胞は生着し、神経細胞と突起神経膠細胞に分化し、その後徐々に失われた運動神経線維（錐体路）に沿って伸びていき、錐体交叉という左右交叉する複雑な神経回路の部分も交叉しながら、少なくとも頸髄のレベルにまで到達することが確認できました（次ページの図。左側が通常の状態、中央が脳梗塞、右がMuse細胞移植後の模式図）。また、知覚回路についてもMuse細胞により機能再建が得られました。

有効性、安全性を示す前臨床研究を修了し、当初は先進医療としてMuse細胞を臨床の場に持ち込む予定でしたが、伴走企業である生命科学インスティテュート社でMuse細胞含有製剤が開発されたために、この細胞を用いた前臨床研究を追加し、安全性、有効性を





確認後、企業治験としてヒト脳梗塞に対する Muse 細胞治療の治験を 2018 年 9 月から開始しました。2019 年 10 月の段階で治験継続中です。

### 終わりに

忙しい臨床の中で、臨床のみに没頭するのも大切ですが、何か研究の題材を見つけて研究に取り組むと、見えてくるものが変わるかもしれません。当初は、自分の研究を実臨床にまで持ち込むことは夢のまた夢と

感じていましたが、信じて進めば成し遂げられるものだと思います。「為せば成る 為さねば成らぬ 何事も 成らぬは人の 為さぬなりけり」。言葉の解釈はいろいろあると思いますが、取り組まなければ、何も成し遂げられませんので、何事にも興味を持ち、ベストを尽くしていくことが大切だと思います（努力したものが必ず報われるわけではないのですが……）。

最後になりますが、学内外問わず、興味のある方を受け入れて一緒に活動していきたいと思いますので、よろしくお願い申し上げます。