

# 再生リハビリテーション

[Regenerative Rehabilitation]

青山朋樹<sup>\*1,2</sup> Tomoki Aoyama 池口良輔<sup>\*1</sup> Ryosuke Ikeguchi 伊藤明良<sup>\*2</sup> Akira Ito  
谷間桃子<sup>\*2</sup> Momoko Nagai-Tanima 南角 学<sup>\*3</sup> Manabu Nankaku 田辺直也<sup>\*1</sup> Naoya Tanabe  
小笹寧子<sup>\*1</sup> Neiko Ozasa 松田秀一<sup>\*1</sup> Shuichi Matsuda

<sup>\*1</sup>京都大学医学部附属病院リハビリテーション科 <sup>\*2</sup>京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻先端リハビリテーション科学コース  
<sup>\*3</sup>京都大学医学部附属病院リハビリテーション部

Key words : 再生医療 / 再生 / リハビリテーション / 再生リハビリテーション

## はじめに

再生医療は、従来の治療方法では治療が困難な疾病に苦しむ患者に、希望の光を与える新しい治療方法である。いくつかの疾病においては臨床応用も進められており、良好な結果が期待されている。しかし、常日頃リハビリテーション診療を行っている目からみていると「体外で調製された細胞や組織を単に輸注や移植するだけで、本当に患者の体の一部として機能を発揮することはできるのだろうか？」という疑問がわいてくる。麻痺からの改善や筋力の回復の一部が患者自身の自然治癒力によるものであるにしても、筋力強化トレーニングや関節可動域エクササイズ、物理療法のような身体刺激を加えることによって機能的な回復を遂げていることを、日々の診療で目にしている。このことから、移植した細胞や組織に機能を付加するに

は、なんらかのトレーニングを行わないと機能発揮することはできないのではないだろうか？ また、機能発揮という点だけでなく、患者の体内に移植した後、なんらかの訓化のようなことを行わないと移植母床に生着することはできないのではないか？ という疑問もわきあがってくる。再生医療で用いられる細胞や組織よりはもう少し組織化されているが、人工心臓装着術後や心臓移植後の心臓リハビリテーション、人工関節置換術や義肢装着後の運動器リハビリテーションを通して患者自身の体に“integrate”する技術をリハビリテーション医学においてはすでに確立している。そこで、再生医療の3本柱である「細胞」、「足場」、「栄養」<sup>1)</sup>に、第4の要素として「リハビリテーション」を加えることで、再生医療を実用的で、効果的な治療法にすることができると考えたのが、本研究の出発点である。

## 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄間質細胞移植とリハビリテーション治療

特発性大腿骨頭壊死症は難病疾患に指定されており、酸化ストレス、脂肪塞栓、ステロイドの過剰投与などによって発症する疾患であるが、いまだに病態は未解明であり、有効な治療方法も確立され

<sup>\*1</sup> 京都大学医学部附属病院リハビリテーション科  
<sup>\*2</sup> 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻  
先端リハビリテーション科学コース  
<sup>\*3</sup> 京都大学医学部附属病院リハビリテーション部  
【連絡先】〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原  
町53 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 青山朋樹  
E-mail : aoyama.tomoki.4e@kyoto-u.ac.jp  
DOI : 10.2490/jjrmc.58.1149



ていない<sup>2)</sup>。30~40歳の比較的若年者に発症する疾患であることから関節温存治療を選択したいところであるが、免荷やビスフォスフォネート服用、体外衝撃波などの保存的治療はいずれも推奨度が低く、また、骨切り術、骨移植、血管柄付き骨移植などの関節温存手術もあまり高い評価は得られていない<sup>3)</sup>。骨壊死部を穿孔するコア・デコンプレッション法は早期の特発性大腿骨頭壊死症には有効<sup>3)</sup>とされ、主に欧米で行われているが、本邦ではあまり行われていない。細胞移植治療の初期段階においては、このコア・デコンプレッション法と組み合わせて濃縮骨髓液を注入する方法が行われてきた<sup>4)</sup>。骨髓液の中には骨に分化する細胞や血管誘導因子が含まれることから、栄養血管の途絶による骨頭内の細胞死に対する細胞補充と血流の再構築という治療戦略に基づいたものである<sup>4)</sup>。長期経過においても良好な臨床成績が報告されており、期待をもてる治療方法である<sup>5,6)</sup>。また、細胞の純化、豊富なサイトカインの担体、細胞数確保を目的に、体外で大量培養された骨髓間質細胞の移植<sup>7)</sup>や初期強度と足場確保の目的で、ハイドロキシアパタイトと骨髓間質細胞とを移植する治療も行われてきた<sup>8)</sup>。京都大学医学部附属病院整形外科では、厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査班の単純X線病期分類でstage 3の骨頭陥没が認められる進行期症例を対象に、骨髓間質細胞とハイドロキシアパタイト移植に加えて血管柄付き骨移植を行う臨床試験を実施した<sup>9)</sup>。この結果、2年間の経過観察期間中に骨頭圧潰が進行したのは9例中2例<sup>9)</sup>、10年間の長期経過において人工関節置換術を要したのは2例<sup>10)</sup>という、自然経過では80%が圧潰する<sup>11)</sup>進行期症例のわりに、良好な結果を示すことができた。

これらの結果から、特発性大腿骨頭壊死症において、細胞移植治療は期待される治療方法とは考えられるものの、推奨度のほうは芳しくない<sup>3)</sup>。こ

の理由はランダム化比較試験が少なく、大規模な調査が行われていないことが大きな要因である。また、少し穿った見方ではあるが、推奨度の高い人工関節置換術のように、システム化されたリハビリテーション治療が行われていないことも一因であると思われる。骨芽細胞では、適度な機械的刺激が骨化の過程において必要であることはよく知られており<sup>12,13)</sup>、移植した細胞に適切なリハビリテーション治療を加えることで、さらに良好な結果を期待できる。しかしながら、細胞移植治療後に、どの程度の刺激が移植した細胞の骨分化に対して十分な刺激であるかを基礎研究から臨床応用まで十分に検証したものはなかった。そこで臨床試験の際には、従来から行われているリハビリテーション治療の経過を詳細に観察することでリハビリテーション治療の効果を検証することにした<sup>14)</sup>。リハビリテーション治療プログラムのコンセプトは、機能回復、安全実施という通常のリハビリテーション治療におけるコンセプトに骨への分化促進というコンセプトを加えて、荷重時期の決定、筋力強化トレーニングの内容および開始時期、持久力強化トレーニングなどのリハビリテーション治療プログラムを作成した。この結果、関節可動域、筋力などの機能改善、健康関連の生活の質（quality of life : QOL）の尺度となるSF-36スコアの改善、リハビリテーション治療による骨頭圧潰や有害事象の発生を認めないという良好な結果は得られたが、リハビリテーション治療の有無による症例-対象研究ではなかったことから、骨分化促進の有無については明らかにできなかった<sup>14)</sup>。この研究を通して、特発性大腿骨頭壊死症に対する細胞移植治療とリハビリテーション治療の相加、相乗効果の有無については、さらなる基礎研究と臨床研究を進めたいとて検討していく必要性を感じた。同時に、骨頭の圧潰が進行した症例においても可動域や筋力、臨床評価点数、SF-36スコアは改善しているという画

像評価結果と矛盾した結果に気がついた。特発性大腿骨頭壊死症に対するさまざまな治療方法の主要アウトカムは、画像所見による病期進行の有無、副次アウトカムとして臨床評価点数、人工股関節全置換術移行の有無などが用いられている。臨床評価点数には可動域や痛み、日常生活動作 (activities of daily living : ADL) 評価などの項目が少しずつ含まれているが、詳細な筋力、日常生活動作項目、QOLに関するスコアは含まれていない。もし、これらのアウトカムを含めて評価したのであれば、細胞移植治療の効果に関する評価も、もう少し異なるものになるのではないかと考えた。

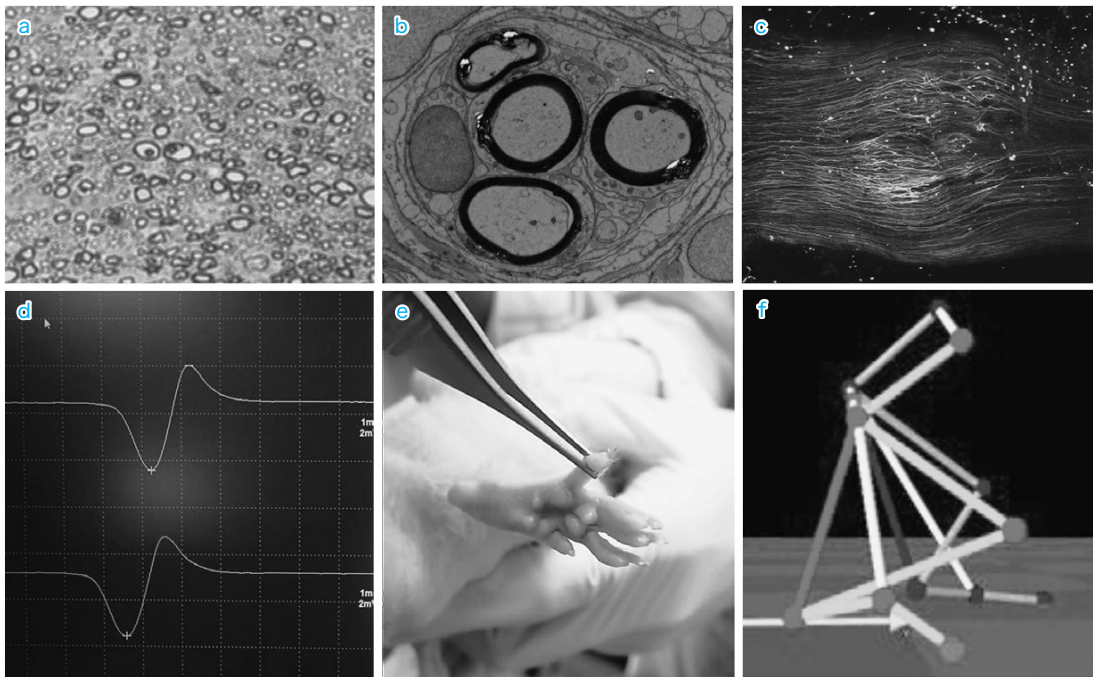
## 再生リハビリテーションの基礎研究

再生医療にリハビリテーション医療を組み合わせることの有効性についての検討は、米国において比較的早い段階から実施されており、筋再生の際の筋力強化トレーニング負荷量に関する基礎研究<sup>15)</sup>から臨床<sup>16)</sup>に至るまでの研究が展開されていた。また、同時に概念化<sup>17, 18)</sup>や教育や研究を促進する枠組み<sup>19)</sup>の構築が進められており、そのスピード感には目を見張るものがある。われわれもラット骨軟骨損傷モデルに骨髄間質細胞の関節内投与を行い、運動療法<sup>20)</sup>や物理治療<sup>21)</sup>を併用することにより、単に骨髄間質細胞を移植するよりも骨軟骨再生が促進されることを報告してきた。また、中枢神経系においてもラット脳損傷モデルに細胞移植と運動療法を加えることで相加的に中枢神経からの軸索が伸長され、機能的な回復も促進し<sup>22)</sup>、ラットパーキンソンモデルにドーパミンニューロン移植と運動療法を行うことで、さらに神経突起の伸長が促されること<sup>23)</sup>が京都大学 iPS 細胞研究所から報告された。このように、本邦でもすでに臨床応用が開始されている軟骨再生や中枢神経再生におけるリハビリテーション医療に関する基礎研究が

着々と進められている。

現在、京都大学医学部附属病院リハビリテーション科では、末梢神経損傷患者に対してバイオ三次元プリンターを用いて、自家線維芽細胞から製造したバイオ三次元神経導管移植治療の医師主導治験<sup>24)</sup>を進めている。医師主導治験に至るまでにラットを用いた基礎研究<sup>25)</sup>、中大動物のイヌを用いた非臨床 proof of concept 試験<sup>26)</sup>を実施してきた。これと同時にラット末梢神経損傷モデルに低出力超音波パルス療法を加えることで再生軸索伸長を促すこと<sup>27, 28)</sup>を報告し、末梢神経損傷の際のリハビリテーション治療技術の開発を行ってきた。今後、バイオ三次元神経導管移植が臨床現場で用いられる際には、神経再生を促進するリハビリテーション治療技術として速やかに臨床移行できるように準備を進めている。そのための1つの工夫として、基礎検討の段階においても臨床において検討をされる評価項目で評価した。すなわち、再生軸索数を評価する組織学的評価 (図 1-a, b)、シグナル伝達の検証を免疫染色によって分子生物学的評価 (図 1-c) で行い、電気生理学的検査 (図 1-d)、感覚神経を評価するピンブリックテスト (図 1-e)、運動機能を評価する三次元動作解析 (図 1-f) といったリハビリテーション治療の臨床評価で行う検査を実施することで、再生医療とリハビリテーション治療の効果を同一のテーブルで議論できるようにした。

これまで、リハビリテーション医学研究においては筋力や関節可動域、動作解析などの機能評価や ADL, QOL などを主な検証の対象としてきた。再生リハビリテーション医学研究においてはこれらの評価はもちろんであるが、再生医療研究の際に検証を行っている組織評価やサイトカインのシグナルネットワークに関する分子生物学的評価などの細胞、分子レベルの検証を行うことで、再生医療と同じ俎上で議論することが可能になる。逆に、再



**図1** 再生医療とリハビリテーション医療の効果の評価

再生医療とリハビリテーション医療を同一の相上で議論するには共通した指標で評価する必要がある。a：トルイジンブルー染色による再生軸索評価。b：透過型電子顕微鏡による再生軸索の超微細構造と軸索数評価。c：免疫染色による軸索再生メカニズムの解明。d：電気生理学的検査による再生軸索の機能評価。e：ピンブリックテストによる感覚神経評価。f：動物用三次元動作解析装置によるラット下肢の動的評価。

生医療研究においても機能評価や活動性評価などのリハビリテーション医学研究で用いられる指標を評価項目に盛り込むことで、より臨床に即した実用化が促進されるのではないだろうか。

## 日常診療における再生リハビリテーション

現時点では、再生医療は認可を受けた病院施設で実施する特別な治療であるが、見方を変えると、われわれは日常診療において「再生」の治療を行っている。拘縮した関節に可動域エクササイズを施すことで、癒着癒痕化した関節包や筋肉組織が再び柔軟性に富んだ組織に再生してくる。中枢神経損傷後に再教育を行うことで神経シナプスが形成される。横隔膜の強化、胸郭の柔軟化により、肺コンプライアンスが回復する。これまでのリハビリ

テーション治療では機能志向的なアプローチに重きを置いてきた結果、機能「改善」という観点で機能回復をめざしてきたが、今後は病理志向の視点をもっと取り入れることで、組織「再生」による機能再構築をめざしていくことが可能になると考えられる。

少しまれなケースではあるが、リハビリテーション治療によって筋肉の壊死が再生した貴重な症例<sup>29)</sup>を経験したことがある。これは、子宮頸がんにより多数の血栓が形成され、下肢静脈のほとんどが閉塞され、広範な下腿三頭筋が壊死した症例である(図2)。発症時にはあまりにも広範な筋壊死(図2-a)と尖足拘縮のため立位、歩行は困難であると予測されたが、物理療法、関節可動域エクササイズ、ストレッチ、筋力強化トレーニングを粘り強く実施した結果、最終的には片杖歩行が可能に

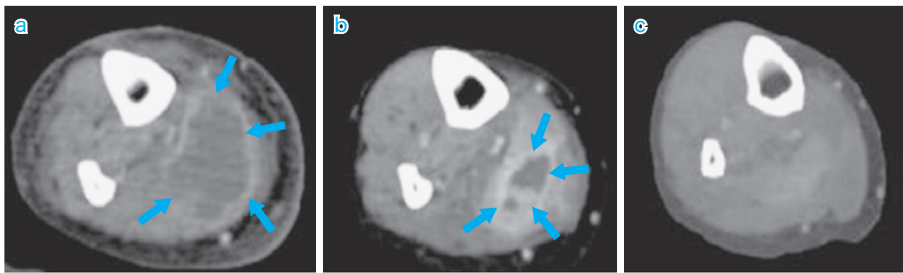


図2 下腿三頭筋壊死症例における筋再生

a: リハビリテーション治療開始前、下腿三頭筋の広範な壊死を認める, b: リハビリテーション治療実施3カ月後、壊死領域の限局化が認められる, c: リハビリテーション治療実施7カ月後、広範な下腿三頭筋の再生を認める, 青矢印: 壊死部分.

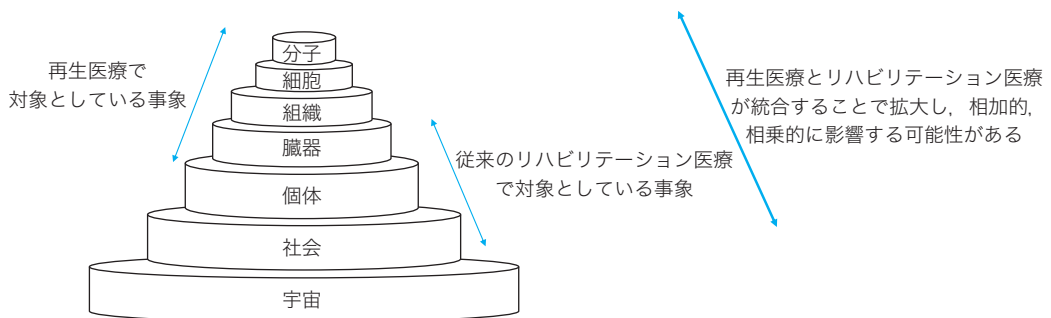


図3 再生医療とリハビリテーション医療で対象にしている事象

再生医療とリハビリテーション医療が統合することで対象となる事象は拡大し、相加、相乗効果が期待できる。

なり、コンピュータ断層画像上もきわめて良好な筋再生像(図2-b, c)を得ることができた<sup>29)</sup>。当時は、この効果が何による病理学的変化であるかは不明であった。しかし、その後の基礎研究の成果から、骨格筋に存在する幹細胞である筋衛星細胞の存在と働きが明らかになり<sup>30)</sup>、また、エクササイズにより産生を促されたインスリン増殖因子などを介して筋再生が促進されることが明らか<sup>13)</sup>になってきた。このことから、直接的な証明はできないが、リハビリテーション治療の効果が残存していた筋衛星細胞を刺激することで筋再生を引き起こしたのではないかという解釈を行うことにした<sup>29)</sup>。今後は、機能志向的と病理志向的の両側面から考えることで、日常診療において行っているリハビリテーション医療効果の「再生」という一面も捉える

ことが可能であると考えている。

## おわりに

再生医療(regenerative medicine)のregenerateの語源は“cause to be born again or reproduce”<sup>31)</sup>であり、これはrehabilitationの語源にきわめて似ている。周りを見回してみると、「再生」という言葉は「地方再生」「企業再生」「再生可能エネルギー」「録画再生」などのようにさまざまな場面で用いられており、「古くなった物を新しく生まれ変わらせる」「かつて蓄えられた知識や原料を再度使用する」といった意味で使われている。このことは、事象の違いはあるにしても、リハビリテーション医学が行っていること、めざしていることであることに気がつく。疾病によって失われた機能を再

獲得し、忘れていた身体の動きを再学習し、失われた人生と時間を取り戻すことは、日常的に行っているリハビリテーション医療である。現在の再生医療は細胞や組織に焦点が当てられ、移植を受ける局所環境や個人には向けられていない。リハビリテーション医療は臓器～個人～社会までの広い範囲を対象にした治療体系であることから、その知識を導入することで、さらに再生医療の実用化が進み、また逆にリハビリテーション医療の効果を分子、細胞といった微視的、病理的視点で検証することでリハビリテーション医学も発展できると思われる (図 3)。

本稿に示したデータの一部は、AMED17lm0203034 18lm020353h0001 19lm0203053h0002 JSPS 26282154,18H03 128 の助成を受け、実施した研究である。

本論文発表内容に関して申告すべき COI はなし。

## 文献

- Butler DL, Goldstein SA, Guilak F : Functional tissue engineering : the role of biomechanics. *J Biomech Eng* 2000 ; **122** : 570-575
- Mankin HJ : Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992 ; **326** : 1473-1479
- Mont MA, Salem HS, Piuizzi NS, Goodman SB, Jones LC : Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head : Where do we stand today? : A 5-year update. *J Bone Joint Surg Am* 2020 ; **102** : 1084-1099
- Hernigou P, Beaujean F : La moelle osseuse, une clé dans la compréhension des nécroses de hanche idiopathiques. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1993 ; **60** : 722
- Hernigou P, Trousselier M, Roubineau F, Bouthors C, Chevallier N, Rouard H, Flouzat-Lachaniette CH : Stem cell therapy for the treatment of hip osteonecrosis : A 30-year review of progress. *Clin Orthop Surg* 2016 ; **8** : 1-8
- Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur JP : Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head : five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone* 2011 ; **49** : 1005-1009
- Caplan AI : Review : mesenchymal stem cells : cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng* 2005 ; **11** : 1198-1211
- Liu Y, Liu S, Su X : Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxylapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013 ; **133** : 125-133
- Aoyama T, Goto K, Kakinoki R, Ikeguchi R, Ueda M, Kasai Y, Maekawa T, Tada H, Teramukai S, Nakamura T, Toguchida J : An exploratory clinical trial for idiopathic osteonecrosis of femoral head by cultured autologous multipotent mesenchymal stromal cells augmented with vascularized bone grafts. *Tissue Eng Part B Rev* 2014 ; **20** : 233-242
- Goto K, Aoyama T, Toguchida J, Kuroda Y, Kawai T, Okuzu Y, Matsuda S : Ten-year results of mesenchymal stromal cell transplantation augmented with vascularised bone grafts for advanced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop* 2021 ; **26** : 67-71
- Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC : Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1996 ; **324** : 169-178
- Rubin CT, Lanyon LE : Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am* 1984 ; **66** : 397-402
- Rubin C, Turner AS, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K : Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature* 2001 ; **412** : 603-604
- Aoyama T, Fujita Y, Madoba K, Nankaku M, Yamada M, Tomita M, Goto K, Ikeguchi R, Kakinoki R, Matsuda S, Nakamura T, Toguchida J : Rehabilitation program after mesenchymal stromal cell transplantation augmented by vascularized bone grafts for idiopathic osteonecrosis of the femoral head : a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2015 ; **96** : 532-539
- Ambrosio F, Kadi F, Lexell J, Fitzgerald GK, Boninger ML, Huard J : The effect of muscle loading on skeletal muscle regenerative potential : an update of current research findings relating to aging and neuromuscular pathology. *Am J Phys Med Rehabil* 2009 ; **88** : 145-155
- Ambrosio F, Tarabishy A, Kadi F, Brown EH, Sowa G : Biological basis of exercise-based treatments for musculoskeletal conditions. *PM R* 2011 ; **3** : S59-S63
- Rando TA, Ambrosio F : Regenerative rehabilitation : Applied biophysics meets stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell* 2018 ; **22** : 306-309
- Ambrosio F, Wolf SL, Delitto A, Fitzgerald GK, Badylak SF, Boninger ML, Russell AJ : The emerging relationship between regenerative medicine and physical therapeutics. *Phys Ther* 2010 ; **90** : 1807-1814
- Willett NJ, Boninger ML, Miller LJ, Alvarez L, Aoyama T, Bedoni M, Brix KA, Chisari C, Christ G, Dearth CL, Dyson-Hudson TA, Evans CH, Goldman SM, Gregory K, Gualerzi A, Hart J, Ito A, Kuroki H, Loghmani MT, Mack DL, Malanga GA, Noble-Haeusslein L, Pasquina P, Roche JA, Rose L,

- Stoddart MJ, Tajino J, Terzic C, Topp KS, Wagner WR, Warden SJ, Wolf SL, Xie H, Rando TA, Ambrosio F : Taking the next steps in regenerative rehabilitation : Establishment of a new interdisciplinary field. *Arch Phys Med Rehabil* 2020 ; **101** : 917-923
- 20) Yamaguchi S, Aoyama T, Ito A, Nagai M, Iijima H, Tajino J, Zhang X, Kiyan W, Kuroki H : The effect of exercise on the early stages of mesenchymal stromal cell-induced cartilage repair in a rat osteochondral defect model. *PLoS One* 2016 ; **11** : e0151580
- 21) Yamaguchi S, Aoyama T, Ito A, Nagai M, Iijima H, Tajino J, Zhang X, Wataru K, Kuroki H : Effect of low-intensity pulsed ultrasound after mesenchymal stromal cell injection to treat osteochondral defects : An in vivo study. *Ultrasound Med Biol* 2016 ; **42** : 2903-2913
- 22) Shimogawa T, Sakaguchi H, Kikuchi T, Tsuchimochi R, Sano N, Torikoshi S, Ito A, Aoyama T, Iihara K, Takahashi J : Therapeutic effects of combined cell transplantation and locomotor training in rats with brain injury. *NPJ Regen Med* 2019 ; **4** : 13
- 23) Torikoshi S, Morizane A, Shimogawa T, Samata B, Miyamoto S, Takahashi J : Exercise promotes neurite extensions from grafted dopaminergic neurons in the direction of the dorsolateral striatum in parkinson's disease model rats. *J Parkinsons Dis* 2020 ; **10** : 511-521
- 24) Nagai-Tanima M, Ikeguchi R, Ushimaru M, Amino Y, Ishikawa A, Akieda S, Noguchi T, Ito H, Aoyama T, Matsuda S : First in human trial protocol of scaffold-free Bio 3D conduit developed from autologous dermal fibroblasts on peripheral nerve regeneration : safety and feasibility study. [Submitted]
- 25) Yurie H, Ikeguchi R, Aoyama T, Kaizawa Y, Tajino J, Ito A, Ohta S, Oda H, Takeuchi H, Akieda S, Tsuji M, Nakayama K, Matsuda S : The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from human fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve model. *PLoS One* 2017 ; **12** : e0171448
- 26) Mitsuzawa S, Ikeguchi R, Aoyama T, Takeuchi H, Yurie H, Oda H, Ohta S, Ushimaru M, Ito T, Tanaka M, Kunitomi Y, Tsuji M, Akieda S, Nakayama K, Matsuda S : The efficacy of a scaffold-free bio 3D conduit developed from autologous dermal fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a canine ulnar nerve injury model : A preclinical proof-of-concept study. *Cell Transplant* 2019 ; **28** : 1231-1241
- 27) Ito A, Wang T, Nakahara R, Kawai H, Nishitani K, Aoyama T, Kuroki H : Ultrasound therapy with optimal intensity facilitates peripheral nerve regeneration in rats through suppression of pro-inflammatory and nerve growth inhibitor gene expression. *PLoS One* 2020 ; **15** : e0234691
- 28) Wang T, Ito A, Xu S, Kawai H, Kuroki H, Aoyama T : Low-intensity pulsed ultrasound prompts both functional and histologic improvements while upregulating the brain-derived neurotrophic factor expression after sciatic crush injury in rats. *Ultrasound Med Biol* 2021 ; **47** : 1586-1595
- 29) Hasegawa S, Aoyama T, Kakinoki R, Toguchida J, Nakamura T : Bilateral phlegmasia dolens associated with Trousseau's syndrome : a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2008 ; **89** : 1187-1190
- 30) Sacco A , Doyonnas R, Kraft P, Vitorovic S, Blau HM : Self-renewal and expansion of single transplanted muscle stem cells. *Nature* 2008 ; **456** : 502-506
- 31) Onions CT : The Oxford dictionary of English etymology. Oxford Univ Press, 1966 ; p751