

総 説 「特集：再生医療とリハビリテーション」

再生医療におけるリハビリテーション —再生リハビリテーション—

伊藤 明良¹⁾

Rehabilitation in regenerative medicine: regenerative rehabilitation

Akira Ito¹⁾

Abstract

Clinical application of regenerative medicine is steadily advancing nowadays, and some cell therapies have already reached patients in need. However, in many cases, there are issues due to which patients were not able to adequately restore their function by just cell transplantation. Recently, the importance of rehabilitation is being revealed in the field of regenerative medicine; therefore, a new research field, Regenerative Rehabilitation, has emerged. A factor in the success of cell therapy is optimization of microenvironments both at the site of cell transplantation and around it. Rehabilitative approaches will be able to optimize one of the microenvironments such as the environment of mechanical stress and temperature. To put this into practice, we need to verify the effects of physical therapy on transplanted and endogenous cells and its mechanisms, safety, economics, and possibility for clinical application. These are the fields that physical therapists can apply their specialty and experiences on adding or modifying mechanical stress. We hope that many physical therapists will join the field of Regenerative Rehabilitation.

Key words: Regenerative medicine, Rehabilitation, Mechanical stress, Microenvironment, Physical therapy

1. はじめに

再生医療の臨床応用が着実に進んでいる。京都大学医学部附属病院は、2018年8月1日にiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞を用いたパーキンソン病治療に関する医師主導治験を開始し、国際的な注目を集めている。また、骨軟骨欠損症や重症熱傷に対する再生医療では、自家培養軟骨細胞移植術や自家培養表皮移植術がすでに保険収載されており、実際にその恩恵が患者に届いている。

近年、この再生医療分野におけるリハビリテーションの重要性が明らかにされつつある。多くの研究において、細胞を移植するだけでは十分に機能的な組織・臓器を再生させることが難しいことが報告されており、課題となっている¹⁻⁶⁾。これを解決するために、再生リハビリテーション (Regenerative Rehabilitation) という新しい研究領域が萌芽した。本稿では、再生リハビリテーションの概要とその成り立ち、および今後の展望について紹介する。

2. 再生医療とリハビリテーション

再生医療とは、機能が損なわれた組織・臓器に必要な細胞を補う医療のことを広くさす。また、細胞治療とは生きた細胞を用いて行う治療行為全般のことをさす。最も早くから行われている細胞治療として輸血療法があり、幹細胞の概念も造血幹細胞から始まったとされる。その他の組織における治療としては、表皮の

1) 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系
Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University

投稿責任者：伊藤明良
連絡先：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
E-mail: ito.akira.4m@kyoto-u.ac.jp

細胞治療から始まり、すでに1980年代には米国で承認されている。日本においても表皮の細胞治療が2007年に初めて薬事承認され、続いて自家培養軟骨細胞移植術が2013年より保険適応となっている。さらに、2014年に医薬品医療機器等法ならびに再生医療等の安全性の確保等に関する法律が施行されたことを契機として、研究、臨床応用が加速している。

再生医療は多くの診療科において全く新しい治療法として期待が高まっているが、現時点では必ずしも万能とは言えない。臓器移植治療と細胞移植治療を比較すると理解しやすい。臓器移植治療の場合は移植される臓器の形態と機能が既に備わっているため、多くの場合移植された臓器の生着が滞りなく進むことが重要であり、理学療法としては機能維持的な役割が主となる。ただし、圧倒的なドナー不足や免疫拒絶による課題がある。一方で細胞移植治療の場合、移植した細胞が生着・生存して成熟した細胞へと分化し、組織を再構築させる必要がある。さらには、組織・臓器として機能化させていく必要がある。よって、単に細胞を注入移植するだけでは、患者の生活機能に対する効果は限定的であると考えられる。例えば、脊髄損傷部位に神経幹細胞を注入しても機能的な神経ネットワークの再構築は不十分であることが想定される⁵⁾。そのため、日常生活活動を取り戻し、社会復帰を果たすためのリ

ハビリテーションがなお必須であり、従来のリハビリテーションアプローチが最大限に発揮される場面である。また、近年ではロボティクスなどの応用が進められており、リハビリテーションアプローチの技術的な発展が生じている。

3. 再生リハビリテーションとは

細胞治療の成功に必要なことは、移植部位の微小環境（ニッチ）を最適化することであると考えられる。つまり、①組織工学的な技術によって細胞の足場となる住処を与えること、②成長因子など栄養を十分に与えること、③ガス濃度、pH、温度などの調整、そして④適度なメカニカルストレスを与えることである（Fig. 1）。細胞移植前の試験管内の環境では、上記4条件については多様な研究がなされ、厳密に管理して最適化できる段階にきている。さらに、細胞移植後の環境についても、足場や栄養に関しては組織工学分野や生化学分野などで最適化が検討されてきた。しかしながら、細胞移植後の温度条件やメカニカルストレス条件における研究はほとんど成されておらず、移植後にどのようにすれば細胞の生着と生存、分化、機能化が図れるのか明らかにされていないことが課題となっている。

① Give a house to cells



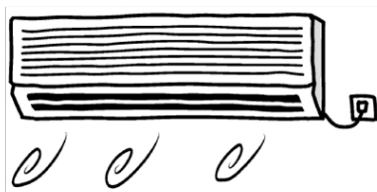
Collagen sponge, etc.

② Give trophic factors to cells



Growth factors, etc.

③ Adjust gas concentration, pH, and temperature



Physical therapy modalities, etc.

④ Load proper stimuli to cells



Exercises, etc.

Fig. 1. Adjustment of microenvironments is the key for success on cell therapy.

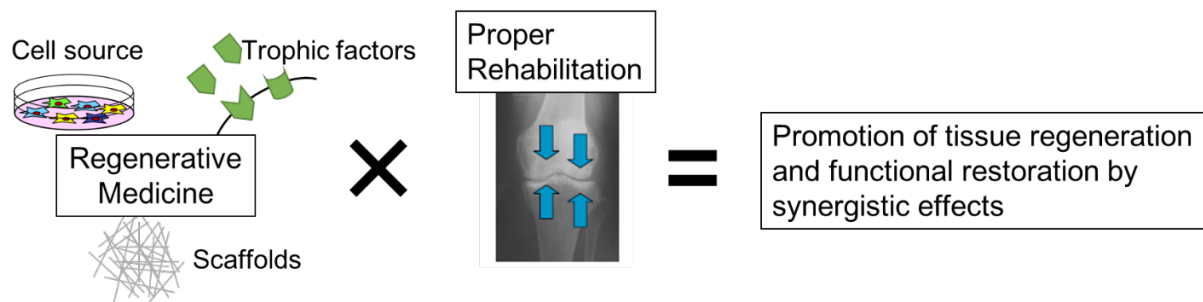


Fig. 2. Regenerative Rehabilitation.

Regenerative Rehabilitation is

A Body of Knowledge in Rehabilitation Medicine that will

- Synergize with Regenerative Medicine,
- Optimize tissue regeneration and functional restoration,
- Maximize therapeutic consequences in daily living.

Fig. 3. Definition of Regenerative Rehabilitation.

上記課題を解決するため、再生リハビリテーションという概念が米国で萌芽した。これは、これまで細胞研究、生化学研究、組織工学研究を中心に発展してきた再生医療研究分野にリハビリテーション医学分野を掛け合わせ、再生医療を効果的に患者に届けることを目的としている (Fig. 2)。米国理学療法協会 (American Physical Therapy Association: APTA) では再生リハビリテーションを以下の通り定義している。“Regenerative Rehabilitation is the integration of principles and approaches from rehabilitation and regenerative medicine with the ultimate goal of developing innovative and effective methods that promote the restoration of function through tissue regeneration and repair.”^{7,8)}。つまり再生リハビリテーションとは、組織再生および機能回復を革新的かつ効果的に促す事を目標に、再生医学と医学的リハビリテーションの原理および実践を統合したものであると解釈できる。これを踏まえ、我々は再生リハビリテーションを以下のように定義している (Fig. 3)。“再生リハビリテーションとは、再生治療技術と相乗することにより、組織再生および機能回復を効果的に促し、生活機能に対する治療効果を最大限引き出すことを目標とした医学的リハビリテーション領域である。”この概念には、従来のリハビリテーションには通常含まれない再生治療技術との相乗作用による組織再生および機能回復の促進が含まれていることが特徴である (Fig. 4)。再生治療技術にリハビリテーションアプローチを効果的に併用させることで、移植 (ドナー) 細胞

の活性化や保護を促し、さらには患者自身 (ホスト) の細胞の活性化や保護、ニッチェの調整を行うことで、組織再生を加速させることが可能であると考えられる。

再生リハビリテーションの概念的段階をFig. 5に示す。細胞移植前から移植される母床を少しでも改善させるために、運動療法や物理療法を行って全身・局所のコンディショニングを開始し、継続的に実施する (ニッチェリハビリテーション)。細胞移植後には、移植細胞の生着と生存を促し、活性化・分化させていく。骨格筋に対する細胞移植治療を例に挙げると、細胞移植後、電気刺激によって細胞生着率が改善することが報告されている³⁾。さらに、例えば筋衛星細胞から筋芽細胞に分化を促し、機能的な筋収縮が再獲得できるように細胞レベルで改善させることが求められる (セルラーリハビリテーション)。そして生活レベルで機能的に組織・臓器が活動できるように成熟化および強化を図り、社会復帰を援助する従来のリハビリテーションへとつなげていく段階を経る。

4. メカニカルストレスによる組織再生の促進

リハビリテーションアプローチで、組織再生を促進させることは可能であろうか？この疑問に答えるためには、生物の発生過程を考えると腑に落ちやすい。我々が有する形態は、様々なメカニカルストレスを発生・成長過程で受けた結果であると考えられる。例えば、血管は血液が流れることで生じるストレスを受けることで血管として成熟し、関節も筋収縮が生じることで適切な関節形態が形成される⁹⁾。また、先天性股関節脱臼に代表されるように、不適切なメカニカルストレスの付与は適切な臼蓋形成を阻害する。つまり、細胞移植治療によってある組織を再生させる場合にも、その組織の発生・成長過程を再現・加速するような適切なメカニカルストレスやニッチェが必要となり¹⁰⁾、それらを提供するのが再生リハビリテーションの役割と

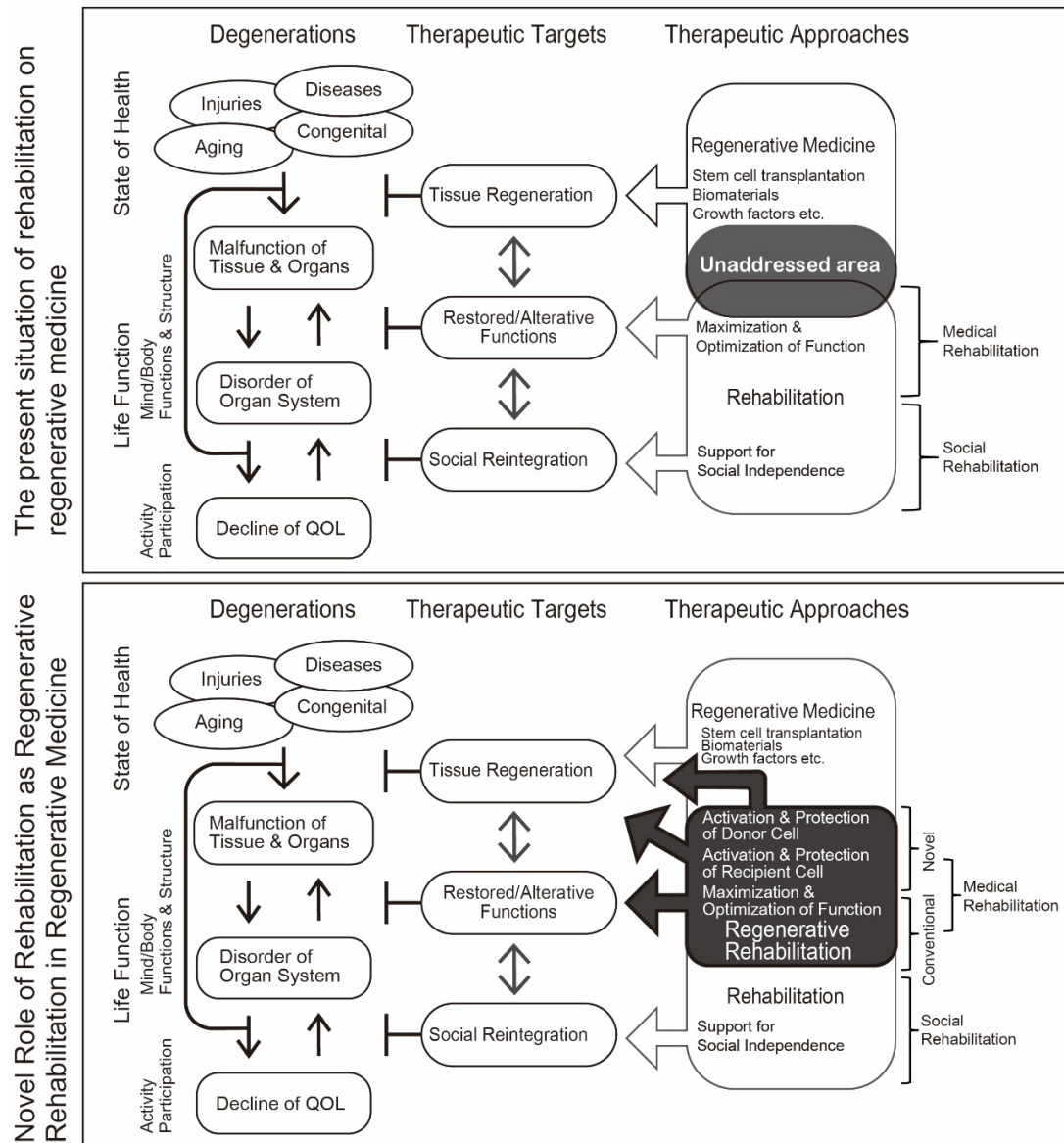


Fig. 4. Proposed concept of Regenerative Rehabilitation.

考える。生体内の細胞は通常細胞外マトリックスに包埋されており、ここに圧縮や伸張、電気的な刺激などが常に加わったり除かれたりしている¹¹⁾。この刺激がインテグリンを代表とする機械的受容器などによって化学的信号に変換され、遺伝子発現や細胞の分化に影響を及ぼす。これによって細胞外マトリックスの産生や変性が惹起されることで組織や細胞自体の力学的特性が変化し、次のメカニカルストレスに対する応答が変化していく¹²⁾。このメカニカルストレスに対する生物学的な反応を治療へと昇華することで、組織再生を促進させ、機能的なアウトカムを導き出すことが可能である¹¹⁾。

5. 再生リハビリテーションにおける理学療法の役割

メカニカルストレスによる組織再生の促進を実現するためには、移植細胞および内在性の細胞に対して、①どんなメカニカルストレスが有効か、強度や頻度はどのくらいが適切か、②その効果とメカニズムの検証、③組織再生効果と安全性、費用対効果、臨床応用の実現性、④長期的観察、患者満足度などを明らかにしていく必要がある (Fig. 6)。これら研究は、生体にメカニカルストレスを負荷もしくは調整する専門的知識と経験を有する理学療法士の専門性が活きる分野である。再生リハビリテーションにおける理学療法の役割は、運動や物理刺激などの様々な介入によって細胞の生物学的反応へと働きかけることで、組織の再生を促

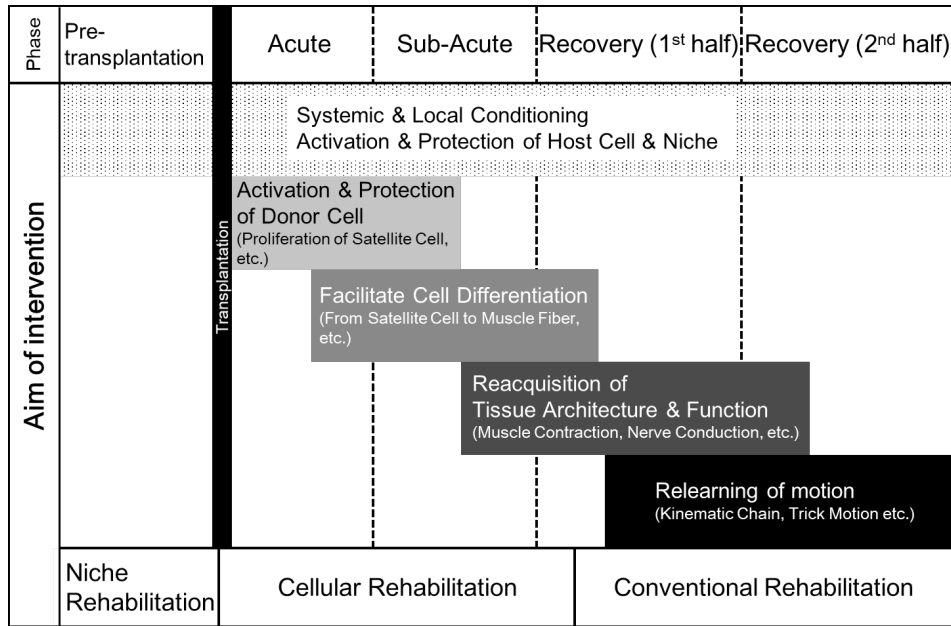


Fig. 5. Conceptual steps of Regenerative Rehabilitation.

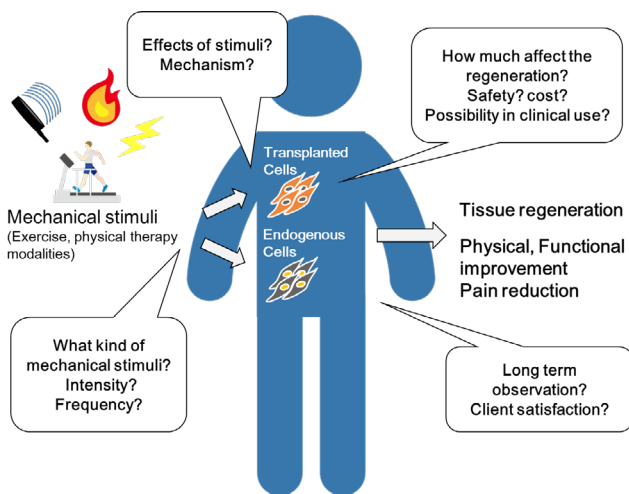


Fig. 6. Roles of physical therapy in the field of Regenerative Rehabilitation.

し、さらに機能回復を図るものである。また、理学療法における再生リハビリテーション研究とは、組織再生を促し、なおかつ機能を改善するための運動や物理刺激などの様々な介入方法とその効果・メカニズムを解明する研究分野であると考えている。より多くの理学療法士が再生リハビリテーション研究分野に参入することを期待している。

6. 再生リハビリテーション研究の歴史

再生リハビリテーション研究分野は、非常に新しい研究分野であると言える。その始まりは、2002年、米

国エモリー大学のSteve Wolf氏がAPTAの年次学会において、生体工学、ゲノム医療、遠隔医療、そして再生リハビリテーションの4つの先端技術を含めたプロジェクトFIRST (Frontiers in Rehabilitative Science Technologies) を提唱したことだとされている。その4年後には、再生リハビリテーション研究で中心的な役割を担っている米国ピッツバーグ大学のAlan Russell氏が、TED Talksにおいて再生リハビリテーションについて述べている¹³⁾。2010年には、Russell氏と同大学のFabrisia Ambrosio氏によって、再生リハビリテーションという概念・名称を世界で初めて記載した論文が公開された¹⁴⁾。2011年にはFirst Annual Symposium on Regenerative Rehabilitationがピッツバーグ大学にて開催され、2013年に再生リハビリテーション国際コンソーシアムがピッツバーグ大学を中心に計8大学で形成された。2018年現在で京都大学を含む計16大学が加盟し、急速な広がりを見せている。また、2016年には、ピッツバーグ大学、スタンフォード大学、メイヨー・クリニック、カリフォルニア大学サンフランシスコ校が中心となって、Alliance for Regenerative Rehabilitation Research and Training (AR³T)¹⁵⁾がアメリカ国立衛生研究所の助成の元に組織され、再生リハビリテーションに関する教育、研究助成金の提供、研究者間の交流促進、技術開発などを行っている。このように、再生リハビリテーションの歴史は非常に浅く、未だ黎明期であると言える。しかしながら、“Regenerative Rehabilitation”という検索ワードを用いてPubMedで検索すると、Ambrosio氏

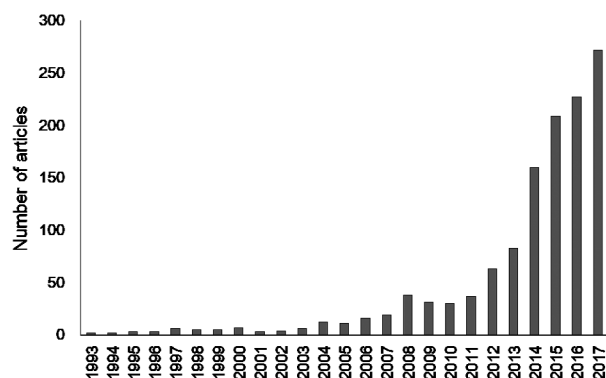


Fig. 7. Number of articles for "Regenerative Rehabilitation".

が初めて再生リハビリテーションに関する論文を発表した2010年頃から急速にヒット件数が増加していることがわかる (Fig. 7)。今後、さらなる発展が予測される。

筆者が所属する京都大学では、2013年から医学研究科人間健康科学系、医学部附属病院、iPS細胞研究所のメンバーが中心となって再生リハビリテーションユニットを組み、研究およびアウトリーチ活動を行っている¹⁶⁾。2016年にはアジアで唯一再生リハビリテーション国際コンソーシアムに加盟し、アジア圏における国際研究拠点の形成を目指している。

7. 今後の展望

理学療法士の養成課程では運動学と生理学を基軸とした教育がなされており、細胞生物学的、さらには分子生物学的な教育は通常カリキュラムに含まれない。しかしながら、再生医療においては細胞レベルにおける生物学的な反応を理解することが必須となる。このギャップが理学療法士の再生医療分野への参画を阻んでいるような印象を受ける。再生医療を支える理学療法士を育成するためには、このギャップを卒前および卒後教育で埋めていく必要があると考える。また、これを教授できる教員の育成も課題となる。

再生リハビリテーション研究は学際的な分野である。患者の機能的な回復を最大限に引き出すために、より研究の早い段階から基礎科学研究者、医師、リハビリテーション専門職などが協働し、共創することで臨床に還元可能な再生医療を効果的・効率的に実現できると考える。ここで圧倒的に足りないピースはリハビリテーション専門職である。多くの若いセラピストが再生医療に興味を抱きつつも、難しそう、自分とは別世界の話だと考えてしまっていないだろうか？再生医療を安全に効果的に患者に届けるためには、リハ

ビリテーションの発展が重要な鍵となる。それを担うのは次世代のセラピストであるはずである。少しでも興味や関心を持ったなら是非声をかけていただきたい。

文 献

- 1) Suzuki K, Smolenski RT, Jayakumar J, Murtuza B, Brand NJ, Yacoub MH: Heat shock treatment enhances graft cell survival in skeletal myoblast transplantation to the heart. *Circulation* 102: III216–21, 2000
- 2) Imura T, Matsumoto M, Fukazawa T, Khalesi E, Sun Y, Takeda M, Uwatoko H, Nakata K, Tanimoto K, Kajiume T, Kawahara Y, Yuge L: Interactive effects of cell therapy and rehabilitation realize the full potential of neurogenesis in brain injury model. *Neurosci Lett* 555: 73–78, 2013
- 3) Distefano G, Ferrari RJ, Weiss C, Deasy BM, Boninger ML, Fitzgerald GK, Huard J, Ambrosio F: Neuromuscular electrical stimulation as a method to maximize the beneficial effects of muscle stem cells transplanted into dystrophic skeletal muscle. *PLoS One* 8: e54922, 2013
- 4) Sasaki Y, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, Nakazaki M, Nagahama H, Suzuki J, Tateyama D, Oka S, Namioka T, Namioka A, Onodera R, Mikami T, Wanibuchi M, Kakizawa M, Ishiai S, Kocsis JD, Honmou O: Synergic Effects of Rehabilitation and Intravenous Infusion of Mesenchymal Stem Cells After Stroke in Rats. *Phys Ther* 96: 1791–1798, 2016
- 5) Tashiro S, Nishimura S, Iwai H, Sugai K, Zhang L, Shinozaki M, Iwanami A, Toyama Y, Liu M, Okano H, Nakamura M: Functional Recovery from Neural Stem/ Progenitor Cell Transplantation Combined with Treadmill Training in Mice with Chronic Spinal Cord Injury. *Sci Rep* 6: 30898, 2016
- 6) Quarta M, Cromie M, Chacon R, Blonigan J, Garcia V, Akimenko I, Hamer M, Paine P, Stok M, Shrager JB, Rando TA: Bioengineered constructs combined with exercise enhance stem cell-mediated treatment of volumetric muscle loss. *Nat Commun* 8: 15613, 2017
- 7) American Physical Therapy Association website: Regenerative Rehabilitation. <http://www.apta.org/regenerativerehab/> (2018年8月21日引用)

- 8) Ambrosio F, Boninger ML, Brubaker CE, Delitto A, Wagner WR, Shields RK, Wolf SL, Rando TA: Guest editorial: emergent themes from second annual symposium on regenerative rehabilitation, Pittsburgh, Pennsylvania. *J Rehabil Res Dev* 50: vii–xiv, 2013.
- 9) Nowlan NC, Chandaria V, Sharpe J: Immobilized chicks as a model system for early-onset developmental dysplasia of the hip. *J Orthop Res* 32: 777–85, 2014
- 10) Chandaria VV, McGinty J, Nowlan NC: Characterising the effects of in vitro mechanical stimulation on morphogenesis of developing limb explants. *J Biomech* 49: 3635–3642, 2016
- 11) Rando TA, Ambrosio F: Regenerative Rehabilitation: Applied Biophysics Meets Stem Cell Therapeutics. *Cell Stem Cell* 22: 608, 2018
- 12) Thompson WR, Scott A, Loghmani MT, Ward SR, Warden SJ: Understanding Mechanobiology: Physical Therapists as a Force in Mechanotherapy and Musculoskeletal Regenerative Rehabilitation. *Phys Ther* 96: 560–569, 2016
- 13) TED talks website: The potential of regenerative medicine. https://www.ted.com/talks/alan_russell_on_regenerating_our_bodies (2018年8月21日引用)
- 14) Ambrosio F, Russell A: Regenerative rehabilitation: a call to action. *J Rehabil Res Dev* 47: xi–xv, 2010
- 15) Alliance for regenerative Rehabilitation Research and Training (AR³T) website. <https://ar3t.pitt.edu/> (2018年8月21日引用)
- 16) 京都大学再生リハビリテーションユニットwebsite. <http://regenerative-rehabilitation.com/> (2018年8月21日引用)