脊椎・脊髄先端医学分野（2009～）須藤英毅

【脊椎・脊髄先端医学分野の歴史】

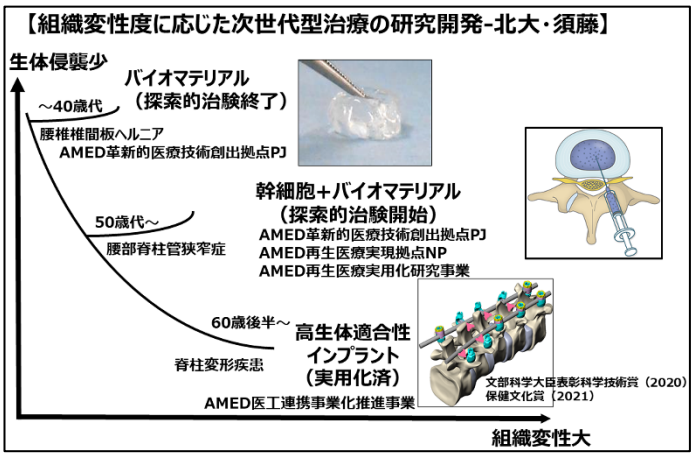
当該分野は、脊椎・脊髄疾患に関する革新的治療を推進するために開設された寄附分野である。教授は整形外科学教室の三浪明男教授が学内兼務し、須藤英毅が特任講師として北海道大学病院整形外科助教より採用された。その後、岩崎倫政教授が学内兼務し、専任の教員としては須藤が特任教授として引き続き職責を担っている。

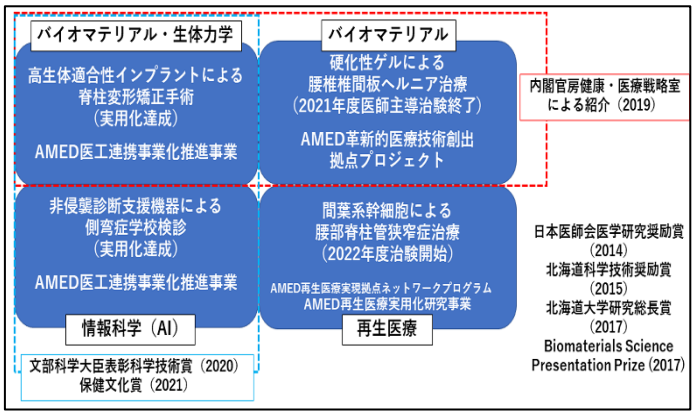
【研究開発の現状と展望】

現在、脊椎固定術などの外科治療が普及しているが、術後の新たな機能障害の報告が認知され、その限界と代替医療に注目が集まっている。須藤は、症例毎に個別化され、低侵襲化を目的とする手術法や医療機器開発を行い、一方では、幹細胞生物学、分子生物学、生体材料学、生体力学などを組み合わせた分野横断的複合アプローチによる椎間板再生医療研究を実施している。

須藤が研究代表者として獲得した科研費や AMED 等の競争的資金は累計 10 億円であり、企業と契約締結した共同研究費は 1 億円以上である。筆頭著者あるいは責任著者としての英文論文の総インパクトファクタ–値は 500、共著を含めた値は 820 を超える。また、特許出願を 26 件実施し(5 件は取得済)、薬事取得を目指すために PMDA との間で対面助言を 7 件実施している。

知財、薬事、資金、成果発表の基本 4 戦略を基盤として複数の企業と共同研究を行うことにより、世界最先端の医療機器や再生医療等製品の実用化研究と次世代型の医療技術開発を加速させている。

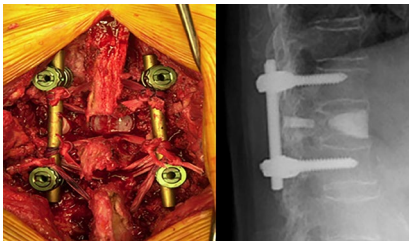




【臨床的研究】

I. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する低侵襲手術法の開発

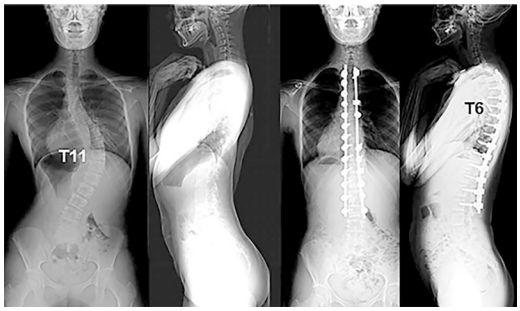
現在、わが国では骨粗鬆症患者が飛躍的に増加している。骨密度が著しく低下した椎体骨折例では従来の手術法では対応が困難な場合が多い。低侵襲化を企図して椎体形成や超高分子量ポリエチレンケーブルを複数組み合わせた後方単独脊柱再建術を開発した。その手術手技と臨床成績（Sudo et al. Eur Spine J 2011, Spine J 2013）は現在でも広く引用されており、2020 年には日本整形外科学会学術総会からの依頼により、シンポジストとしてその内容を紹介している。



骨粗鬆症性椎体骨折に対する手術治療

II. 脊柱変形疾患に対する次世代型手術治療法の確立

整形外科分野で最も難易度の高い手術治療の一つである脊柱側弯症に対する手術法について、須藤は世界トップレベルの臨床英文論文数を有しており、「北海道大学病院の海外に提供できる医療」にも選定され、国内外からの見学者も多い。北大整形外科金田清志第 4 代教授が開発し、世界的に著名な Kaneda device を使用した胸腰椎前方法については優れた長期成績が明らかになっていたが（Sudo et al. J Bone Joint Surg 2013 他)、後方法については技術開発が遅れていた。特に、最重要手術手技の一つであるロッド曲げ形成は、術者の経験や勘に左右され、生じる notch により疲労強度も低下する。これらの課題に対し、時空的観点を取り入れた 4D 解剖学的矯正法が可能なことを世界で初めて実証した(Sudo et al. Spine 2018, Sci Rep 2021)。

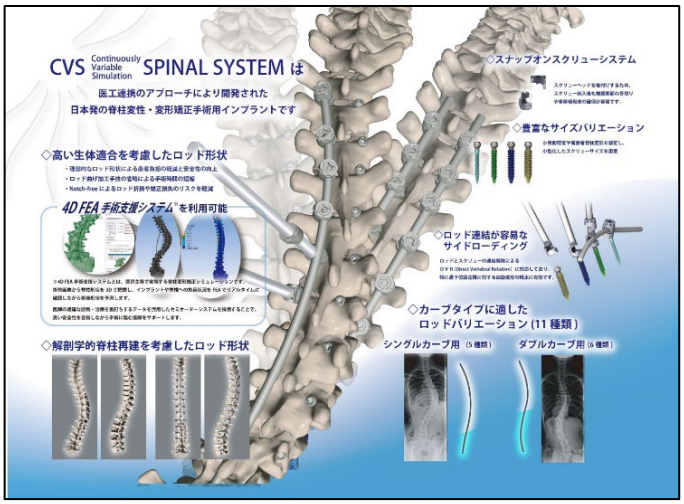


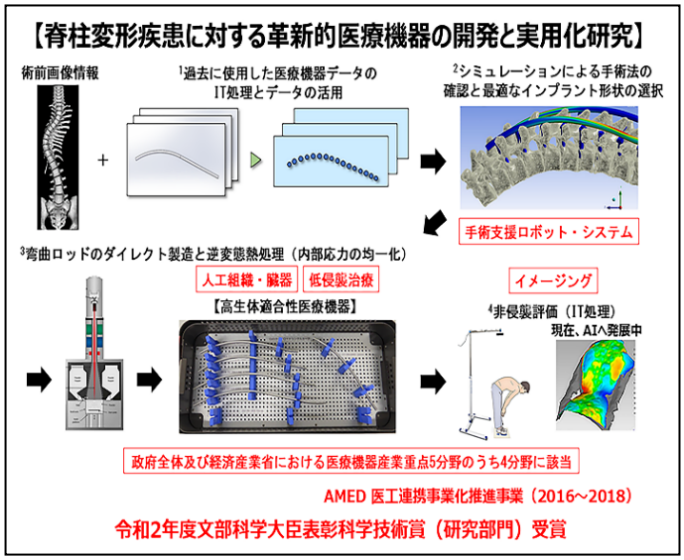
脊柱側弯症に対する 4D 解剖学的矯正術の開発

さらに、こうした次世代型手術戦略を容易に実現できる脊椎インプラント（Kokabu, Sudo, et al. J Orthop Res 2018, Yamada, Sudo et al. Spine 2020, Tachi, Sudo et al.

Front Bioeng Biotech 2021）を AMED 医工連携事業化推進事業の支援により開発し、2019 年から一部実用化を開始している（特許取得済）。本研究開発は、術者の知識・経験や勘に頼っていた手術手技（暗黙知）を定量化することを目的に、医療技術と情報処理技術の異分野連携によりアルゴリズムを開発し、脊椎外科手術用医療機器のデザインから製造までを一貫して行った世界初の事例であり、その独創的な研究内容から、須藤は、文部科学大臣表彰科学技術賞を筆頭者として北大情報科学研究院金井理教授、東北大学金属材料研究所千葉晶彦教授とともに受賞している。

また、この革新的手術法は、整形外科分野のトップジャーナルである Journal of Bone and Joint Surgery の姉妹誌で、エビデンスに基づいた手術手技のみを掲載するビデオジャーナル総説誌である JBJS Essential Surgical Techniques に掲載されている。
https://journals.lww.com/jbjsest/Fulltext/2022/03000/Four_Dimensional_Anatomical_Spinal_Reconstruction.6.aspx





III. 3D 非対称性解析による革新的脊柱側弯症検診システムの開発

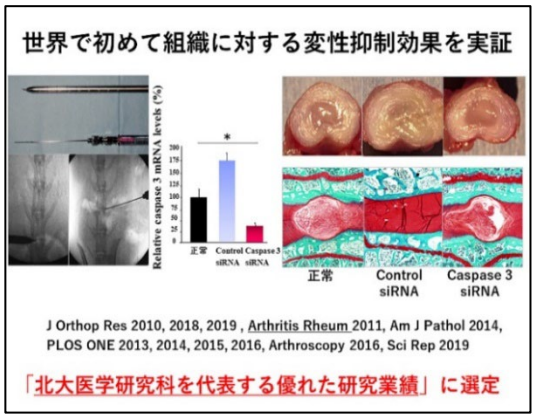
側弯症学校検診では、耳鼻科用オージオメータのような数値化された診断支援システムがない。発見率の地域差などの課題に対して、非侵襲・非接触により側弯角を自動解析できる世界初の側弯症診断支援アルゴリズムを開発した。国内特許取得済であり、JST の支援により国際特許出願と米国での移行手続きを実施している。さらに、AMED 医工連携事業化推進事業の支援による医療機器開発と多施設臨床研究に基づいて、2019 年にクラス II 医療機器として製品名 SCOLIOMAP®の実用化を達成した。AI 介入による精度の向上や着衣解析が可能なことも実証しており（Kokabu, Sudo, et al. Spine J 2021, Ishikawa, Sudo, et al. J Clin Med 2023）、製品のバージョンアップに向けた整備も実施している。

こうした取り組みから、須藤は、「側弯症学校検診の確実な実施に向けた啓蒙活動と側弯症を早期に発見し支援に繋げていく環境整備を幅広く実施することで、重症化を予防する先制医療等による小児保健衛生の向上に貢献している」との業績により、保健文化賞を受賞した。本賞は厚生労働大臣賞等も同時に受賞し、皇居内にて天皇皇后両陛下の拝謁を賜る大変栄誉ある賞とされる。

【基礎的研究、橋渡し研究】

I. アポトーシス・細胞周期関連遺伝子をターゲットにした椎間板に対する組織変性制御機構の解明

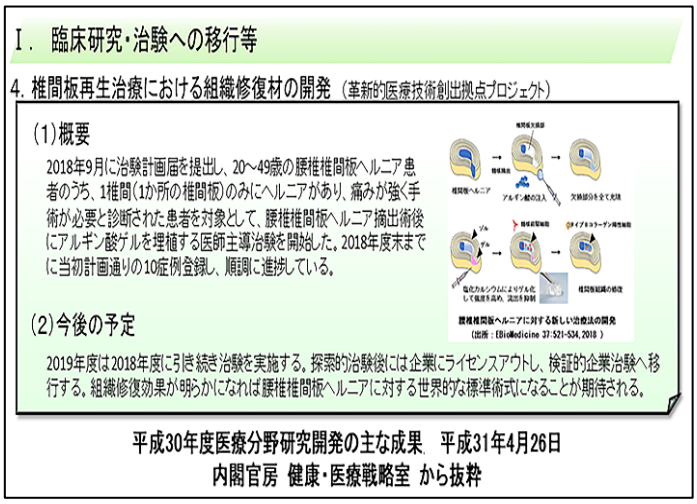
須藤は、これまで、脊柱変形・変性疾患の原因となる椎間板障害に対して多面的にアプローチする研究開発を行ってきた。特にアポトーシス誘導遺伝子 caspase 3 の発現をノックダウンすることで椎間板組織の変性抑制が可能であることを *in vivo* レベルにおいて世界で初めて証明し、米国整形外科基礎学会（2011 年脊椎部門 top score）、米国整形外科学会（2011 年招待発表）など国際学会においても高く評価された。Arthritis Rheum（Sudo et al. 2011）に発表した成果は、北海道大学中期目標期間評価に基づき、「医学研究科を代表する優れた研究業績」として論文が選定された。



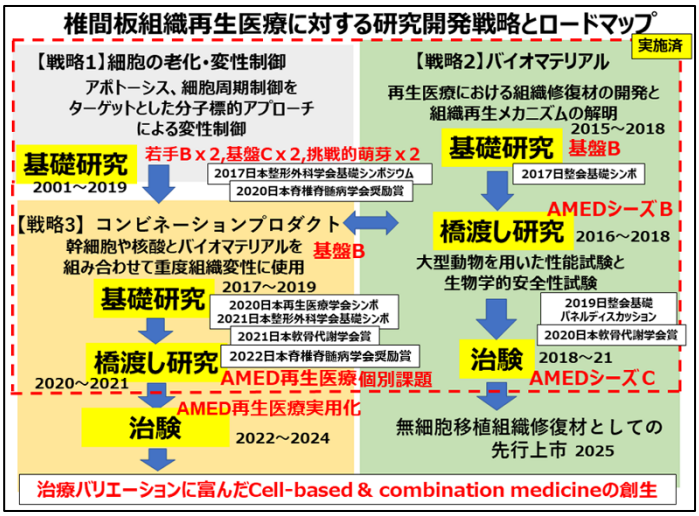
II. 椎間板再生医療に向けた橋渡し研究

これまでの基礎的研究を背景とする椎間板細胞/組織の特殊性についての理解から、生体内の組織修復環境を最適化することで組織再生が可能であると考えるに至り、生体吸収性硬化性ゲルを用いた椎間板自然再生誘導法の研究開発を臨床への橋渡し研究として実施した（科研費基盤研究 B）。

本研究開発は、国内製薬企業との共同研究として実施され、AMED の革新的医療技術創出拠点プロジェクトシーズ B の支援により非臨床 POC を確立し、その成果は Lancet 姉妹誌に掲載された（Tsujimoto, Sudo, et al. EBioMedicine 2018、特許取得済）。その後、シーズ C の支援により First-in-Human 試験として探索的医師主導治験を実施した。内閣官房　健康・医療戦略室による紹介を受けた本研究開発は、現在、検証的企業治験の準備に移行している。



さらに、高齢者の組織変性進行例に対してはバイオマテリアル単独では限界があると考え、幹細胞を併用した細胞治療法の確立を目指している。これまでに明らかにした幹細胞と椎間板細胞の相互作用による組織再生メカニズムと治療コンセプトの確認作業を主体とした基礎研究の成果（Ukeba, Sudo, et al. EBioMedicine 2020）は国内企業との橋渡し研究へと発展している。AMED の preB と再生医療実現拠点ネットワークプログラムの支援により、超高純度な骨髄由来間葉系幹細胞（GCTP 製造）と硬化性ゲル（QMS 製造）の融合研究領域における再生医療等製品としての品質と安全性が確認されている（Ukeba, Sudo, et al. EBioMedicine 2022）。AMED から「極めて優れている」と事後評価されており、さらに AMED 再生医療実用化研究事業に採択されたことで、2022 年 4 月から探索的医師主導治験を開始している。



【研究成果に対する受賞】

当分野では、一貫して生体の持つ自然治癒力を高めるアプローチから、脊柱変性・変形疾患に対する研究開発に取り組んできた。以上の成果により、須藤は、学内では北海道大学研究総長賞を受賞し、国内外では日本医師会医学研究奨励賞、北海道科学技術奨励賞、日本バイオマテリアル学会ハイライト講演賞、Biomaterials Science Presentation Prize (Royal Society of Chemistry)、文部科学大臣表彰科学技術賞、保健文化賞等を受賞した。また、指導した大学院生が Orthopaedic Research Society の Force & Motion Foundation/ORS Young Scientist Travel Grant（2017）や ORS/OREF Travel Grant in Orthopaedic Research Translation（2 名：2018）を、また、North American Spine Society の Best Paper Award（2021）や Resident/Fellow Research Award（2021）を受賞し、国内においては、日本整形外科学会基礎学術集会最優秀演題賞（2022）をはじめ、日本脊椎脊髄病学会奨励賞（2 名：2020, 2022）や日本軟骨代謝学会賞（2 名：2020, 2021）などを受賞している。

【教育について】

須藤は、2010 年からの 10 年間、整形外科学教室の学生教育委員長として試験問題の作成・評価や講義の統括・運営を担当してきた。北大医学部からはエクセレント・ティーチャー（優秀賞）を授与されている。また、北大整形外科専門研修プログラム統括責任者として、専攻医の管理・指導も行っている。医学研究院に設置された寄附分野として、脊椎・脊髄先端医学分野における専任の特任教員は 1 名ではあるが、これまでに、基礎系コース大学院生（6 名）、臨床系コース大学院生（6 名）の学位取得や医員（6 名）に対する研究・英文論文の直接指導を実施しており、医学部、医学研究院、病院の根幹をなす重要な職務として将来の医学・医療を担う医学生や研修医に対する教育を行っている。

（2018 年 11 月初版、2023 年 4 月第 6 版作成）