明　細　書

発明の名称 ： 神経障害の治療剤

技術分野

[0001]　本発明は、神経障害の治療剤に関する。

背景技術

[0002]　間葉系幹細胞は、各種疾患の治療剤として応用されている。例えば、特許文献１及び２には、間葉系幹細胞を用いて神経疾患等を治療することが提案されている。

[0003]　また、特許文献１及び２には、間葉系幹細胞の投与と、リハビリテーションとの併用が治療効果の向上をもたらし得ることが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第２０１７／１８８４５７号

特許文献2：特表２０１３－５０８０１３号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005]　しかし、間葉系幹細胞の投与による神経障害の治療効果の向上に対するさらなるニーズがある。

[0006]　本発明は以上の実情に鑑みてなされたものであり、神経障害の治療により有効な、間葉系幹細胞含有治療剤の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0007]　本発明者らは、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞の静脈内投与とともに患者の神経への刺激付与を併用すること、及び該刺激付与のタイミングや刺激を付与する部位を調整することで上記課題を解決できる点を見出し、本発明を完成するに至った。より具体的には、本発明は以下を提供する。

[0008]　（１）　神経障害の治療剤であって、

前記治療剤は、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞を含む静脈内投与製剤であり、かつ、患者の神経への刺激付与と併用され、

前記刺激付与は、前記治療剤の投与前から投与後６時間までに行われる、治療剤。

[0009] （２） 神経障害の治療剤であって、

前記治療剤は、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞を含む静脈内投与製剤であり、かつ、患者の神経への刺激付与と併用され、

前記刺激は、神経損傷部、神経損傷部周辺、及び神経損傷部の機能を代償する部位からなる群から選択される１以上に優先的に付与される、

治療剤。

[0010] （３） 前記刺激は、運動刺激、感覚刺激、電気刺激、磁気刺激、言語刺激、及び高次脳機能刺激からなる群から選択される１以上である、（１）又は（２）に記載の治療剤。

発明の効果

[0011] 本発明によれば、神経障害の治療により有効な、間葉系幹細胞含有治療剤が提供される。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の実施形態について説明するが、本発明はこれに限定されない。

[0013] ＜治療剤＞

本発明の神経障害の治療剤（以下、「本発明の治療剤」ともいう。）は、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞を含む静脈内投与製剤であり、かつ、患者の神経への刺激付与と併用されるものであり、その使用態様において、以下の２態様を包含する。本発明の治療剤は、以下の２態様のいずれかを備えるものでもよく、両方を備えるものであってもよい。

（１）刺激付与が、治療剤の投与前から投与後６時間までに行われる態様。

（２）刺激が、神経損傷部、神経損傷部周辺、及び神経損傷部の機能を代償する部位からなる群から選択される１以上に優先的に付与される態様。

[0014] 間葉系幹細胞の静脈内投与が神経障害の治療に有用であり得ることは従来知られていた。また、特許文献１及び２には、間葉系幹細胞の静脈内投与にリハビリテーション（全身運動）を組み合わせると、治療効果が高まることが開示されている。

しかし、特許文献１及び２には、間葉系幹細胞の静脈投与とリハビリテーションとのタイミング関係は開示されていない。

これに対し、本発明者は、患者の神経への刺激付与は間葉系幹細胞の投与前から投与後６時間までに行われると特に治療効果が高まることを見出した。

また、本発明者は、間葉系幹細胞の静脈内投与との併用による治療効果は、全身運動（トレッドミル等を用いた運動等）との併用よりも、患者の神経への刺激付与との併用の方が顕著に高くなることを見出した。

[0015] さらに、本発明者は、患者の神経へ付与する刺激は神経損傷部、神経損傷部周辺、及び神経損傷部の機能を代償する部位からなる群から選択される１以上に優先的に付与すると特に治療効果が高いという意外な知見も見出した。

[0016] 本発明によって神経障害の治療効果が高まる理由は、刺激付与のタイミング、及び／又は、刺激を付与する部位を上記のように調整することによって、多数の間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞が患部（神経損傷部等）に移行しやすくなり、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞による効果が促進されるためであると推察される。

[0017] 本発明において「神経障害」とは、神経自体やその機能を損なう任意の障害を意味し、その原因疾患や、神経の損傷部位等は特に限定されない。

[0018] 神経障害の原因疾患としては特に限定されず、神経障害をもたらす任意の疾患が挙げられる。これらの疾患としては、例えば、脳血管疾患、脳腫瘍、脳炎、認知症、神経変性疾患、脊髄損傷、脊髄炎、椎間板ヘルニア、及び、その他の中枢神経疾患や末梢神経障害等が挙げられる。

[0019] 本発明において「神経障害の治療」とは、神経障害にともなう諸症状（運

動障害、構音障害、嚥下障害、高次脳機能障害、認知症、失語症、パーキンソン症候群、運動失調、感覚障害、痛み、冷え、しびれ、ほてり等）が緩和、又は完治することを意味する。

神経障害の治療効果が奏されたかどうかは、ＮＩＨＳＳ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｔｒｏｋｅ Ｓｃａｌｅ）、ｍＲＳ（ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｒａｎｋｉｎ ｓｃａｌｅ）、ＡＩＳ（ＡＳＩＡ Ｉｍｐａｉｒｍｅｎｔ Ｓｃａｌｅ）、Ｆｒａｎｋｅｌ分類、ＳＩＡＳ（Ｓｔｒｏｋｅ Ｉｍｐａｉｒｍｅｎｔ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ）、ＢＲＳ（Ｂｒｕｎｎｓｔｒｏｍ ｓｔａｇｅ）、ＦＭＡ（Ｆｕｇｌ Ｍｅｙｅｒ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ）、ＭＭＴ（ｍａｎｕａｌ ｍｕｓｃｌｅ ｔｅｓｔｉｎｇ）、ＦＭＡ（Ｆｕｇｌ Ｍｅｙｅｒ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ）、標準失語症検査（ＳＬＴＡ）、ＷＡＢ失語症検査、トークン検査、ＭＭＳＥ（Ｍｉｎｉ－Ｍｅｎｔａｌ Ｓｔａｔｅ Ｅｘａｍｉｎａｔｏｎ）等の公知の基準や方法に基づき評価される。

[0020] 本発明において「患者」とは、神経障害を発症している任意の生物を意味する。例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ等の哺乳類、鳥類又は爬虫類、その他の任意の愛玩動物等が挙げられる。

[0021] 以下、本発明の治療剤の構成について詳述する。

[0022] （間葉系幹細胞、間葉系幹細胞に分化可能な細胞）

本発明の治療剤は、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞を含む。本発明の治療剤は、間葉系幹細胞及び間葉系幹細胞に分化可能な細胞の両方を含んでいてもよく、いずれか片方を含んでいてもよい。本発明の治療剤が間葉系幹細胞及び間葉系幹細胞に分化可能な細胞の両方を含む場合、それらの細胞数の割合は特に限定されず、得ようとする治療効果等に応じて適宜調整される。

[0023] 本発明において用いる間葉系幹細胞（Ｍｅｓｅｎｃｈｙｍａｌ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ、ＭＳＣ）は、間葉に由来し、自己複製能及び分化能を有する体性幹細胞であれば、その調製方法や由来する組織等は特に限定されない。

[0024] 本発明において、「間葉系幹細胞に分化可能な細胞」とは、通常分裂増殖によって間葉系幹細胞に分化可能な細胞を意味する。このような細胞は、自己複製能、及び多様な細胞に分化できる分化万能性を併せ持つ。

間葉系幹細胞に分化可能な細胞の例としては、ＩＰＳ細胞（Ｉｎｄｕｃｅｄ Ｐｌｕｒｉｏｐｏｔｅｎｔ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌｓ）、ＥＳ細胞（Ｅｍｂｒｙｏｎｉｃ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌｓ）等が挙げられる。

[0025] 間葉系幹細胞、及び間葉系幹細胞に分化可能な細胞は、骨髄、脂肪、歯髄、血液（末梢血、臍帯血等）、胎盤、臍帯、その他体内の組織から単離されたものであってもよい。

[0026] 間葉系幹細胞、及び間葉系幹細胞に分化可能な細胞は、投与しようとする患者の細胞（自家細胞）に由来するものであってもよく、該患者以外の細胞（他家細胞）に由来するものであってもよい。

[0027] 間葉系幹細胞は、ＥＳ細胞から分化誘導された細胞、誘導多能性幹細胞（ｉＰＳ細胞等）から分化誘導された細胞、株化細胞、Ｍｕｓｅ細胞（Ｍｕｌｔｉ－ｌｉｎｅａｇｅ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｎｇ Ｓｔｒｅｓｓ Ｅｕｄｕｒｉｎｇ Ｃｅｌｌ）等であってもよい。

[0028] 間葉系幹細胞としては、通常、分化マーカー（ＣＤ２４等）が陰性である未分化状態を維持した細胞が使用される。

[0029] 間葉系幹細胞は、各種マーカー発現が以下のいずれかを満たすものであってもよい。

・ ＣＤ７３、ＣＤ９０、ＣＤ１０５、及びＣＤ２００から選ばれる少なくとも１以上が陽性である。

・ ＣＤ１９、ＣＤ３４、ＣＤ４５、ＣＤ７４、ＣＤ７９α、及びＨＬＡ－ＤＲから選ばれる少なくとも１以上が陰性である。

[0030] 間葉系幹細胞は、好ましくはＣＤ７３、ＣＤ９０、ＣＤ１０５、及びＣＤ２００の２以上が陽性であり、ＣＤ１９、ＣＤ３４、ＣＤ４５、ＣＤ７４、ＣＤ７９α、及びＨＬＡ－ＤＲの４以上が陰性であるもの、より好ましくはＣＤ７３、ＣＤ９０、ＣＤ１０５、及びＣＤ２００が陽性であり、ＣＤ１９

、ＣＤ３４、ＣＤ４５、ＣＤ７４、ＣＤ７９α、及びＨＬＡ－ＤＲが陰性であるものが好ましい。

[0031] 間葉系幹細胞としては、各種疾患の治療に応用可能であることが報告された間葉系幹細胞が挙げられ、例えば、国際公開第２０１７／１８８４５７号、国際公開第２００９／００２５０３号、特表２０１３－５０８０１３号公報等に記載された間葉系幹細胞等が挙げられる。

[0032] 間葉系幹細胞としては特に限定されないが、間葉系幹細胞の調製方法として知られる任意の方法を採用できる。

好ましい調製方法としては、日本国特許第４０６１４８７号に記載された方法が挙げられる。この方法は、新鮮骨髄細胞を培養皿に添加して、培養皿に付着して増殖する工程、得られた細胞の一部を再度培養皿上で増殖させる工程等を含む。

[0033] 本発明の治療剤において、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞の投与量や、投与回数は、得ようとする効果や、投与対象である患者の状況（年齢、体重、症状の程度等）に応じて適宜調整できる。

例えば、投与される間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞の細胞数が、投与１回あたり、好ましくは１万～１０億個、１０万～５億個、１００万～２．５億個、１０００万～１．５億個となるように調整してもよい。液剤の濃度は、特に限定されないが、細胞濃度が１万～１０００万個／ｍｌとなるように調整してもよい。

[0034] 本発明の治療剤は、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞の投与数等に応じて、１回あたりの投与に要する時間を調整することが出来る。例えば、本発明の治療剤は、１回あたり数分～数時間（例えば５分～２時間）かけて投与してもよい。

[0035]（治療剤の形態）

本発明の治療剤は、静脈内投与製剤である。したがって、本発明の治療剤には、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞とともに、媒体（生理緩衝液、滅菌水、生理食塩水、ブドウ糖液、培地）や、静脈内投与

製剤に配合されることが知られる成分（乳化剤、界面活性剤、安定化剤等）が必要に応じて配合されていてもよい。

[0036] 本発明の治療剤は、通常、注射又は点滴を介して投与される。

[0037]（刺激付与）

本発明の治療剤は、患者の神経への刺激付与とともに併用され、該刺激付与は以下の２要件のうちいずれか、又は両方を満たす。

（要件１）刺激付与が、治療剤の投与前から投与後６時間までに行われる。

（要件２）刺激が、神経損傷部、神経損傷部周辺、及び神経損傷部の機能を代償する部位からなる群から選択される１以上に優先的に付与される。

[0038] 静脈内投与された間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞は、通常、投与直後から血中濃度が高まり、投与７２時間後には患部（脳等）中で検出不能なレベルまで低下する。

投与された間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞が患部（脳等の神経損傷部位等）やその周辺に残存する間に、患部への血流量等が増加すると、該増加に応じた数の間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞が患部に移行し、治療効果を効率的に高めることが出来る。その具体的手法が上記要件１及び２である。

[0039] 上記（要件１）を満たす態様で本発明の治療剤を使用する場合、治療剤の投与前から投与後６時間までに、刺激（全身運動、局部運動や、後述する運動刺激、感覚刺激、電気刺激、磁気刺激、言語刺激、及び高次脳機能刺激等）を付与する。

上記（要件１）を満たすように刺激付与を行うことで、血中の間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞の残存量が多いタイミングで、患部（脳等）への血流量が増え、患部に移行する間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞の数を増やすことが出来る。

[0040] 上記（要件１）において、「刺激付与が、治療剤の投与前に行われる」とは、刺激付与の開始時点が治療剤の投与開始時点よりも前であることを意味する。

上記（要件１）において、「刺激付与が、治療剤の投与後６時間までに行われる」とは、刺激付与の開始時点が、治療剤の投与開始時点から６時間経過した時点よりも前であることを意味する。

[0041] 上記（要件２）を満たす態様で本発明の治療剤を使用する場合、任意のタイミング（好ましくは要件１を満たすタイミング）で刺激（後述する運動刺激、感覚刺激、電気刺激、磁気刺激、言語刺激、及び高次脳機能刺激等）を付与する。

上記（要件２）を満たすように刺激付与を行うことで、患部（神経損傷部位等）の血流量が他の神経領域よりも優先的に増加するから、患部に移行する間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞の数を増やすことが出来る。

[0042] 本発明において「刺激」とは、刺激を付与した部位へ、生理的変化（電気的変化、血流量の変化、代謝量の変化等の少なくとも１つ、好ましくは２つ以上）をもたらすものを意味する。本発明において付与される刺激の強さは、得ようとする効果や、投与対象である患者の状況（年齢、体重、症状の程度等）に応じて適宜調整できる。

[0043] 本発明において「患者の神経への刺激付与」とは、刺激付与が、患者の身体の全体又は一部に対して刺激を付与することで神経に任意の反応を生じさせることを意味する。ただし、神経に隣接する任意の組織等へも刺激が付与される態様は排除されない。患者への刺激付与は、神経における１箇所のみで行ってもよく、複数箇所で行ってもよい。

[0044] 本発明の刺激の付与は、本発明の治療剤の投与前、投与中、投与後のいずれか１以上の時点で行ってもよい。

[0045] 患者に付与される刺激の種類は、神経への刺激を実現できるものであれば特に限定されない。本発明による治療効果を高めやすいという観点から、刺激は、運動刺激、感覚刺激、電気刺激、磁気刺激、言語刺激、及び高次脳機能刺激からなる群から選択される１以上であることが好ましい。

１つの刺激付与手段によって、これらの刺激のうちの１つ又は複数を同時

に付与し得る。例えば、随意運動介助型電気刺激装置によれば、運動刺激、感覚刺激（体性感覚刺激）、及び電気刺激を同時に患者へ付与し得る。ロボット補助訓練装置（例えば、「ロボットスーツＨＡＬ」（商標））を併用すれば、運動刺激、感覚刺激を同時に患者へ付与し得る。

[0046] ［運動刺激］

本発明において「運動刺激」とは、患部を対象とした運動刺激を意味する。ただし、患部を対象とした運動刺激としては、全身運動（トレッドミル等を用いた運動等）をともなう運動刺激を排除しない。

運動刺激としては、目的とする神経路への刺激量を高めるために、神経筋促通法（ＰＮＦ法、ブルンストローム法、ボバース法等）を併用した態様、川平法（促通反復療法）、Ａｒｍ　Ｂａｓｉｓｉｓ　ｔｒａｉｎｉｎｇ等の集中した反復運動刺激である態様、非麻痺側拘束運動療法（ＣＩ療法：Ｃｏｎｓｔｒａｉｎ－Ｉｎｄｕｃｅｄ　Ｍｏｖｅｍｅｎｔ　Ｔｈｅｒａｐｙ）等の強制的に運動刺激を行わせる態様、付与する刺激を運動刺激だけでなく感覚刺激、電気刺激、磁気刺激を併用する態様が挙げられる。

また、ロボット補助訓練装置（例えば、「ロボットスーツＨＡＬ」（商標））を用いることで、反復した運動刺激、感覚刺激を同時に患者へ付与し得る。

[0047] 例えば、嚥下障害患者に付与する刺激としては、任意の運動刺激と、嚥下訓練との併用が好ましい刺激として挙げられる。

構音障害患者に対しては、任意の運動刺激と、構音訓練との併用が好ましい刺激として挙げられる。

[0048] 運動刺激は、運動神経経路への刺激である。

運動神経経路とは、運動情報を、上位運動ニューロン（大脳皮質一次運動野や脳幹から始まる）から下位運動ニューロンに伝える経路である。この経路には、外側皮質脊髄路、赤核脊髄路、網様体脊髄路、前庭脊髄路、視蓋脊髄路、皮質延髄路等がある。

また、運動神経経路は、下位運動ニューロンにシナプスし、その軸索が末

梢神経となって伸び、錐外筋線維にシナプスすることで目的とする筋肉を収縮させ運動を起こす。

なお、一次運動野は運動前野、補足運動野、帯状皮質運動野、視床、一次体性感覚野、上頭頂小葉等からの調節を受けており、絶えず運動神経経路及び感覚神経経路が調節し合いながら働く。

[0049] ［感覚刺激］

本発明において「感覚刺激」とは、神経障害に関連する感覚（視覚、聴覚、触覚等）のいずれかに対する刺激を意味する。本発明の効果を奏しやすいという観点から、本発明における感覚刺激としては、体性感覚刺激、聴覚刺激、及び視覚刺激が好ましい。

[0050] 本発明において「体性感覚刺激」とは、皮膚感覚、深部感覚、及び内臓感覚の総称を意味する。具体的には、皮膚、粘膜、関節、筋、及び腱等から得られる感覚（痛覚、温度（低温～高温）覚、触圧覚等）が挙げられる。

[0051] 体性感覚刺激を患者に付与する手段としては特に限定されないが、触圧、鍼灸、温熱、重錘、振動等が挙げられる。

[0052] 触圧としては、神経障害を有する部位（手、足等）に対するリハビリテーション（例えば、視覚的に障害を有する部位を確認しながら行うマッサージ）等が挙げられる。

[0053] 鍼灸としては、針や灸（モグサの燃焼）を用いた方法が挙げられる。

[0054] 温熱としては、灸（モグサの燃焼）やホットパック、水治等を用いた方法が挙げられる。

[0055] 重錘としては、リハビリテーションに用いられる軽度な抵抗運動を行うための重錘バンドを用いた方法が挙げられる。

[0056] 振動としては、バイブレーションを用いた方法が挙げられる。

[0057] 本発明において「聴覚刺激」とは、音によって付与される刺激を意味する。音としては特に限定されないが、ヒト等の声、任意の音楽（一定の律動的なリズム等）等が挙げられる。

[0058] 聴覚刺激を患者に付与する手段としては特に限定されないが、リズム聴覚

刺激（Ｒｈｙｔｈｍｉｃ　Ａｕｄｉｔｏｒｙ　Ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ、ＲＡＳ）等であってもよい。

[0059] 本発明において「視覚刺激」とは、視覚情報によって付与される刺激を意味する。視覚情報としては特に限定されないが、空間に存在する任意の情報（文字、絵、映像等）が挙げられる。

[0060] 視覚刺激を患者に付与する手段としては特に限定されないが、機能訓練（視覚探索課題、視覚走査訓練等）、日常生活動作（食事、更衣、排泄、整容、入浴、読書、絵画等）、プリズムアダプテーション等が挙げられる。

[0061] 感覚刺激は、通常、体性感覚（皮膚、粘膜、関節、筋、腱等から得られる感覚）への刺激である。

体性感覚としては、大別して４つのモダリティ（痛覚、温度覚、触圧覚、深部（固有）知覚）があり、それぞれの受容のために特殊化した感覚受容器、神経線維、伝導路等が使われている。

体性感覚が大脳皮質に至る感覚神経経路は明らかにされており、例えば、以下の経路が知られている。

深部感覚・精細な触圧覚：後索－内側毛様体路経系を通る（受容器→１次ニューロン（脊髄に入り、同側後索を上行、同側延髄後索核に終止）→ニ次ニューロン（交差し対側内側毛帯を上行、対側視床ＶＰＬに終止）→三次ニューロン（対側大脳皮質体性感覚野）に至る。）。

温痛覚・粗大な触圧覚：脊髄視床路を通る（受容器→１次ニューロン（脊髄に入り、脊髄後角に終止）→ニ次ニューロン（交差し対側前側索を上行、対側脊髄視床路を上行、対側視床ＶＰＬに終止）→三次ニューロン（対側大脳皮質体性感覚野）に至る。）。

[0062] ［電気刺激］

本発明において「電気刺激」とは、電流を用いて電気的に与えられる刺激を意味する。例えば、患部へ電極を貼り、電気（低周波、中周波、高周波、干渉波等）で神経回路を興奮させる刺激が挙げられる。

[0063] 電気刺激を患者に付与する手段としては特に限定されないが、随意運動介

助型電気刺激装置（ＩＶＥＳ等）を利用した方法や、電流刺激療法として従来知られる方法（経皮的電気刺激（ｔｒａｎｓｃｕｔａｎｅｏｕｓ ｅｌｅｃｔｒｉｃａｌ ｎｅｒｖｅ ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ、ＴＥＮＳ）法、機能的電気刺激（ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｅｌｅｃｔｒｉｃａｌ ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ、ＦＥＳ）法、治療的電気刺激（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｅｌｅｃｔｒｉｃａｌ ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ、ＴＥＳ）法、経頭蓋直流電気刺激（Ｔｒａｎｓｃｒａｎｉａｌ Ｄｉｒｅｃｔ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｓｔｉｍｕｌａｔｉｕｏｎ、ｔＤＣＳ）、脳深部刺激療法（Ｄｅｅｐ Ｂｒａｉｎ Ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ、ＤＢＳ）法等）を用いてもよい。

[0064] 電気刺激とは、通常、麻痺した四肢に対して電極を貼り、低周波、中周波、高周波、干渉波等による刺激によって、神経回路を繰り返し興奮させるものである。

電気刺激によって神経回路を興奮させることで、ゲートコントロール理論で説明されるような疼痛閾値を上昇させたり、運動閾値を低下させて麻痺肢を動かしやすくさせたりすることが出来る。

[0065] ［磁気刺激］

本発明において「磁気刺激」とは、静磁石又は電磁石を用いて磁気的に与えられる刺激を意味する。

[0066] 磁気刺激を患者に付与する手段としては特に限定されないが、磁気刺激として従来知られる方法（例えば、経頭蓋磁気刺激（Ｔｒａｎｓｃｒａｎｉａｌ Ｍａｇｎｅｔｉｃ Ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ、ＴＭＳ）、微弱な電流で刺激する経頭蓋直流電気刺激（Ｔｒａｎｓｃｒａｎｉａｌ Ｄｉｒｅｃｔ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｓｔｉｍｕｌａｔｉｕｏｎ：ｔＤＣＳ）、電極を脳深部に入れ神経系に持続的に電気刺激を加えその機能の制御治療を行う脳深部刺激療法（Ｄｅｅｐ Ｂｒａｉｎ Ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ：ＤＢＳ））等を用いてもよい。

なお、ＴＭＳでは抑制性に作用する低頻度ｒＴＭＳ（１Ｈｚ以下）や、興奮性に作用する高頻度ｒＴＭＳ（５Ｈｚ以上）のような古典的ｒＴＭＳ手法

が代表的であるが、５０Ｈｚの３連発刺激からなるｂｕｒｓｔ刺激を５Ｈｚの頻度で実施する「ｔｈｅｔａ　ｂｕｒｓｔ　ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ（ＴＢＳ）」を用いてもよい。間欠的ＴＢＳ（ｉＴＢＳ：ｉｎｔｅｒｍｉｔｔｅｎｔ　ＴＢＳ）では、シーターバースト刺激（５０Ｈｚの３連発刺激を５Ｈｚ）を２秒間行い、８秒間休止する方法でパルス刺激を行うと運動野の興奮性を亢進する。また、持続的ＴＢＳ（ｃＴＢＳ：　ｃｏｎｔｉｎｕｏｕｓ　ＴＢＳ）では、シーターバースト刺激（５０Ｈｚの３連発刺激を５Ｈｚ）を連続的に行う方法で運動野の興奮性を抑制する。つまり、ＴＢＳは連続的に行うと抑制作用を奏し、断続的に行うと興奮性作用を奏する。ＴＢＳは低頻度又は高頻度のｒＴＭＳよりも弱い刺激強度で実施でき、作用時間がより持続する特徴がある。

[0067] ［言語刺激］

本発明において「言語刺激」とは、言語を介したコミュニケーションによって与えられる刺激を意味する。

[0068] 言語刺激を患者に付与する手段としては特に限定されないが、読む、書く、描く、聞く、話す、復唱する、計算する等の行動を患者に促すことが挙げられる。

[0069] 言語刺激とは、通常、言語に関係する脳部位（ブローカ野、ウェルニッケ野、左角回（ブロードマンの３９野）、左縁上回（ブロードマンの４０野）、小脳、視床、大脳基底核等）への刺激である。

[0070] ［高次脳機能刺激］

本発明において「高次脳機能」とは、認知過程（知覚、記憶、学習、思考、判断等）と行為の感情（情動）を含めた精神（心理）機能の総称である。

本発明において「高次脳機能刺激」とは、記憶訓練、注意訓練、遂行機能訓練、社会的行動訓練を意味する。

[0071] 高次脳機能刺激を患者に付与する手段としては特に限定されないが、記憶訓練、注意訓練、遂行機能訓練、社会的行動訓練等を患者に促すことが挙げられる。

[0072] 高次脳機能刺激とは、刺激の付与対象が前頭葉機能等である場合、通常、最下層から覚醒→抑制・発動性→注意力と集中力→情報処理→記憶→遂行機能・論理的思考の様にピラミッド状の階層性（「総合リハビリテーション２００６年５月号（医学書院）」）のいずれかの段階への刺激である。

[0073] ［その他の刺激］

本発明における「刺激」は上記のほか、患者の生理的変化をもたらし得る任意の刺激を包含する。

例えば、刺激付与が、治療剤の投与前から投与後６時間までに行われる態様である場合、刺激は全身運動等であってもよい。

[0074] ［刺激の確認及び評価］

本発明において、患者に刺激が付与されたかどうかやその強さは、患者における生理的変化の有無や程度によって特定される。

[0075] 刺激付与に関する指標となる生理的変化としては、電気的変化、血流量の変化、代謝量（酸素等の代謝量）の変化等が挙げられる。通常、付与された刺激が強いほど、これらの生理的変化の変化量は大きくなる。例えば、付与された刺激が強いほど、脳の血流量が増える。

[0076] 電気的変化は、例えば、頭皮脳波（ｅｌｅｃｔｒｏｅｎｃｅｐｈａｌｏｇｒａｐｈｙ、ＥＥＧ）、脳磁図（Ｍａｇｎｅｔｏｅｎｃｅｐｈａｌｏｇｒａｐｈｙ、ＭＥＧ）等の非侵襲的脳機能計測法によって特定される。

[0077] 血流量の変化は、例えば脳の血流量の変化について、機能的ＭＲＩ（ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｍａｇｎｅｔｉｃ ｒｅｓｏｎａｎｃｅ ｉｍａｇｉｎｇ）、ＳＰＥＣＴ（ｓｉｎｇｌｅ ｐｈｏｔｏｎ ｅｍｉｓｓｉｏｎ ＣＴ）等の非侵襲的脳機能計測法によって特定される。

[0078] 脳の血流変化及び酸素代謝量の変化は、光トポグラフィー、ＰＥＴ（Ｐｏｓｉｔｒｏｎ Ｅｍｉｓｓｉｏｎ Ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ）検査等によって特定される。

[0079] ［刺激付与のタイミング］

刺激付与が、治療剤の投与前から投与後６時間までに行われる場合、刺激

付与は、かかる期間内の任意の時点で、１回又は複数回行ってもよい。ただし、治療剤の投与後６時間以降の時点でも刺激付与を行うことは排除されない。

[0080] 刺激付与を治療剤の投与前に行う場合、刺激の種類や、患者の状況等に応じて、刺激付与のタイミングは適宜設定できる。

[0081] 刺激の種類に応じて、刺激付与から患部（神経損傷部位等）への血流量が増加するまでの時間や、血流量増加の維持時間が異なる可能性がある。したがって、治療剤の投与のタイミングが、患部の血流量がより高いタイミングと重なるように調整することが好ましい。

具体的には、刺激が感覚刺激や言語刺激である場合、刺激が電気刺激や磁気刺激である場合よりも、刺激付与から患部への血流量が増加するまでの時間が長くなる傾向にある。

そのため、刺激が感覚刺激や言語刺激である場合、刺激付与から治療剤投与までの間を長めに設定（好ましくは６時間前以内、より好ましくは３時間前以内）、又は、治療剤投与から刺激付与までの間を短めに設定する（好ましくは３時間後まで、より好ましくは１時間後まで）することが好ましい。

他方で、刺激が電気刺激や磁気刺激である場合、刺激付与から治療剤投与までの時間を短めに設定（好ましくは３時間以内、より好ましくは１時間以内）することが好ましく、また、治療剤投与から刺激付与までの間を長めに設定する（６時間後まで、好ましくは３時間後まで）することが出来る。

[0082] ［刺激を付与する部位］

刺激が、神経損傷部、神経損傷部周辺、及び神経損傷部の機能を代償する部位からなる群から選択される１以上に優先的に付与される場合、刺激付与がこれらの部位以外に付与されることは排除されない。

[0083] 本発明において「（所定の部位に）優先的に付与される」とは、刺激付与を開始する際に、神経損傷部、神経損傷部周辺、及び神経損傷部の機能を代償する部位のうち少なくとも１以上に対して最初に刺激付与を行うことを意味する。

[0084] 本発明において「神経損傷部」とは、神経の損傷（萎縮、神経遮断、離断、断裂、欠損、脳損傷、脊髄損傷等）が生じた部位そのものを意味する。通常、神経損傷部は神経障害の病因である。

[0085] 本発明において「神経損傷部周辺」とは、神経損傷部そのものではないが神経損傷部の周辺の部位（例えば、神経損傷部位の周囲を取り囲む部位や神経損傷部位に近接した部位）を意味する。

[0086] 本発明において「神経損傷部の機能を代償する部位」とは、神経損傷部の機能を代償しようと働く部位（例えば、第一次運動野が障害を受けた場合は、患側の周辺部の右頭頂葉及び健側の第一次運動野、運動前野、補足運動野等）を意味する。

[0087] 患者への刺激付与が行われる部位としては、例えば、頭部（脳等）、顔面、眼、耳、口、上肢、下肢、体幹、構音器官、嚥下器官等が挙げられる。

[0088] 刺激を付与し得る部位や、刺激の付与方法について、刺激の種類ごとに以下に例示する。

[0089] ［運動刺激の付与例］

右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、「神経損傷部」とは、右側一次運動野（手指支配部）である。

右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、「神経損傷部周辺」とは、損傷を免れた右側一次運動野（手指支配部以外）～運動前野、補足運動野、右側一次感覚野等である。

右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、「神経損傷部の機能を代償する部位」とは、右側頭頂葉、左側一次運動野～運動前野、補足運動野等である。

[0090] 右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、麻痺している左手指を動かそうとすることで神経損傷部への刺激を優先的に与えることが出来る。

右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、麻痺している左手指に近接する部位（損傷を免れた左手指、左手首等）を動かそうとすることで

、神経損傷部周辺に優先的に刺激を与えることが出来る。

右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、麻痺している左手指を使用する各種課題や粗大な動作を促すことで、神経損傷部の機能を代償する部位へ優先的に刺激を与えることが出来る。

[0091] ［感覚刺激の付与例］

右側一次感覚野（三次ニューロン）が神経損傷した場合、「神経損傷部」とは右側一次感覚野である。

右側一次感覚野（三次ニューロン）が神経損傷した場合、「神経損傷部周辺」とは、損傷を免れた右側一次感覚野～右側一次運動野等である。

右側一次感覚野（三次ニューロン）が神経損傷した場合、「神経損傷部の機能を代償する部位」とは、左側一次感覚野、一次感覚野と連絡する二次体性感覚野、頭頂葉連合野、運動野、視覚野等である。

[0092] 右側一次感覚野（三次ニューロン）が神経損傷した場合、感覚障害のある患部に感覚刺激を与えることで神経損傷部への刺激を優先的に与えることが出来る。

右側一次感覚野（三次ニューロン）が神経損傷した場合、感覚障害のある部位に近接する部位に刺激を与えることで神経損傷部周辺部に優先的に刺激を与えることが出来る。

右側一次感覚野（三次ニューロン）が神経損傷した場合、感覚障害のある部位や周辺に感覚刺激を与える際に患者に目で見て確認させたり、健側と同時に同程度の感覚刺激を与えたりすることで、神経損傷部の機能を代償する部位へ優先的に刺激を与えることが出来る。

[0093] ［電気刺激の付与例］

右側第二指が神経損傷した場合、「神経損傷部」とは右側第二指である。

右側第二指が神経損傷した場合、「神経損傷部周辺」とは、神経損傷を免れた右側第一、三、四、及び五指等である。

右側第二指が神経損傷した場合、「神経損傷部の機能を代償する部位」とは、右側手首、前腕、上腕、及び肩等である。

[0094] 右側第二指が神経損傷した場合、神経損傷部である右第二指への電気刺激を与えることで神経損傷部への刺激を優先的に与えることが出来る。

右側第二指が神経損傷した場合、神経障害のある右第二指に近接する右側第一、三、四、又は五指に電気刺激を与えることで神経損傷部周辺部に優先的に刺激を与えることが出来る。

右側第二指が神経損傷した場合、右側手首、前腕、上腕、又は肩に電気刺激を与えることで、神経損傷部の機能を代償する部位へ優先的に刺激を与えることが出来る。

[0095] ［磁気刺激の付与例］

右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、「神経損傷部」とは右側一次運動野（手指支配部）である。

右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、「神経損傷部周辺」とは、損傷を免れた右側一次運動野（手指支配部以外）～運動前野、補足運動野、右側一次感覚野等である。

右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、「神経損傷部の機能を代償する部位」とは、右側頭頂葉、左側一次運動野～運動前野、補足運動野等である。

[0096] 右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、右側一次運動野（手指支配部）に興奮性磁気刺激（高頻度ｒＴＭＳ〈５Ｈｚ以上〉あるいは間欠的ＴＢＳ等）を与えることで神経損傷部への刺激を優先的に与えることが出来る。

右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、神経損傷部に近接する部位である右側一次運動野（手指支配部以外）～運動前野、補足運動野、右側一次感覚野に興奮性磁気刺激を与えることで神経損傷部周辺部に優先的に刺激を与えることが出来る。

右側一次運動野（手指支配部）が神経損傷した場合、右側頭頂葉に対して興奮性磁気刺激を与えることで、神経損傷部の機能を代償する部位へ優先的に刺激を与えることが出来る。

また、左側一次運動野に抑制性磁気刺激（低頻度ｒＴＭＳ〈１Ｈｚ以下〉あるいは持続的ＴＢＳ）を与えることで、左側大脳から右側大脳にかかる活動の抑制（半球間抑制）を低下させ、結果的に、神経損傷部（右側一次運動野〈手指支配部〉）、周辺部（右側一次運動野〈手指支配部以外〉～運動前野、補足運動野、右側一次感覚野）、代償部（右側頭頂葉）を抑制から開放し、それらの血流や興奮性を上げることが出来る。

[0097] ［言語刺激の付与例］

ウェルニッケ野が神経損傷した場合、「神経損傷部」とはウェルニッケ野である。

ウェルニッケ野が神経損傷した場合、「神経損傷部周辺」とは、神経損傷を免れたウェルニッケ野、ブローカ野、及び両者を結ぶ伝導路（弓状束）を含む言語回路等である。

ウェルニッケ野が神経損傷した場合、「神経損傷部の機能を代償する部位」とは、左角回（ブロードマンの３９野）、左縁上回（ブロードマンの４０野）、小脳、視床、大脳基底核等である。

[0098] ウェルニッケ野が神経損傷した場合、感覚性言語刺激を与えることで神経損傷部への刺激を優先的に与えることが出来る。

ウェルニッケ野が神経損傷した場合、復唱させたり、運動性言語刺激を与えたりすることで神経損傷部周辺部に優先的に刺激を与えることが出来る。

ウェルニッケ野が神経損傷した場合、音韻、単語、文法、読解、計算等の課題を与えることで、神経損傷部の機能を代償する部位へ優先的に刺激を与えることが出来る。

[0099] ［高次脳機能刺激の付与例］

神経損傷により遂行機能障害が生じた場合、「神経損傷部」とは遂行機能を支配する脳の部位である。

神経損傷により遂行機能障害が生じた場合、「神経損傷部周辺」とは、遂行機能の下層にある記憶や情報処理を支配する脳の部位である。

神経損傷により遂行機能障害が生じた場合、「神経損傷部の機能を代償す

る部位」とは、記憶や情報処理のさらに下層にある、注意力、集中力、抑制、発動性、覚醒等を支配する脳の部位である。

[0100] 神経損傷により遂行機能障害が生じた場合、遂行機能訓練を行うことで神経損傷部への刺激を優先的に与えることが出来る。

神経損傷により遂行機能障害が生じた場合、遂行機能の下層にある記憶や情報処理訓練を行うことで神経損傷部周辺部に優先的に刺激を与えることが出来る。

神経損傷により遂行機能障害が生じた場合、記憶や情報処理のさらに下層にある、注意力、集中力、抑制、発動性、覚醒に対する訓練を行うことで、神経損傷部の機能を代償する部位へ優先的に刺激を与えることが出来る。

実施例

[0101] 以下に、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0102] ＜間葉系幹細胞＞

特許４０６１４８７号の実施例３の方法で、間葉系幹細胞を１００万個／ｍｌの濃度で含む液剤を調製した。

[0103] ＜患者への処置＞

後記の神経障害の諸症状を有する患者に、上記で調製した間葉系幹細胞を静脈内投与した。あわせて、刺激付与（運動刺激、感覚刺激、電気刺激、磁気刺激、言語刺激、及び高次脳機能刺激のいずれか１つ）を行った。

[0104] （間葉系幹細胞の静脈内投与）

各患者には、上記液剤１００ｍｌを点滴で１時間かけて、１回静脈内投与した。

[0105] （刺激の付与）

各患者に与えた刺激の詳細は下記のとおりである。

[0106] なお、以下、「間葉系幹細胞の投与１時間前に刺激付与を行った」とは、刺激付与の開始時点が、間葉系幹細胞の投与開始時点の１時間前であったことを意味する。

「間葉系幹細胞の投与中に刺激付与を行った」とは、刺激付与の開始時点が、間葉系幹細胞の投与中（１時間の細胞投与時間のいずれかの時点）であったことを意味する。

「間葉系幹細胞の投与ｎ時間後に刺激付与を行った」とは、刺激付与の開始時点が、間葉系幹細胞の投与開始時点のｎ時間後であったことを意味する。

[0107] ［運動刺激］

４８歳脳出血男性患者に対して、運動刺激付与として促通反復療法を施行した。

本例では、刺激付与の部位を神経損傷部（左手指、左足～下腿部）、神経損傷周辺部（左手関節部～前腕、左膝関節部～大腿部）、神経損傷部の機能を代償する部位（左肘関節部～肩関節部、左股関節部）に設定した。

運動刺激付与は、間葉系幹細胞の投与６及び１時間前、投与中、並びに投与３、６及び１２時間後に行った。

１回あたりの刺激付与時間は各部位３０分に設定した。

また、同様の症状を有する５０歳男性患者に全身運動（１回あたり３０分のトレッドミルによる運動）を行わせ、上記同様に間葉系幹細胞を投与した。

[0108] ［感覚刺激］

４８歳脳出血男性患者に対して、感覚障害のある患者の上下肢への感覚刺激付与として、麻痺肢に氷嚢にて冷却刺激を与えながら、聴覚的刺激（声かけ）を与え、さらには上下肢の位置を視覚的にも確認するよう指示した。

本例では、刺激付与の部位を神経損傷部（左手指、左足～下腿部）、神経損傷周辺部（左手関節部～前腕、左膝関節部～大腿部）、神経損傷部の機能を代償する部位（左肘関節部～肩関節部、左股関節部）に設定した。

感覚刺激付与は、間葉系幹細胞の投与６及び１時間前、投与中、並びに投与３、６及び１２時間後に行った。

１回あたりの刺激付与時間は各部位３０分に設定した。

上記の感覚刺激は、患側上下肢に対して行った。

また、同様の症状を有する５０歳男性患者の健側上下肢に対して感覚刺激（１回あたり３０分）を行い、上記同様に間葉系幹細胞を投与した。

[0109] ［電気刺激］

４８歳脳出血男性患者に対して、麻痺した患者の上下肢に、電気刺激付与として、手足の麻痺した患者の手足に貼った電極を介して低周波刺激を付与した。

本例では、刺激付与の部位を神経損傷部（左手指、左足～下腿部）、神経損傷周辺部（左手関節部～前腕、左膝関節部～大腿部）、神経損傷部の機能を代償する部位（左肘関節部～肩関節部、左股関節部）に設定した。

電気刺激付与は、間葉系幹細胞の投与６及び１時間前、投与中、並びに投与３、６及び１２時間後に行った。

１回あたりの刺激付与時間は各部位２０分に設定した。

上記の電気刺激は、患側上下肢に対して行った。

また、同様の症状を有する５０歳男性患者の健側上下肢に対して電気刺激（１回あたり２０分）を行い、上記同様に間葉系幹細胞を投与した。

[0110] ［磁気刺激］

経頭蓋磁気刺激によって、ＴＭＳ装置（ＣＲＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社製）を用いて、４８歳脳出血男性患者の頭部に磁気刺激付与を行った。具体的には、間欠的ＴＢＳ（ｉＴＢＳ： ｉｎｔｅｒｍｉｔｔｅｎｔ ＴＢＳ；１ｂｕｒｓｔ ５０Ｈｚ，３ ｓｔｉｍｕｌｉ）にて、８０％の運動時閾値の強度で５Ｈｚ（時間間隔２００ｍｓ）で与え、刺激を２秒間行い８秒間休止する方法で合計２０００パルス刺激とした。

本例では、刺激付与の部位を神経損傷部（患側一次運動野手指支配部）、神経損傷周辺部（患側一次運動野手指支配部以外）、神経損傷部の機能を代償する部位（右側頭頂葉）に設定した。

磁気刺激付与は、間葉系幹細胞の投与６及び１時間前、投与中、並びに投与３、６及び１２時間後に行った。

１回あたりの刺激付与時間は各部位２０００パルス、約１１分に設定した。

上記の磁気刺激は、患側頭部に対して行った。

また、同様の症状を有する５０歳男性患者に対して、音のみを発するプラセボ患部頭部磁気刺激（１回あたり２０００パルス、約１１分）を行い、上記同様に間葉系幹細胞を投与した。なお、プラセボ患部頭部磁気刺激は、実際には患者へ磁気刺激を付与しないものである。

[0111] ［言語刺激］

８１歳脳出血女性で失語症を認める患者に対して言語刺激付与を行った。言語刺激としては、コミュニケーション課題（読む、書く、聞く、話す、復唱、計算）を用いた刺激を付与した。

言語刺激付与は、間葉系幹細胞の投与６及び１時間前、投与中、並びに投与３、６及び１２時間後に行った。

刺激付与時間は６０分に設定した。

[0112] ［高次脳機能刺激］

８１歳脳出血女性で高次脳機能障害（注意障害）が認められた患者に対して高次脳機能刺激付与を行った。高次脳機能刺激としては、注意訓練としてＡｔｔｅｎｔｉｏｎ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｔｒａｉｎｉｎｇを行った。

高次脳機能刺激付与は、間葉系幹細胞の投与６及び１時間前、投与中、並びに投与３、６及び１２時間後に行った。

刺激付与時間は６０分に設定した。

[0113] ［参考試験］

参考として、８１歳脳出血女性で失語症を認める患者に対して、１時間、受動的に、ラジオを聴かせるか、又はテレビを視聴させた。

これらの刺激は、間葉系幹細胞の投与６及び１時間前、投与中、並びに投与３、６及び１２時間後に行った。

[0114] ＜神経障害の治療効果＞

患者へ各処置を行った後、各症状について下の指標で治療効果を評価し、

下の基準で評価結果を分類した。その結果を表１に示す。

[0115]（評価）

麻痺・感覚障害： ＳＩＡＳ（Ｓｔｒｏｋｅ Ｉｍｐａｉｒｍｅｎｔ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ）、ＦＭＡ（Ｆｕｇｌ－Ｍｅｙｅｒ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ）

脳梗塞： ＮＩＨＳＳ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｔｒｏｋｅ Ｓｃａｌｅ）

失語症： 標準失語症検査（ＳＬＴＡ）

高次脳機能：ＭＭＳＥ（Ｍｉｎｉ－Ｍｅｎｔａｌ Ｓｔａｔｅ Ｅｘａｍｉｎａｔｏｎ）

[0116]（評価基準－運動刺激）

◎：全身運動（細胞投与１２時間後）の結果に比べて著明な治療効果が認められた。

○：全身運動（細胞投与１２時間後）の結果に比べて治療効果が認められた。

△：全身運動（細胞投与１２時間後）の結果に比べて若干の治療効果が認められた。

[0117]（評価基準－感覚刺激、電気刺激）

◎：健側刺激（細胞投与１２時間後）の結果に比べて著明な治療効果が認められた。

○：健側刺激（細胞投与１２時間後）の結果に比べて治療効果が認められた。

△：健側刺激（細胞投与１２時間後）の結果に比べて若干の治療効果が認められた。

[0118]（評価基準－磁気刺激）

◎：プラセボ患側磁気刺激（細胞投与１２時間後）の結果に比べて著明な治療効果が認められた。

○：プラセボ患側磁気刺激（細胞投与１２時間後）の結果に比べて治療効

果が認められた。

△：プラセボ患側磁気刺激（細胞投与１２時間後）の結果に比べて若干の治療効果が認められた。

[0119]（評価基準－言語刺激、高次脳機能刺激、参考試験）

◎：細胞投与及び刺激付与前と比べて顕著な治療効果が認められた。

○：細胞投与及び刺激付与前と比べて治療効果が認められた。

△：細胞投与及び刺激付与前と比べて若干の治療効果が認められた。

×：細胞投与及び刺激付与前と比べて変化が認められなかった。

[0120] [表1]

	運動刺激			全身運動
	神経損傷部	神経損傷周辺部	神経損傷部の機能を代償する部位	
細胞投与６時間前	△	△	△	－
細胞投与１時間前	○	○	○	△
細胞投与中	◎	◎	◎	△
細胞投与３時間後	◎	◎	◎	△
細胞投与６時間後	◎	◎	◎	△
細胞投与１２時間後	○	○	○	－（比較基準）

[0121]

[表2]

	患側感覚刺激			健側 感覚刺激
	神経損傷部	神経損傷 周辺部	神経損傷部 の機能を代償 する部位	
細胞投与 6時間前	△	△	△	－
細胞投与 1時間前	○	○	○	－
細胞投与中	◎	◎	◎	－
細胞投与 3時間後	◎	◎	◎	－
細胞投与 6時間後	◎	◎	◎	－
細胞投与 12時間後	△	△	△	－ （比較基準）

[0122] [表3]

	患側電気刺激			健側 電気刺激
	神経損傷部	神経損傷 周辺部	神経損傷部 の機能を代償 する部位	
細胞投与 6時間前	△	△	△	－
細胞投与 1時間前	○	○	○	－
細胞投与中	◎	◎	◎	－
細胞投与 3時間後	◎	◎	◎	－
細胞投与 6時間後	◎	◎	◎	－
細胞投与 12時間後	△	△	△	－ （比較基準）

[0123]

[表4]

	患側磁気刺激			プラセボ患側磁気刺激
	神経損傷部	神経損傷周辺部	神経損傷部の機能を代償する部位	
細胞投与6時間前	△	△	△	－
細胞投与1時間前	○	○	○	－
細胞投与中	◎	◎	◎	－
細胞投与3時間後	◎	◎	◎	－
細胞投与6時間後	◎	◎	◎	－
細胞投与12時間後	△	△	△	－（比較基準）

[0124] [表5]

	言語刺激	高次脳機能刺激	参考試験（ラジオ）	参考試験（テレビ）
細胞投与6時間前	△	△	△	△
細胞投与1時間前	○	○	△	△
細胞投与中	◎	◎	△	△
細胞投与3時間後	◎	◎	△	△
細胞投与6時間後	◎	◎	△	△
細胞投与12時間後	△	△	×	×

[0125] 上記のとおり、本発明の要件を満たす用法で用いた治療剤によれば、神経障害の症状の大幅な改善が認められた。

請求の範囲

[請求項1] 神経障害の治療剤であって、

前記治療剤は、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞を含む静脈内投与製剤であり、かつ、患者の神経への刺激付与と併用され、

前記刺激付与は、前記治療剤の投与前から投与後６時間までに行われる、

治療剤。

[請求項2] 神経障害の治療剤であって、

前記治療剤は、間葉系幹細胞及び／又は間葉系幹細胞に分化可能な細胞を含む静脈内投与製剤であり、かつ、患者の神経への刺激付与と併用され、

前記刺激は、神経損傷部、神経損傷部周辺、及び神経損傷部の機能を代償する部位からなる群から選択される１以上に優先的に付与される、

治療剤。

[請求項3] 前記刺激は、運動刺激、感覚刺激、電気刺激、磁気刺激、言語刺激、及び高次脳機能刺激からなる群から選択される１以上である、請求項１又は２に記載の治療剤。