

脊髄損傷の神経修復に関するレビュー

分担研究：発達の観点から見た療育指導の在り方に関する研究

研究協力者 川口 三郎*

要約：発達過程や脳損傷後の中枢神経回路網の可塑性を神経組織学的、生理学的、行動学的に理解することは心身障害児の療育指導を改善していく上で示唆と理論的根拠をうるために必要なことと思われる。本研究協力者はそうした観点から、脳の発達と可塑性に関する内外の文献を渉猟し、レビューを行い、また、自らも動物実験を行い、心身障害児の診断、治療、リハビリテーション、あるいは福祉に関する領域へ基礎医学の側から架橋をかけようとする。ここでは、脊髄損傷の神経修復に関して行ったレビュー¹を要約して報告する。

見出し語：心身障害児・脊髄損傷・二分脊椎・神経修復

緒言：脊髄損傷によって対麻痺や四肢麻痺が起こるとの記載は古代エジプトのパピルス文書にさかのぼることができるという。脊髄損傷は、古くは落下、現在、先進国では交通災害やスポーツ事故が主な原因であるが、いずれにしても人類が始まって以来、その活動に伴う不可避的な産物として起こり続けてきたものであり、また、二分脊椎は云わば先天的な脊髄損傷とも考えられるもので、その悲惨な症状の救済は古くから人々の切実な関心事であった。かつては「哺乳動物の中枢神経伝導路は再生しないか、たとえ再生したとしても極めて微々たるもので機能的意義を有しない」と広く信じられ、損傷されたり、先天的に欠落している神経路を修復することは不可能とされてきた。しかし、最近20年程の研究成果によって、ヒトの中枢神経系の修復は可能であり、脊髄損傷によって対麻痺や四肢麻痺になった人達の手足を再び動かせるようにすることも決して不可能な夢ではないとの楽観論²が承認を広げている。

研究の現状と展望：現在、多くの人々によって有望と目されている脊髄損傷の神経修復の試みは大まかに言えば以下の4つに分類できる。第1は末梢神経線維あるいはシュワン細胞が中枢神経軸索のよい導通路となることに着目してそれらを中枢神経系に移植して中枢神経軸索の再生を促そうとするものである。第2は中枢神経線維のミエリンやオリゴデンドロサイトに中枢神経軸索の成長を抑制する因子の存在することが見出されたことから、それを抗体により中和化し、さらにこれに加えて軸索の成長を促す作用をもつ神経栄養因子NT-3を作用させようとするものである。

第3は胎児中枢神経組織の移植により神経細胞を補填すると共にグリアや細胞外基質に含まれる軸索を誘導する「手がかり」を導入して神経回路を再構築しようとするものである。第4は未分化幹細胞の導入である。導入された細胞が移動して神経細胞に分化して新たな神経結合を形成することを期待するものである。第1のカテゴリーに属する研究では、多くの報告の共通な所見として、中枢神経軸索は末梢神経あるいはシュワン細胞を導通路としてよく伸びること、しかし、そうして伸びた中枢神経軸索は再び中枢神経系に入るとそれから先は、極く短い距離しか伸びないということである。恐らく末梢神経やシュワン細胞は中枢

神経軸索を非選択的に受け入れてその伸長の足場を提供するのに対して、中枢神経系はそれぞれの投射路を導くための手掛かり(cues) - 恐らく重層的な構造をもった - によって軸索を極めて選択的に受け入れ、適合する軸索にのみ伸長の足場を提供するのではないかと思われる。もし、そうであれば、ちょうどコンピューターの関連機器をつなぐケーブルのように、末梢神経やシュワン細胞の移植によって中枢神経系の対応する部位をつなげば、軸索は再び中枢神経系の中に入ったあとも長い距離を伸びる可能性が出てくるとも考えられるであろう。実際、Chengらは成熟ラットの脊髄髄節を切除し、その空隙に白質と灰白質をつなぐようにして複数の肋間神経を移植することにより、錐体路が移植した神経を越えて尾側に伸び、腰膨大に達したことを報告³している。彼らは、白質に存在する軸索伸長抑制因子の働きを回避するために白質と灰白質をつないだとしていたが、移植した複数の肋間神経の一部によって錐体路の通る後索深部と錐体路の終止する灰白質が架橋されたものと推測される。この結果は、錐体路は移植した神経を越えて尾側には伸びることはなく、機能回復もなかったとする従来の報告の限界を破ったものとして注目に価する。培養したシュワン細胞を半透過性のある人工的な高分子で包んだ筒を作り、それを脊髄髄節を切除したあとの空隙に埋めるとその筒の中に脊髄のニューロンの軸索が入り込んでくること、それにNT-3やBDNFなどの神経栄養因子あるいはやメチルプレドニソロンを投与することにより、そうしたニューロンの数が増加することが報告されている。第2のカテゴリーの試みはSchwabらが哺乳動物の中枢神経系ではミエリンやオリゴデンドロサイトに軸索の伸長を抑制する因子(35kDと250kDの蛋白質)が存在することを見出したことから始まったものである。その因子は分子構造が同定されているわけではないが、彼らはその抗体(IN-1)を作ること成功し、錐体路を切断した成熟ラットに、その抗体を作用させると、錐体路は再生して切断部を越えて尾側に伸びること、それにNT-3を作用させると、その再生が促進されること、そうした再生線維によって部分的な機能回復が起こることを報告⁴した。第3のカテゴリーに属する試みでは、新生児期の仔ネコを用いて、その脊髄を胸髓下

* 京都大学大学院医学研究科・医学部・認知行動脳科学

Saburo Kawaguchi, Department of Integrative Brain Science, Graduate School and Faculty of Medicine, Kyoto University

部で切断したあとに同じ種の胎児の脊髄組織を移植して神経結合の形成と運動機能の回復を調べた報告がある。それは脊髄髄節置換のような相同組織の相同部位への移植ではないが、それでも脊髄より上部構造からセロトニン作動性、ドパミン作動性の投射線維が移植片に入り、一例では移植片を越えて尾側に伸びていたとされる。こうした動物の後肢は体重を支えることができ、上肢との協調も認められたという。以上に紹介した3つのカテゴリーの試みではいずれも新たな神経結合の形成と機能の回復が観察されている。しかし、形成された神経結合は新生ラットの脊髄髄節置換の報告以外は量的に僅かであり、その延長も短かく、従って、機能回復も極めて不十分である。注目に値すると述べたChengらの報告でも、腰膨大に注射した錐体路は量的には微々たるものであり、機能回復が起こったと云っても運動のスコアから推定すると辛うじて立つことができるという程度のものである。感覚・運動系神経路のように精緻な体部位局在を示す点对点投射系で著明な機能回復を達成しようとするれば、量的にも距離的にも、また、体部位局在の再現性においても正常に近い神経結合を作らなければならないであろう。第1と第2のカテゴリーの試みでは、形成される神経結合は異所性にならざるを得ないように思われる。相当程度に正常に近い神経結合をつくり得た⁵のは、現在のところ、第3のカテゴリーに属するものだけである。脊髄髄節の置換では胎児の中樞神経組織と宿主の中樞神経組織に含まれる「手掛かり」の整合性がとれたために正常と同様な神経結合ができたと筆者は考えており、そうした「手掛かり」を物質レベルで究明することが将来の展望を切り開くことになるのではないかと予測している。

結語：脊髄損傷の神経修復を可能とする楽観論がそれ

を不可能としてきた積年の悲観論にとって替わったとは云っても、対麻痺や四肢麻痺を直すという夢の実現に向けての道程は前途遠遠である。そのために解決しなければならない課題は数多くあり、もとより、それらが解決できるという保障があるわけではない。中でも最も重要な課題は神経修復により脊髄損傷モデル動物（切断ではなく挫滅による損傷）が対麻痺から回復して、四肢の協調歩行ができることを確証を挙げて明らかにすることではないかと思われる。本報告では詳細を紹介しなかった未分化幹細胞の導入を含む4つのカテゴリーの試みのいずれかによって今後数年の内にこの課題が解決されることを期待したいと思う。この課題が解決されれば臨床的応用への展望が開かれることになるであろう。今後の研究の進展を刮目して待ちたい。

文献：

1. 川口三郎：脊髄損傷の神経修復。神経進歩 40: 845-855, 1996.
2. Young W: Spinal cord regeneration. Science 273: 451, 1996
3. Cheng H, Cao Y, Olson L: Spinal cord repair in adult paraplegic rats: partial restoration of hind limb function. Science 273: 510-513, 1996.
4. Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, Dai HN, Gao D, Schwab ME: Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. Nature 378: 498-501, 1995.
5. Iwashita Y, Kawaguchi S, Murata M: Restoration of function by replacement of spinal cord segments in the rat. Nature 367: 167-170, 1994.

Abstract

Neural repairing of spinal cord injury

Saburo Kawaguchi

Studies over the past twenty years have provided convincing evidence for the occurrence of marked regeneration of mammalian CNS pathways and the formation of neural connections between the brain of host animals and grafted embryonic brain structures. Years of pessimism about the failure of regeneration of the mammalian CNS are consequently giving way to new optimism for repairing of injured brains and spinal cords. Current endeavors to repair spinal cord injury can be classified into four categories: 1) employment of a peripheral nerve segment or Schwann cells as conduit of CNS axons, 2) blockade of neurite growth inhibitory factor by antibody (IN-1) and enhancement of axonal outgrowth by neurotrophin-3, 3) transplantation of embryonic CNS structures to supplement neurons and also to provide positional and guiding cues for axons that are contained in glia and extracellular matrix, and 4) transplantation of adult brain derived stem cells. At the moment repairable neural connections in these endeavors are mostly very restricted in the amount and extension. If the restriction is broken and neural connections similar to normal can be reconstructed, then, remarkable functional restoration would be expected. In fact, albeit only in neonatal rats, we succeeded in replacing spinal cord segments with embryonic homologous structures and proved the reconstruction of neural connections across the graft that were hardly distinguishable from normal and that the animals could walk, run, and climb with almost normal hind-forelimb coordination. Achievement of such results in adult rats after contusion injury would open up the door to clinical application. The prospects of the endeavors in this regard are discussed.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:発達過程や脳損傷後の中枢神経回路網の可塑性を神経組織学的,生理学的,行動学的に理解することは心身障害児の療育指導を改善していく上で示唆と理論的根拠をうるために必要なことと思われる.本研究協力者はそうした観点から,脳の発達と可塑性に関する内外の文献を渉猟し,レビューを行い,また,自らも動物実験を行い,心身障害児の診断,治療,リハビリテーション,あるいは福祉に関する領域へ基礎医学の側から架橋をかけようとする.ここでは,脊髄損傷の神経修復に関して行ったレビューを要約して報告する.