

[最近のトピックス]

神経幹細胞移植と抗てんかん薬投与による神経再生 脊髄損傷による下半身麻痺のマウスが立ち上がった

和泉 博之

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

中枢神経損傷により運動機能が麻痺した患者にとって、運動機能回復は大きな夢である。臨床的には、軽度の患者に外科的再生術が行われている例があるが重度の患者では難しいのが現状である。実験的には、近年神経幹細胞移植によるニューロン再生が試みられてきているが効果は小さくメカニズムも明らかでない。

今回、脊髄損傷 (SCI) マウスに神経幹細胞 (NSC) を移植し、同時に長い間ヒトに使われている抗てんかん薬のバルプロ酸 (VPA) を投与することで劇的に運動機能が回復し、下半身麻痺のマウスが立ち上がることができるようになった結果とそのメカニズムについての報告 (Abematsu et al., 2010) を紹介する。

脊髄損傷7日後のマウスに、(1) 損傷部位に幹細胞を移植しVPAの腹腔内投与7日間、(2) 幹細胞を移植し生理食塩水投与7日間、(3) 幹細胞を移植せずVPA投与7日間、(4) コントロールとして、幹細胞を移植せず生理食塩水投与7日間、を行った (Fig. 1 A)。機能回復の程度をBasso, Beattie and Bresnahan (BBB) スコア (実験動物の後肢の運動機能を目視により0~21で評価する方法) で比較した。その結果、幹細胞移植&VPA投与で大きな機能回復がみられたが他ではみられず、VPAが幹細胞のニューロン再生に作用していることがわかった (Fig. 1 B)。

さらにメカニズムを解明するために次の実験を行った。【a】(1) のマウスのニューロンを電子顕微鏡でみると損傷部位から尾側に軸索は存在しないが、移植細胞から分化したニューロンでは頭側と尾側の両方に延びていることがわかった。これは (2) ~ (4) ではみられない。【b】in vitroで、histone deacetylase阻害作用のあるVPAを投与した場合と、類似薬物でhistone deacetylase阻害作用のないvalproamide (VPM) を投与した場合を比較し、幹細胞に対する効果を見た。前者では細胞分化がみられ、後者ではみられない。幹細胞の分化にはhistoneのアセチル化が重要な働きをしていることがわかる。【c】どのように神経回路が再生されるかをみるために、

神経伝導路トレーサーのwheat germ agglutinin (WGA) を快復後12週のマウス脳運動皮質に投与した。損傷していないマウスではニューロン全体にWGAがみられ、無処置マウスでは損傷部位より尾側ではWGAは全くみられない。しかし幹細胞移植&VPA投与マウスでは皮質脊髄路がみられないにもかかわらず尾側にWGAが確認できた。【d】機能快復後のマウスにTreck法 (ジフテリアトキシン投与) で移植細胞除去を行うと、BBBスコアが急激に低下し無処置マウスと同等になった。

以上のことから、VPAが移植細胞のニューロンへの分化を促進し、リレーのように神経伝達が行われていることがわかる。

これらの研究が今後さらに進み、臨床的に安全に有効に行われるようになれば、脊髄損傷患者の運動機能回復に有用であるだけでなく、無痛無汗症などの先天性の神経機能欠損患者の機能改善や、多汗症治療のために交感神経遮断術を施した患者の神経復元希望にも応えられるであろう。

Abematsu M, Tsujimura K, Yamano M, Saito M, Kohno K, Kohyama J, Namihira M, Komiya S & Nakashima K. Neurons derived from transplanted neural stem cells restore disrupted neuronal circuitry in a mouse model of spinal cord injury. *J Clin Invest* 120 : 3255–3266, 2010

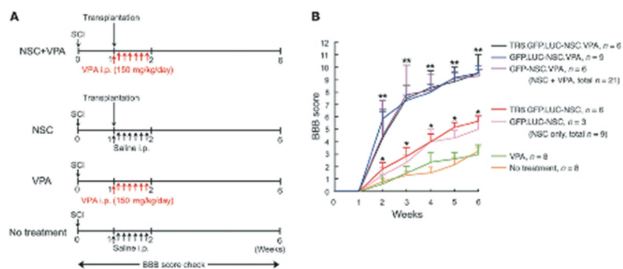


Figure 1
A combination of NSC transplantation and VPA administration improves functional recovery of hind limbs without CST axon reextension. (A) Schematic of the NSC transplantation and VPA injection protocol. (B) Time course of functional recovery of hind limbs after SCI. GFP-NSCs, GFP-LUC-NSCs, and TR6-GFP-LUC-NSCs were transplanted into the SCI epicenter 7 days after injury as indicated. Combined treatment with NSC transplantation and VPA administration resulted in the greatest functional recovery. Data represent mean \pm SEM. * $P < 0.001$ compared with SCI models with no treatment; ** $P < 0.01$ compared with SCI models with no treatment (repeated measures ANOVA). NSC+VPA, total $n = 21$.