

[Review]

History of spinal cord regeneration study

Chizuka Ide

Aino University, Department of Occupational Therapy, Faculty of Nursing and Rehabilitation.
Professor Emeritus, Kyoto University

Key words : spinal cord regeneration, cell transplantation, peripheral nerve, Schwann cell, olfactory ensheathing cell, choroid plexus ependymal cell, neural stem cell, bone marrow stromal cell

脊髄再生研究の歩み

井 出 千 束*

キーワード：脊髄再生，細胞移植，末梢神経，シュワン細胞，嗅神経鞘細胞，脈絡叢上衣細胞，
神経幹細胞，骨髄間質細胞

1. はじめに

脊髄は大きくみて、脳から下行する運動性伝導路と、末梢神経から脊髄に入って脳に上行する感覚性伝導路との2つの伝導路から成る。つまり、脊髄は末梢神経と脳とを結ぶ中継路とみることが出来る。実際には、脊髄を経由する情報は脊髄内在のニューロンやグリア細胞によって様々な修飾を受けるが、脊髄損傷の治療という立場からみた機能は、単純に脳と末梢との中継路という見方で十分その意味を尽くしている。

脊髄の損傷によって、ニューロン（ここでは細胞体という意味で使用）、軸索、グリア細胞は障害を受ける。一旦分化したニューロンは、それ以上は分裂せず、新たなニューロンを作り出すことは出来ない。この点が他の細胞と基本的に違うところで、例えば皮膚に欠損部が生じると周囲の健全な表皮細胞が分裂して欠損部を補うことが出来る。肝細胞も同様である。しかしニューロンは分裂しないので、欠損が生じるとそれを補充することが出来ない。これが神経系の再生が大きな問題となる一つの要因である。一方、ニューロンから出る軸索は、脳から脊髄の先端にまで達するような長いものから、脊髄内の短い範囲で終わるような短いものまで様々であるが、いずれの場合も損傷されると細胞体側（つまりニューロン側）にある部分は

生き残るが、その先のニューロンのついていない部分は変性消失する。これがワーラー変性と呼ばれる現象である。その後、ニューロン側の生き残った軸索の先端から新たな芽が出て、元の標的に向かって伸びる。これが一般に神経再生と呼ばれる現象である。つまり神経再生は、ニューロンの再生ではなく、「軸索の再伸長」を意味している¹⁾ (図1)。

末梢神経では、再生軸索は良く伸長する。従って神経が損傷を受けた後、どのように伸長を促進させるかという問題はあっても、再生するかどうかという問題はない。しかし、脊髄と脳の中樞神経では再生軸索がほとんど伸長しない、つまり実際に神経再生はないといえる。これは脊髄が損傷されると、その損傷部を挟んで、脳から下りる運動情報も末梢から上がる感覚情報も伝わらないことを意味している。そのために患者は両手足の麻痺、あるいは両下半身の麻痺となり、車椅子の生活を余儀なくされる。脊髄損傷が臨床的に重大な問題となるのはこのためである。

* 藍野大学医療保健学部作業療法学科，
京都大学名誉教授

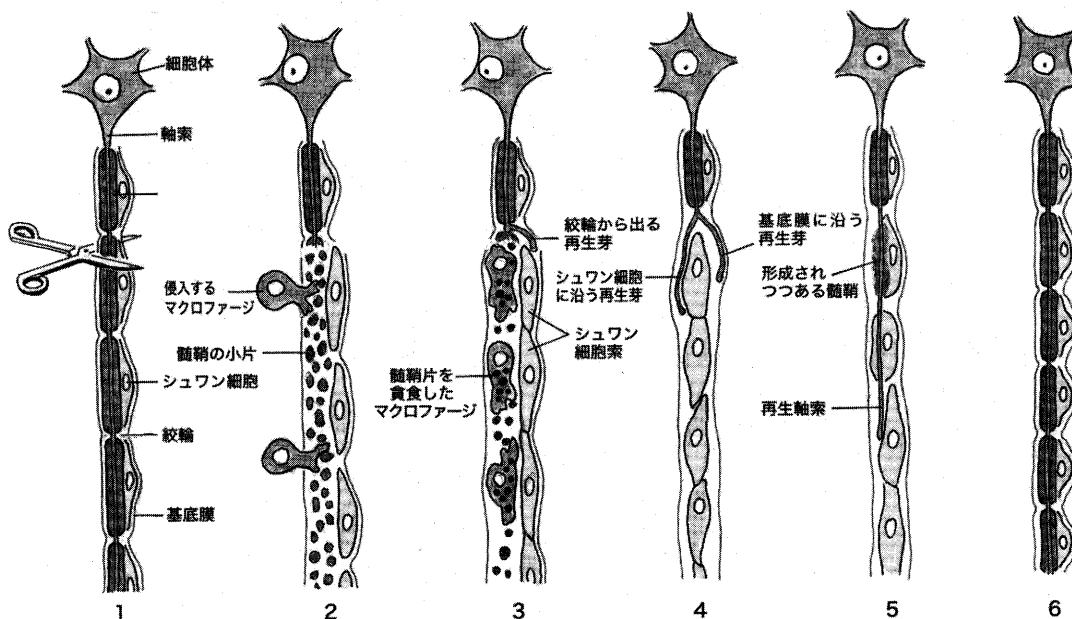


図1 神経再生の模式図(末梢神経を例として)
 神経が損傷されるとワーラー変性によって、損傷部より末梢部軸索は変性消失して、シュワン細胞が残る。再生芽は損傷部に近いランヴィエの絞輪から出て、シュワン細胞あるいは基底膜に沿って伸びる。末梢神経では再生軸索はシュワン細胞と細胞外基質(基底膜など)によって支持され、伸長が促進される。(ミクروسコピア, 22: 173-181, 2005より)

2. 末梢神経

末梢神経は良く再生することは前述の通りである。その理由は何か。末梢神経の構成成分に再生軸索の伸長を促進させる機能があるからである。その構成成分とはシュワン細胞と基底膜である(図1)。基底膜はシュワン細胞の表面を裏打ちする細胞外物質で、これまで再生に関与するとは考えられなかったが、1980年初期の我々の研究から、シュワン細胞と同等の機能を有していることが明らかとなっている²⁾。つまり、末梢神経の再生はシュワン細胞と基底膜という二重の保障がなされている。さらにもう一つの保障がある。それは血管の増生である。末梢神経では損傷部に血管の増生が盛んである。血管が増生されないと、損傷部は虚血に陥り、再生神経の伸長は期待出来ない。血管の増生は見落とされがちであるが、再生を可能にする重要な要因である。末梢神経の損傷部には結合組織が増殖するため、それに伴って血管が増生すると考えられる。

3. 中枢神経

近代神経学の樹立と神経再生

何故、中枢神経では再生軸索が伸びないか? 伸ばすにはどうしたらよいか? 単純な問題と思われるかもしれないが、この単純な問題について100年もの長期にわたって多くの研究がなされて来た。現在の神経学の基礎を築くと同時に、神経再生研究の基礎を築いたのはカハールである³⁾。カハールは末梢神経の再生軸索がシュワン細胞を伝わって活発に伸びることを明らかにした。一方、中枢神経では、損傷部位に再生軸索が一旦は出るが、長く伸びることはなく、結局は萎縮消失することを確かめた。中枢神経で神経再生が起こらないのはこの現象のためである。つまり、中枢神経の軸索は再生芽を出す能力を備えているが、周囲の環境がそれを伸ばすのに適していない状態であるということが出来る。脊髄再生の研究は、損傷部周囲の組織環境をどのように改善すれば再生を可能にすることが出来るかという問題に尽きる。

中枢神経には、シュワン細胞、基底膜、結合組織いづれも無い。中枢神経系は、軸索、グリア細胞、髄鞘がびっしりと詰まっており、結合組織と基底膜の形成される余地がない。成体のグリア細胞には再生軸索を

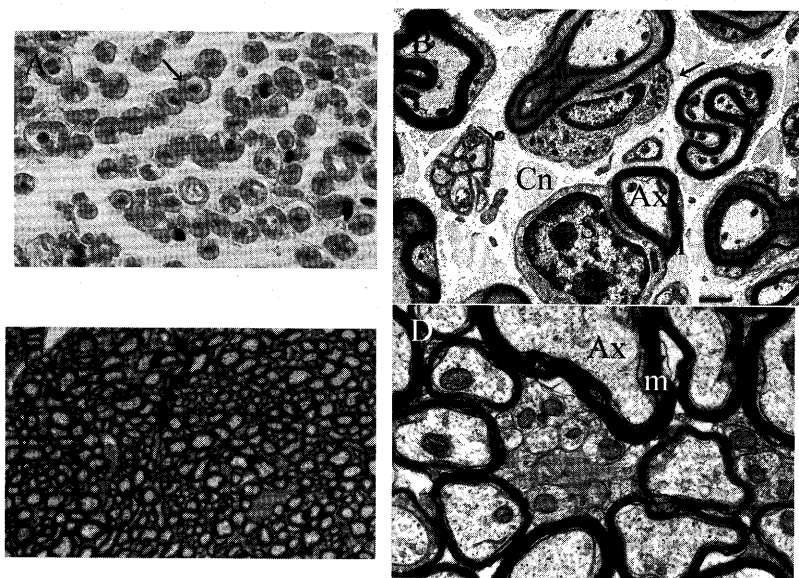


図2 末梢神経と中枢神経の組織学的な比較
 A, B: 末梢神経, C, D: 中枢神経
 それぞれ光学顕微鏡の像 (A, C) と、電子顕微鏡の像 (B, D) を示す。末梢神経にはコラーゲン線維を含む細胞外基質 (Cn) があるが、中枢神経には、コラーゲン線維を含む細胞外基質がない。また、再生軸索の伸長を支持する細胞がない。Ax; 軸索, Cn; 結合組織, m: 髄鞘, S; シュワン細胞, 矢印; シュワン細胞の基底膜 (この倍率でははっきり見えない)

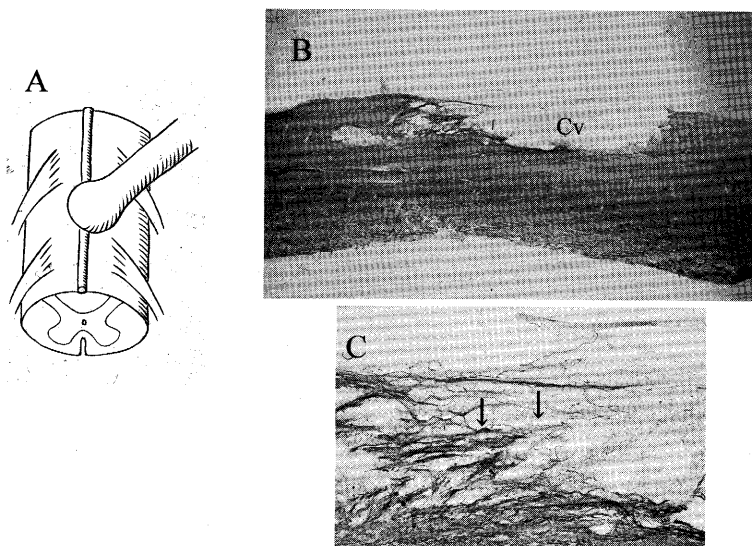


図3 脊髄の後索を凍結によって損傷した (A)。2週間後に、損傷部は空洞 (Cv) となり、尾側に再生芽が形成されるが、これらの再生芽は長く伸長できない (B)。尾側から出る再生芽 (矢印) の一部拡大 (C)。

支持する能力は少ない (図2)。こうしてみると、中枢神経組織には再生を支持する構成要素が全くないということが出来る。これが末梢神経と中枢神経の大きな相違である。結合組織が無いために、中枢神経では損傷部に血管の増生が全く見られない。そのため損傷

部の組織は脱落し、結局空洞となる (図3)。

このような現象の観察から、中枢神経の再生を可能にさせるために、軸索を支持する細胞を移植する、という考え方が現れることは自然である。実際、既にカハール門下によって末梢神経の移植が行われたことがある。この移植は、末梢神経で良好な再生が起こるので、末梢神経片を移植することで中枢でも再生させることが出来るのではないかとこの考え方に立っているが、この概念は現在も何ら変わってはいない。

4. カハール以降～1980年代まで

1950年代までは鍍銀染色法による研究である。この時代は中枢神経も再生するのではないかと期待がもたれたようである。しかし、鍍銀法は手技が煩雑で、かつ結果が一定しないため、染色所見の解釈に大きな間違いを犯す危険が伴う。鍍銀法で中枢神経再生の可能性を指摘しても、確定的とはいえないところに限界があった。しかし、丹念な組織学的な観察が行われ、中枢神経再生への関心の高さを物語っている。中枢神経の再生の概念がはっきりし、再生を誘導するためのいろいろな方策が工夫された。この時代の中枢神経の再生研究の主要なものが単行本としてまとめられている⁴⁾ (図4)。手技的な限界の中で中枢神経再生の研究が盛んであったことを示している。この時代にも、末梢神経や大脳皮質を移植する研究も行われた。また、かなり盛んにおこなわれた研究が発熱物質 (piromen) の投与である。piromen を投与することで脊髄再生が促進されるという結果が出されている⁵⁾。piromen は *Pseudomonas* の菌体物質である。piromen による発熱がどのように効果を発揮したかは別として、副腎皮質ホルモンの分泌を促進させる方向に働いているなら、現在

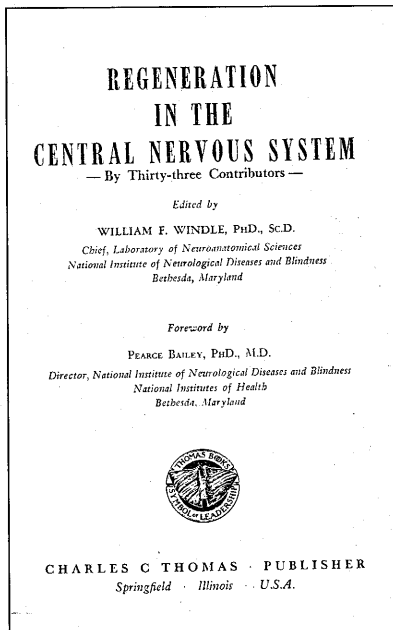


図4 1954年に発行された神経再生に関する論文集。この中で、中枢神経系で神経の再生が起こらない原因として次の4点が指摘されている：(1) シュワン細胞が存在しない。(2) 損傷部に結合組織の増殖とともにグリア瘢痕が形成される。(3) 血管の増生がない。(4) 中枢神経系は再生軸索の伸長に適当な環境ではない。

のメチルプレドニゾロンの大量療法につながるものではなかったかと思う。すでに当時、副腎皮質ホルモンの投与が piromen 投与と同じような結果をもたらすことが知られていた。ただし、現在はメチルプレドニゾロンの効果を疑問視する見方もある。

1950年以降、電子顕微鏡が使われるようになり、脊髄再生の研究に応用された。これによって特に末梢神経の変性・再生の正確な細胞学レベルの所見が明らかにされた。また、中枢神経系の細胞学と損傷に続く組織の変化が詳細にかつ正確に分かるようになった。中枢神経では損傷部にアストロサイトの突起が増生して、表面に基底膜が形成され、再生軸索のバリアーが形成されることが明らかとなり、これが再生を阻害する大きな要因であると考えられるようになった⁶⁾。中枢神経は非神経組織に接すると、その接触面に必ずアストロサイトのバリアーを形成して、非神経組織が進入することを防止する性質がある。この性質が中枢神経の再生問題を一層難しくしている。この頃から次第にシュワン細胞や胎児脊髄組織の移植など、移植による脊髄損傷の修復を図ろうとする研究が行われるようになった。その一つに、信州大学医学部の志水義房教授(当時)が行った培養小脳組織の移植の研究がある⁷⁾。

犬の脊髄の切断部に培養細胞を移植することによって、それまで歩けなかった犬が歩けるようになる所見を示して注目された。この歩行の回復が再生軸索の伸長のためかどうかは明らかではない。犬の脊髄に反射的な歩行生成機能が備わっている為に、機能回復が再生によるか否かをはっきりさせるのは難しい。しかし一旦歩行が回復した犬でも、一定期間後には再び歩行が出来ないようになる。これは一旦伸びた再生軸索が周辺から進入する結合組織の増殖によって絞扼されるため二次的に変性したためと考えられている。いずれにしても、犬が歩行出来るようになることは注目されるところで、そのメカニズムの解明は重要で興味あるところである。

5. 1980年代以降

中枢神経への細胞移植による再生研究は Aguayo らの研究から特に盛んになったように思う⁸⁾。彼らはラットの延髄と脊髄に末梢神経片の両断端をそれぞれ差し込んで橋渡しするような形で移植した。一定期間後、HRP (horseradish peroxidase) の取り込み実験によって、脊髄と延髄にあるニューロンからその移植片内に多くの再生軸索が伸長してくることを示した。この実験は、中枢神経系の再生軸索でも環境次第で良く伸びることを示したものである。見方によっては、この研究はカハールの時代に行われた末梢神経の移植の焼き直しということが出来るが、以後盛んとなる中枢神経再生の研究の先駆けともなった。

これまで、移植に用いられた組織や細胞は次の通りである。末梢神経、シュワン細胞、培養神経系細胞、胎児脊髄組織、マクロファージ、嗅神経鞘細胞、脈絡叢上衣細胞、神経幹細胞、骨髄間質細胞である。この他に栄養因子遺伝子を組み込んだ線維芽細胞の研究がある。また、細胞移植ではないが、注目されている研究に軸索伸長阻害分子(Nogo-A)の研究がある。この分子は髄鞘付随する分子で、Nogo-Aと同等されるまでにかかりの時間がかかった分子である。この分子の抗体(IN-1)を産生する細胞を移植する、あるいは直接抗体を投与することで、脊髄の再生軸索の伸長が促進されるという結果が示されている。ここでは紹介のみにとどめる⁹⁾。

6. シュワン細胞の移植

シュワン細胞そのものを移植するという考えは末梢

神経の移植が効果的である事実から自ずと考えるところである。前述のように末梢神経の再生を支えているのはシュワン細胞と基底膜であるので、その中の細胞成分であるシュワン細胞を移植すれば効果的であろうと予想される。当初は、培養シュワン細胞の移植は効果的と見られたが、大きな問題があることが分かって来た¹⁰⁾。脊髄の再生軸索は末梢神経に入って伸びるが、末梢神経片を出た後はその先の宿主脊髄組織に進入出来ないことである。その原因は、前述のように末梢神経移植片と脊髄組織の間にバリアーが出来るためである。つまり末梢神経と中枢神経の接触部にはアストロサイトの突起が増生し、基底膜が形成され、再生軸索の再進入を妨げている。ただ移植初期にはそのようなバリアーは形成されないで、再生軸索は移植片に進入はできるが、時間が経つと、上述のようなバリアーが形成されるために、宿主の組織内に再進入出来ず、再生が阻止されることになる。現在これらの問題点を克服すべき研究が行われている¹¹⁾。

マクロファージの移植は、髄鞘を除去するという意味が大きいと思われる。髄鞘に含まれる分子のいくつかは再生軸索にとって阻害物質であるので、髄鞘の除去は再生にとっては有利に働くと考えられる。移植するマクロファージは予め末梢神経の髄鞘に接触させて、感作状態にしたものである¹²⁾。中枢神経ではマクロファージの出現が遅く、髄鞘の除去も遅延するので、感作マクロファージによって早期に髄鞘を除去出来ることは再生に有利である。この細胞移植は、移植細胞が宿主に組み込まれて再生軸索の支持をするのではなく、阻害要因を取り除くことで効果を発揮するという点で、他の細胞移植の概念と異なっている。後に述べる骨髄間質細胞の移植も、宿主に組み込まれるのではなく、移植細胞から分泌される因子によって変性の運命にある組織が救済されるものと考えられる。

7. 胎児組織の移植

胎児脊髄組織の移植も行われた。胎児脊髄の移植で最も本格的な研究はIwashitaらの研究である¹³⁾。ラットで、胎児脊髄を幼若な個体に移植することで、ほぼ正常に近い回復が見られることを報告している。胎児脊髄の移植は、同じ中枢神経のためおそらく移植片と宿主の境界部にバリアーの形成は無いものと考えられる。また胎児脊髄には神経幹細胞も含まれていると考えられるので、神経幹細胞の移植にも通じるところがある。ただ、宿主の生後日数が増すに従って移植

効果が薄くなることは、胎児組織といえども成体組織との親和性は少ないことを示している。

8. 嗅神経鞘細胞の移植

最近注目されるのは嗅神経鞘細胞である。この細胞は嗅神経の軸索を囲む細胞で、本来シュワン細胞と考えられて来たが、機能的にシュワン細胞とアストロサイトの性質を兼ね備えていると考えられるようになった。まず、嗅神経とはどういうものかを見てみたい。嗅神経のニューロンは嗅上皮にあり、その軸索の束が嗅神経となって嗅球に入る。嗅上皮の特徴は嗅神経のニューロンになるべき幹細胞（基底細胞と呼ばれる）が用意されていることである。既存のニューロンが何らかの理由で消失すると、残っているニューロン自体が分裂して再生することはないが、上皮内の幹細胞がニューロンに分化して新たな軸索を出すことで、嗅神経は再生する。嗅神経は成体で唯一の再生可能な神経として有名である。この新たに伸びる再生軸索は元のシュワン細胞素を通して嗅球に達するわけであるが、そこでも他では見られない特徴的な現象がある。一般に、末梢神経から中枢神経への神経の入口といえば脊髄の後根があるが、そこにはシュワン細胞からアストロサイトへの移行部がある。後根の再生軸索が脊髄に入る場合はこの移行部にバリアーが出来るために、境界部を貫通することが出来ない。これはシュワン細胞が末梢神経系の細胞であり、アストロサイトが中枢神経系の細胞のため、両者の接触が難しいために起こるものと考えられる。ところが嗅神経では、シュワン細胞と嗅球アストロサイトとの境界部にバリアーが形成されることはない。そのため再生軸索はスムーズに嗅球内に伸長することが出来る。これは嗅神経のシュワン細胞がアストロサイトの性質を兼ね備えているためと見なされている。いずれにしてもこのような特殊なシュワン細胞を移植に用いるという発想が面白い。かなり早くからこの研究は行われて来た¹⁴⁾。そして最近その効果が認められるようになった。明らかに脊髄内の再生軸索が損傷部に植えられた嗅神経鞘細胞を支持細胞として伸びている。シュワン細胞の場合と違って、宿主の脊髄内にバリアーを形成しないようである。ただ、移植した鞘細胞がどのような細胞に変化しているかがはっきりしない。Raismanら¹⁵⁾は、鞘細胞が脊髄の再生軸索を囲むシュワン細胞と、さらにその外を囲む神経周膜細胞の両方に分化しているといっている。この細胞は胎児から採って培養される。最近、臨床

的にもこの細胞の移植が行われるようになった^{16, 17)}。その場合も細胞のソースは胎児である。細胞のソースが胎児である限り、日本での臨床応用は難しいと考えられる。成体から採ることも試みられている。成体からとれるようになると、自家移植の可能性も出てくる。

9. 脈絡叢上皮細胞

脈絡叢は髄液産生器官である。これまで、髄液産生器官としての多くの研究が行われて来たが、細胞移植に用いる研究はほとんど行われていなかった。この組織を脊髄再生の為に我々が用いたのは、組織学的に特異な構造をしているためである。脈絡叢の上皮細胞は脳室上皮細胞の続きで、脳室上皮細胞の特殊化したものと看做することができる。従って我々はこの上皮を脈絡叢上皮細胞と呼んでいる。この細胞は元々神経系の細胞なので、移植した場合は中枢神経のグリア細胞との親和性はいいと考えられる。また、上皮細胞の下には豊富な毛細血管がある。この毛細血管は軟膜の続きの組織で、髄液産生のための血液供給の役目を果たすものである。また上皮細胞の底面には基底膜がある。このように脈絡叢は、神経系上皮、血管、基底膜という神経再生にプラスになる要素を含んでいる組織として特異であると考え、我々はこれを脊髄損傷の治療に応用できないかと考えて、損傷脊髄への移植に用いた。脊髄に移植後、上皮細胞は大きく変化して、基底膜から離れて再生軸索の支持細胞となり、血管の内皮細胞は血管増生を促進する。しかし基底膜は積極的な役目を果たさないようであった。移植後の組織を調べると、非常に多くの再生軸索が移植片に進入することが分かった。その意味では移植組織として有効であるが、宿主脊髄組織に再び進入する再生軸索は少なかった。脈絡叢は、損傷脊髄の組織修復のためには優れているが、再生軸索のワーラー変性部内への進入を可能にして有効な神経再生をもたらすまでにはいかなかった¹⁸⁾。

一方で、脈絡叢上皮細胞はニューロンとの共培養系で、ニューロンの生存と突起伸長を非常に促進させることが分かった¹⁹⁾。in vivoの実験で、大脳に虚血損傷を与えた直後に、培養上皮細胞を髄液内に注入すると、虚血脳の組織の救済の程度が劇的に改善することが分かった (Matsumoto et al. in preparation)。これは今後の重要な研究課題で、脳の虚血損傷に対する急性期治療に大きな示唆を与える所見である。

10. 神経幹細胞

神経幹細胞はその多分化能によって大きな注目を集めている。脊髄再生の目的で神経幹細胞が移植に用いられるのは自然の成り行きである。神経幹細胞はニューロンとグリア細胞に分化するので、移植して生着するならば、理想的な細胞と思われた。ニューロンに分化すると、新たな中継ニューロンとして機能し、グリア細胞に分化すると、アストロサイトは再生軸索の支持と同時に周囲の組織環境を整え、オリゴデンドロサイトは髄鞘を形成することによって脊髄の再生と修復が得られると期待された。しかし、実際にはそのように期待通りにはいかない。McDonaldらによる研究で、移植した胚性幹細胞がニューロンとグリアに分化する所見はあるが、損傷部においてそれらが再生軸索を支持しているかどうかは明らかではない²⁰⁾。また幹細胞の分化した所見は示されているが、損傷部組織の変化など、組織学的な所見がほとんど示されていない。

我々は、数年前にラットで神経幹細胞の移植の研究を行った。幹細胞を損傷部に直接打ち込む方法と、髄液経由で注入する方法の二つの移植法を試みた。髄液経由でも、多くの神経幹細胞が損傷部に進入することが分かった。また同時に脊髄表面にも多くの細胞が付着した。損傷部の幹細胞は宿主脊髄組織内をかなりの距離を移動して、組織内に組み込まれている。また細胞はほとんどがアストロサイトに分化して、ニューロンやオリゴデンドロサイトに分化するものはほとんどみられなかった。細胞の移植によってラットの歩行はある程度改善された。問題であったのは、髄液経由で移植した神経幹細胞が脊髄表面でどんどん増殖したことである。移植4週で、脊髄表面を覆い尽くす程度にまで広がる²¹⁾。これはおそらく損傷部に入った幹細胞についても同様であろう。

神経幹細胞はその性質から理想的な細胞と思われるが、細胞のソースが胎児であることが大きな問題である。胎児から採る限り、神経幹細胞の臨床的な応用は不可能である。また、胎児由来の細胞は同種移植となり、これも臨床的には大きなハードルである。このように考えると、基礎研究は兎も角、胎児由来神経幹細胞は脊髄再生のための移植細胞としては用いられないことになる。再生と銘打つ限り臨床応用の可能性が無ければ意味がない。成体から神経幹細胞が採れることは明らかになっているので、この方向から神経幹細胞の可能性残される²²⁾。しかしこの場合も基本的には同

種移植という制限がつく。移植した幹細胞が増殖を続けることはもう一つの大きな問題である。完全に分化させた幹細胞を移植するとしてもその中に未分化な細胞が残っていないという保障は難しい。このよう考えると神経幹細胞の移植の将来は非常に厳しいものになる。我々は脊髄表面に増殖する幹細胞を観察してから、神経幹細胞の限界を考え、自家移植の可能な細胞に方向を転換した。

11. 骨髄間質細胞

骨髄間質細胞は骨髄組織を培養して培養皿に付着する細胞である。間葉系細胞の表面マーカーを持つ。造血細胞ではなく、造血組織をいれる支持細胞といえる。この細胞は、骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞に分化することで注目されていた。また、筋細胞やニューロンにまで分化することが報告されている²³⁾。従ってこの細胞も幹細胞と呼ばれることがある。

この細胞は成体骨髄から分離される細胞であることが大きな特徴である。しかも骨髄は分量があるので、細胞のソースとしては優れている。我々はこの細胞を脊髄再生に用いた。ラットの脊髄を挫滅損傷させて、そこに直接細胞を入れるかあるいは髄液経由で注入した。髄液の場合は第4脳室から注入した²⁴⁾。直接投与

した場合、細胞は損傷部に多く入ったが、髄液経由の場合は僅かしか入らなかった。しかし髄液経由の場合は脊髄表面に付着する細胞が多かった。ラットの歩行は非常に改善された。BBBスコアで14～15まで達した²⁵⁾。これは、ラットが両後肢の足底をつけて協調的に歩くことを意味している。一方、対照ラットでは多くが足底を上にしたまま引きずって歩いた(図5)。このような行動の回復は、移植細胞が宿主脊髄内に組み込まれた結果ではないことが後に判明した。移植した細胞は3～4週で、脊髄表面からも損傷部からもほとんどが消失していた。細胞移植による効果は細胞が組み込まれて再生軸索を支持したためではないことが明らかである。組織学的には、損傷部に形成される空洞の大きさが対照の半分程度になっていることが明らかとなった(図6)。また、周りに残っている脊髄組織内でも、移植群では軸索が多く残っている所見があるが、対照ではアストロサイトが主体で、神経成分はほとんど見られない状態である。

このように骨髄間質細胞の移植は、その効果と運命が予想外であった。行動的な回復がみられたことは注目すべきで、これと損傷脊髄内の空洞の大きさが通常の半分であったという事実は良く符合するのではないかと思う。空洞が小さくなったことはそれだけ変性した細胞が少なかったことを意味している。おそらく、

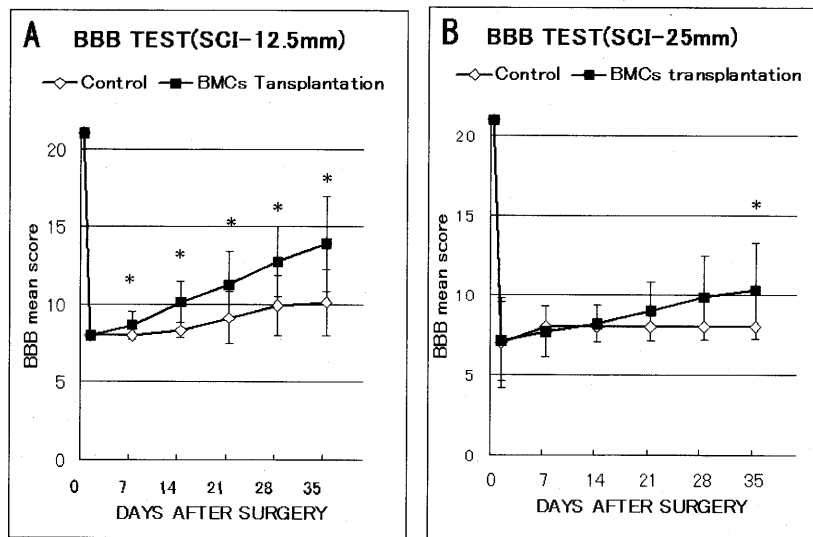


図5 歩行運動の回復
一定の高さから10gの重りを落下させて脊髄を挫滅損傷させ、続いて第4脳室から骨髄間質細胞を注入した。
A: 中程度の損傷(12.5mmの高さから落下), B: 重篤な損傷(25.0mmの高さから落下)。骨髄間質細胞(BMC)の移植によるBBBスコアの回復が明らかである。スコアが9～10を超えると、後肢の足底で体重を支えながら歩行していることを示す。中程度の損傷では対照群でもある程度の回復が見られる。

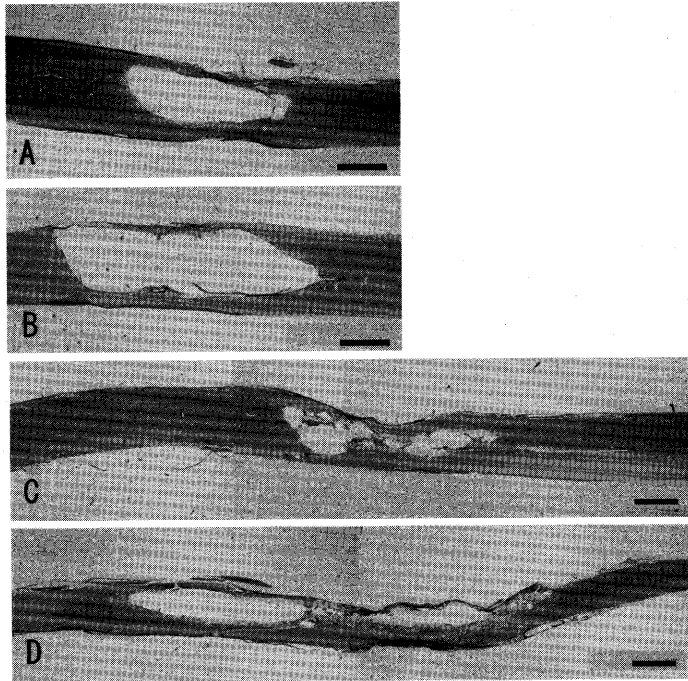


図6 骨髄間質細胞の移植による空洞形成の抑制
挫滅損傷に続いて骨髄間質細胞を移植し5週後。挫滅損傷と細胞注入の方法は図5と同じ。
A, B: 中程度の損傷 (12.5 mm の高さから落下),
C, D: 重篤な損傷 (25.0 mm の高さから落下)。
A, C: 骨髄間質細胞移植群, B, D: 対照群
空洞は重篤な損傷ではより大きくなるが、いずれの場合でも対照群の半分程度に減少している。スケールバー: 1 mm

細胞移植によって細胞変性過程がある程度救済されたものと考えられる。移植した細胞が残っていないことをみると、移植細胞から何らかの栄養因子が放出されて、その結果、変性すべき細胞が変性を免れたものと考えられる。細胞を移植して2日後に髄液をとって培養系でその効果を見ると、神経幹細胞を培養皿に付着させて、細胞分化を促すことが明らかとなった(Ohta et al. in preparation)。つまり、髄液内に何らかの栄養因子が放出されて、それが効果を発揮したのではないかと考えられる。

12. おわりに

骨髄細胞は自家移植であることがまた大きな特徴である。その意味でまず骨髄間質細胞は注目される。今

後の課題として、細胞は培養しないでそのまま移植出来ることが一番望ましい。そのために、我々は骨髄からの単核細胞を集めてそのまま髄液経由で移植する研究を進めているが、今のところ培養細胞より良い結果をみている(Yoshihara et al. in preparation)。

研究の方向に「再生」と銘打つからには、臨床応用が可能になる方向であることが必要である。基礎研究といえども、臨床応用の可能性のないものを再生の研究と呼ぶのは、いたずらに患者の期待をかき立てるのみで誤解を広げる結果になる。我々の研究は本年(2005年)7月1日より、関西医科大学の救急部で改めて臨床試験が可能な段階である。これまで数例の問い合わせがあったが条件に合わない症例であったり、培養施設のメンテナンスのため培養が出来なかったりしてまだ実際の症例はないが、近いうちに行われると思われる。

平成15年12月10日に関西医科大学の倫理委員会で、我々の最初の申請による骨髄間質細胞の臨床試験が許可された時、幹細胞の関係者から、強い、しかし的外れな抗議が来た。骨髄間質細胞がいくつかの細胞に分化するために幹細胞と看做されることがあるのは

兎も角として、我々の申請書や論文を読んだとは思えない抗議の内容であった。骨髄間質細胞は、胎児由来幹細胞のもつ致命的な倫理問題とは全く無縁であり、しかも自家移植が出来るので拒絶反応の心配もない格段に安全な移植細胞であることは誰の目からも明らかであった。また移植細胞は効果を及ぼした後結局は消失するので、危険性はさらに軽減されることも分かっていた。その後、我々は、細胞培養施設の安全性の確保と臨床応用のための詳しいプロトコルを用意して関西医科大学に再申請し、本年(2005年)7月1日に改めて許可が下されたという経過である。

校正段階での追記: 2006年3月に脊髄損傷患者に細胞移植が実施され、現在経過観察中である。

引用文献

- 1) 井出千束. 末梢神経の再生から脊髄の再生へ. ミク
ロスコピア 2005; 22: 173-81.
- 2) Ide C, Tohyama K, Yokota R, Nitatori T, Ono-
dera S. Schwann cell basal lamina and nerve
regeneration. *Brain Res* 1983; 288: 61-75.
- 3) Cajal S R Y. Degeneration and regeneration
of the nervous system. (translated by M.
May) London: Hafner; 1928.
- 4) Windle, WF. Regeneration in central nervous
system (Ed. W.F. Windle) Springfield, Ill:
Charles C. Thomas; 1954.
- 5) Clemente CD. Structural reaction in the mam-
malian central nervous system and the role
of neuroglia and connective tissue. In:
Windle WF editor. *Regeneration in central
nervous system.* Springfield, Ill: Charles C.
Thomas; 1954. p.162-70.
- 6) Reier PJ, Stensaas LJ, Guth L. The astrocytic
scar as an impediment to regeneration in the
central nervous system. In: Kao CC, Bunge
RP, Reier, PJ editors. *Spinal cord reconstruc-
tion.* New York: Raven Press; 1983. p.163-
95.
- 7) Shimizu Y. Transplantation of cultured cereb-
ellar autografts into spinal cords of chronic
paraplegic dogs. In: Kao CC, Bunge RP,
Reier, PJ editors. *Spinal cord reconstruction.*
New York: Raven Press; 1983. p.359-66.
- 8) David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into
peripheral nervous system "bridges" after cen-
tral nervous system injury in adult rats. *Sci-
ence* 1981; 214: 931-3.
- 9) Fouad K, Klusman I, Schwab ME. Regenerat-
ing corticospinal fibers in the Marmoset (*Calli-
trix jacchus*) after spinal cord lesion and treat-
ment with the anti-Nogo-A antibody IN-1.
Eur J Neurosci 2004; 20: 2479-82.
- 10) Xu XM, Chen A, Guenard V, Kleitman N.
Bunge MB. Bridging Schwann cell transplants
promotes axonal regeneration from both ros-
tral and caudal stump of transected adult rat
spinal cord. *J Neurocytol* 1997; 26: 1-16.
- 11) Chau CH, Shum DK, Li H, Pei J, Lui YY, Wir-
thlin L, Chan YS, Xu XM. Chondroitinase
ABC enhances axonal regrowth through Sch-
wann cell-seeded guidance channels after
spinal cord injury. *FASEB J* 2004; 18: 194-6.
- 12) Rapalino O, Lazarov-Spiegler O, Agranov E,
Velan GJ, Yoles E, Fraidakis M, Solomon A,
Gepstein R, Katz A, Belkin M, Hadani M, Sch-
wartz M. Implantation of stimulated homolo-
gous macrophages results in partial recovery
of paraplegic rats. *Nat Med* 1998; 4: 814-21.
- 13) Iwashita Y, Kawaguchi S and Murata M. Res-
toration of function by replacement of spinal
cord segments in the rat. *Nature* 1994; 367:
167-70.
- 14) Ramon-Cueto A, Nieto-Sampedro M. Regenera-
tion into the spinal cord of transected dorsal
root axons is promoted by ensheathing glia
transplants. *Exp Neurol* 1994; 127: 232-44.
- 15) Li Y, Field PM, Raisman G. Repair of adult
corticospinal tract by transplants of olfactory
ensheathing cells. *Science* 1997; 277: 2000-2.
- 16) Shen HY, Yin DZ, Tang Y, Wu YF, Cheng
ZA, Yang R, Huang L. Influence of cryopre-
served olfactory ensheathing cells transplanta-
tion on axonal regeneration in spinal cord of
adult rats. *Chin J Traumatol* 2004; 7: 179-83.
- 17) Feron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowit-
zke A, Urquhart S, Geraghty T, Mackay-Sim
A. Autologous olfactory ensheathing cell trans-
plantation in human spinal cord injury.
Brain 2005; 128: 2951-60.
- 18) Ide C, Kitada M, Chakraborty S, Taketomi
M, Matsumoto N, Kikukawa S, Mizoguchi A,
Kawaguchi S, Endo K, Suzuki Y. Grafting of
choroid plexus ependymal cells promotes the
growth of regenerating axons in the dorsal
funiculus of rat spinal cord: a preliminary
report. *Exp Neurol* 2001; 167: 242-51.
- 19) Watanabe Y, Matsumoto N, Dezawa M, Ito-
kazu Y, Yoshihara T, Ide C. Conditioned
medium of the primary culture of rat choroid
plexus epithelial (modified ependymal) cells
enhances neurite outgrowth and survival of
hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2005;
379: 158-63.
- 20) McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey
SK, Turetsky D, Gottlieb DI, Choi DW. Trans-
planted embryonic stem cells survive, differen-
tiate and promote recovery in injured rat
spinal cord. *Nat Med* 1999; 5: 1410-2.
- 21) Bai H, Suzuki Y, Noda T, Wu S, Kataoka K,
Kitada M, Ohta M, Chou H and Ide C. Disse-
mination and proliferation of neural stem cells
on the spinal cord by injection into the
fourth ventricle of the rat. *J Neurosci Meth-
ods* 2003; 124: 181-7.
- 22) Xu Y, Kimura K, Matsumoto N, Ide C. Isola-
tion of neural stem cells from forebrain of de-
ceased early postnatal and adult rats with pro-
tracted postmortem intervals. *J Neurosci Res*
2003; 74: 533-40.
- 23) Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, Cho H, Mat-
sumoto N, Itokazu Y, Tajima N, Yamada H,
Sawada H, Ishikawa H, Mimura T, Kitada M,
Suzuki Y, Ide C. Specific induction of neuro-
nal cells from bone-marrow stromal cells and
application for autologous transplantation. *J*

- Clin Invest 2004; 113: 1701-10.
- 24) Wu S, Suzuki Y, Noda T, Bai H, Kitada M, Kataoka K, Chou H, Ide C. Bone marrow stromal cells enhance differentiation of co-cultured neurosphere cells and promote regeneration of injured spinal cord. J Neurosci Res 2003; 72: 343-51.
- 25) Ohta M, Suzuki Y, Noda T, Ejiri Y, Dezawa M, Kataoka K, Chou H, Ishikawa N, Matsumoto N, Iwashita Y, Mizuta E, Kuno S, Ide C. Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. Exp Neurol 2004; 187: 266-78.