

脊髄損傷後早期に、運動機能の回復に重要な役割を果たす脊髄神経細胞を同定

－ サル皮質脊髄路損傷後の手指巧緻性回復における脊髄固有ニューロンの寄与 －

脊髄を損傷すると手足など身体の一部に運動麻痺が残ることが知られています。しかし多くの脊髄損傷は不全損傷であり、手足の筋肉へとつながる一部の神経経路は損傷を受けずに残っています。この残された神経経路が、運動麻痺の回復に役立つのではないかと考えられてきましたが、詳細は分かっていませんでした。

今回、自然科学研究機構 生理学研究所の伊佐正 元教授（現 京都大学大学院 医学研究科・医学部神経生物学分野）と生理学研究所の當山峰道研究員、小林憲太准教授、弘前大学の木下正治准教授、京都大学の渡邊大教授、福島県立医科大学の小林和人教授、慶應義塾大学医学部の里宇明元教授らの共同研究グループは、サルの脊髄のうち皮質脊髄路^{*用語¹}を損傷させた後に見られる手指の巧緻な運動の回復過程において、損傷を免れた脊髄固有ニューロン^{*用語²}を介する経路が回復早期に重要な役割を果たすことを、ウイルスベクター^{*用語³}による最新の神経回路操作技術（ウイルスベクター二重感染法^{*用語⁴}）を駆使して明らかにしました。本研究結果は、米国科学誌の *Proceedings of the National Academy of Sciences* 誌（2017年1月3日オンライン版、1月17日号）に掲載されました。

脊髄損傷の多くは、大脳皮質運動野^{*用語⁵}から脊髄の運動ニューロン^{*用語⁶}に情報を伝える皮質脊髄路を介した神経経路が傷つくことで運動麻痺が生じます。しかし、脊髄損傷の多くは一部の神経だけが傷ついている不全損傷であり、損傷を免れた神経が脊髄内に存在します。この残された神経経路が運動麻痺の回復にどのように役立っているのか、その詳細は明らかではありませんでした。そこで研究チームは、サルの皮質脊髄路損傷後に、損傷部位をバイパスして運動野からの指令を脊髄の運動ニューロンに伝えることができる脊髄固有ニューロンに着目しました。

過去の研究により、皮質脊髄路を第4-5頸髄のレベルで損傷したサルは、運動麻痺により手指の細かな運動ができなくなっても1-3か月後には回復することがわかっていました。損傷を免れた脊髄固有ニューロンが回復に関わる可能性について言及されていましたが、その因果関係は明らかでなく、技術的にも証明することが困難でした。

そこで今回の研究では、近年開発された2種類のウイルスベクターを用いた神経回路操作技術を、第4-5頸髄のレベルで皮質脊髄路損傷をしたサルの脊髄

固有ニューロンに適用しました (図 1 A)。2 種類の異なるタイミングで脊髄固有ニューロンを阻害し (図 1 B)、脊髄固有ニューロンを介する神経経路がいつ、どのように回復に影響を及ぼすかを調べました。

まず、皮質脊髄路を損傷させてから手指の細かな運動がある程度回復した時に脊髄固有ニューロンを一時的に阻害したところ、手指の細かな運動は部分的に障害されましたがすぐに回復しました (図 2 A)。次に、皮質脊髄路損傷を行う前から損傷後 3-4 か月半まで継続して阻害し続けたところ、手指の細かな運動は回復しかけた途中で止まってしまいました (図 2 B)。

これらの結果から、回復過程には少なくとも 2 段階があり、最初の段階に重要な役割を果たす脊髄固有ニューロンがうまく働かないと回復がよく進まなくなることが分かりました。一方で、一旦回復が進むと、おそらく他のニューロン群も回復に関わることになり、脊髄固有ニューロンの重要度は相対的に低下してしまうことが分かりました。

伊佐正教授は「今回の研究で、これまで明らかになっていなかった脊髄損傷後回復過程の早期において重要な役割を果たす脊髄のニューロン群を特定することができました。脊髄損傷の新たな治療法の開発やリハビリテーションの神経学的な基盤の解明につながる成果だと期待できます。」と話しています。

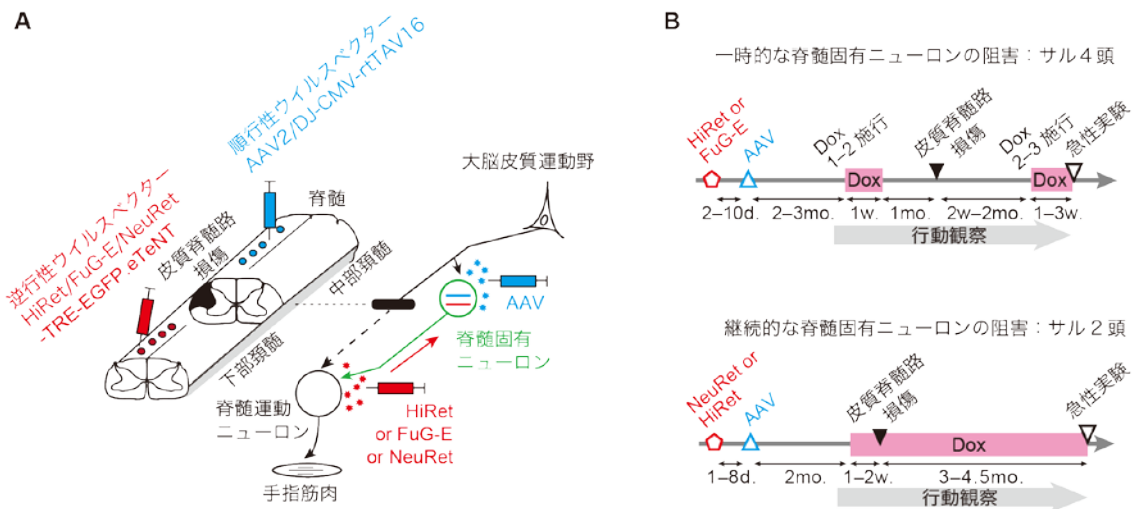
本研究は文部科学省の科学研究費補助金新学術領域研究「行動適応を担う脳神経回路の適応シフト機構」(領域代表：小林和人福島県立医科大学教授)の支援を受けて行われました。

今回の発見

1. 皮質脊髄路損傷後の回復過程の早期において、脊髄固有ニューロンは回復過程を左右するような重要な役割を果たす
2. しかし、手指巧緻運動がある程度回復した状態では、脊髄固有ニューロンの回復に対する影響は部分的になる
3. このように脊髄固有ニューロンが、時期特異的に手指巧緻運動の回復に貢献することが証明された

図 1

皮質脊髓路損傷サルの脊髓固有ニューロンに対するウイルス二重感染法の適用

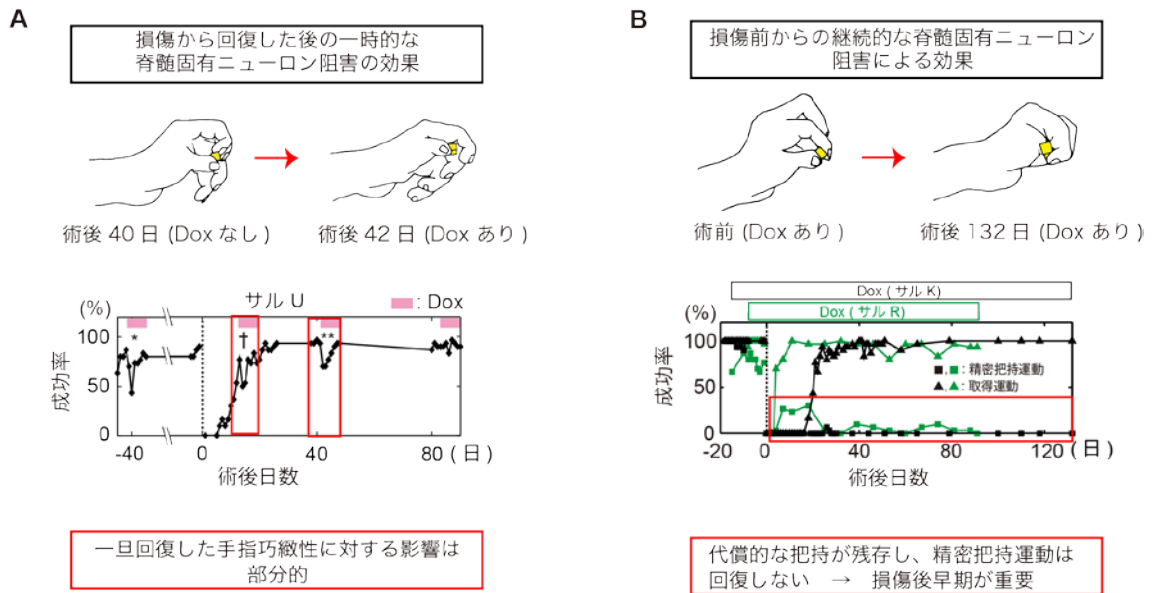


解説

図 1 A：サルの第 4 - 5 頸髄の位置で皮質脊髓路を損傷させて、損傷部位を迂回する脊髄固有ニューロンに逆行性ウイルスベクター（HiRet/FuG-E/NeuRet-TRE-EGFP.eTeNT）^{*用語7}と順行性ウイルスベクター（AAV2/DJ-CMV-rtTAV16）^{*用語8}の 2 種類を作用させ、遺伝子を導入しました。

図 1 B：二重操作された脊髄固有ニューロンの神経伝達を阻害する薬（ドキシサイクリン：Dox）^{*用語9}を一時的に投与する実験（上）と、皮質脊髓路損傷後 3 - 4 か月半に渡って継続的に投与する実験（下）を行い、脊髄固有ニューロンがいつ、どのように回復に影響を及ぼすかを調べました。

図 2 皮質脊髄路損傷後の脊髄固有ニューロンに対する一時的な阻害の効果と継続的な阻害の効果



解説

図 2 A : 皮質脊髄路の損傷後、手指の細かな運動が一旦回復した後で脊髄固有ニューロンを一時的に阻害すると、その細かな運動は部分的に障害されますがすぐに回復することから、この時期の脊髄固有ニューロンの影響は部分的と言えます。

図 2 B : 皮質脊髄路を損傷する 1 – 2 週前から損傷後 3 – 4 か月半の間、脊髄固有ニューロンを継続して阻害し続けると、回復は不完全な状態で止まってしまう、精密把持運動は回復しません。

これらの結果から、脊髄固有ニューロンは損傷後、回復の早期に重要な役割を果たすことが示されました。

図 3 皮質脊髓路損傷後の手指巧緻運動回復過程における脊髄固有ニューロンの時期特異的な寄与

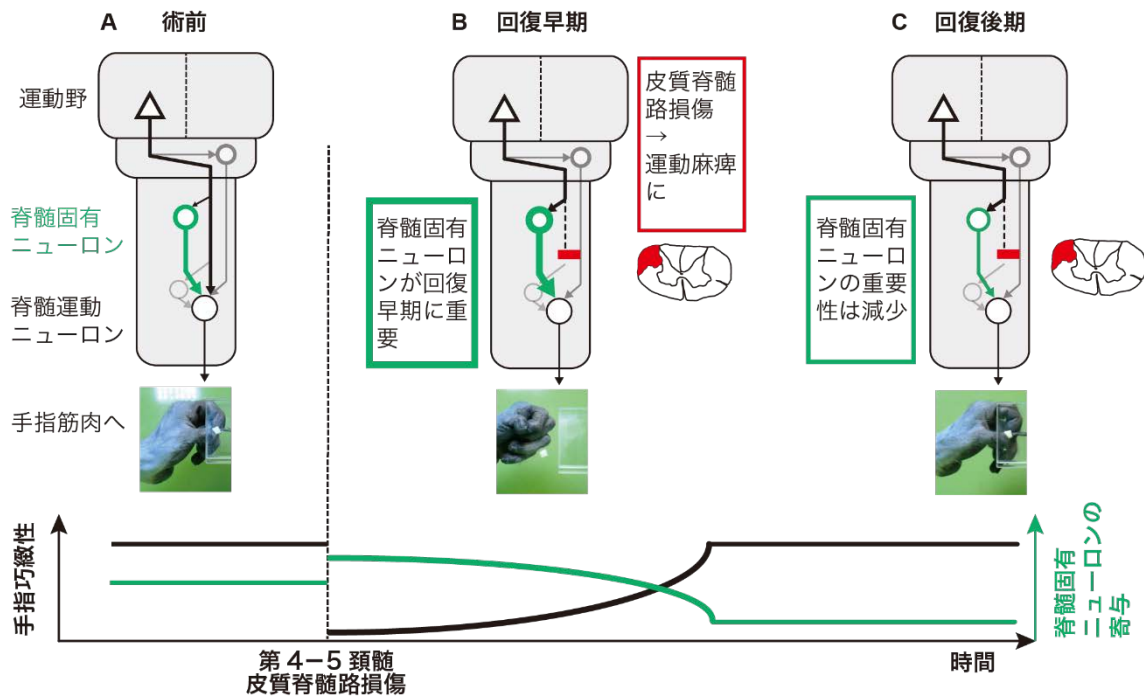


図 3A : 皮質脊髓路の損傷前、脊髄固有ニューロンはある程度手指の細かな運動の制御に関わっています。

図 3B : 損傷後の早期では、手指の細かな運動の回復に脊髄固有ニューロンが大きく関わるようになりました。

図 3C : 損傷後、回復が進んだ後期では、手指の細かな運動への脊髄固有ニューロンの貢献度は早期に比べて下がります。つまり、手指巧緻運動の回復過程では、回復の時期によって脊髄固有ニューロンを介する神経経路はその役割の重要度変えて回復に関わっていると言えます。

この研究の社会的意義

脊髄損傷後に残存する脊髄内の神経細胞が、回復早期に回復過程全体を左右する重要な役割を果たすことを明らかにすることができました。今回の成果は、脊髄固有ニューロンを介する神経経路のように、損傷を免れて残存する神経ネットワークを時期特異的に賦活させて、運動麻痺の回復を促進させるなど、これまでにない新たな治療法や、リハビリテーションなどの治療の開発に繋がる画期的な成果であると考えます。つまり、これまで主流であった損傷部位の再生を目標とした再生医療からのアプローチではなく、全く新しい治療の方向性を示した成果であると言えます。

用語説明

1. 皮質脊髄路：大脳皮質運動野（用語5参照）から脊髄の運動ニューロン（用語6参照）に投射する神経経路。随意運動の指令を伝える。
2. 脊髄固有ニューロン：脊髄内に細胞体を持ち、髄節を越えて脊髄運動ニューロンに投射する神経細胞。
3. ウイルスベクター：無毒化した遺伝子の運び屋。遺伝子を搭載して目標の細胞に感染させることで、標的細胞に目的の遺伝子を発現させることができる。
4. ウイルスベクター二重感染法：2つのウイルスベクターを使うことで、限られた神経回路だけに遺伝子を発現させる技術。領域Aに順行性、領域Bに逆行性のウイルスベクターを注入することで、“領域Aから領域Bに伝わる経路”だけに目的の遺伝子を導入することが出来る。
5. 大脳皮質運動野：大脳の新皮質と呼ばれる領域にある、随意運動を司る領域。
6. 運動ニューロン：脊髄内から筋肉に軸索を伸ばして、運動の指令を筋肉に伝達する神経細胞。
7. 逆行性ウイルスベクター：ウイルスベクターの種類。神経細胞の軸索末端から感染するため、注入した部位に軸索を投射している神経細胞が感染する。
8. 順行性ウイルスベクター：ウイルスベクターの種類。神経細胞の細胞体から感染するため、注入した部位にある神経細胞が感染する。
9. ドキシサイクリン（Dox）：抗生物質の一種。本研究においてウイルスベクターに2重感染した神経細胞には、ドキシサイクリンに反応して破傷風毒素が産生されるように遺伝子が導入されている。

論文情報

**Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity
after corticospinal tract lesions in monkeys**

Takamichi Tohyama, Masaharu Kinoshita, Kenta Kobayashi, Kaoru Isa, Dai
Watanabe, Kazuto Kobayashi, Meigen Liu, and Tadashi Isa. Proceedings of the
National Academy of Sciences 2017年 1月3日オンライン版、1月17日号掲
載