

新しい細胞移植法によって、聴神経の機能再生に成功

1. 背景

脊髄損傷や神経変性疾患と呼ばれるパーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの病気では、中枢神経細胞が次第に死んで神経変性が起こります。このために、手足が麻痺したり、体がスムーズに動かなくなったりします。これらの問題を解決するために、神経細胞を送り込んで失われた神経機能を回復させようとする「細胞移植治療」に、大きな期待が寄せられています。しかし、現状では、移植された細胞の大部分が比較的短期間のうちに死んでしまうという大きな問題が、未解決のまま残されています。細胞移植を臨床応用するためには、この問題は必ず克服されなければなりません。

この移植された細胞の多くが死んでしまうという問題は、中枢神経特有の性質が関係していると考えられています。中枢神経細胞が死んでいくとき、それと平行して「グリアル スカー」(glial scar)と呼ばれる「瘢痕組織」ができてきます。瘢痕組織は硬い組織なので、移植された細胞は、このような過酷な環境の中では生き延びることができない、とされて来ました。

2. 研究手法・成果

関谷医師たちは、初めにラットの聴神経瘢痕化モデルを樹立しました。これは、人の病気で見られる瘢痕組織を、聴覚神経系において忠実に再現したものです。従来から広く行われている細胞移植法は、細い注射針などを神経組織に刺して、細胞を神経内部に注入します(神経内移植法)。関谷医師たちもこれが最良の細胞移植法であると考えて、聴神経内に細胞を注入しました。しかし、注入された細胞は数週間後までに死んでしまい、機能は回復しませんでした。

ところが、偶然に神経表面に漏れ出した細胞が、「自力で神経内に入り込んで生き延びる」というこれまで報告されていない現象を発見しました。そこで、次の実験では、細胞を神経内に注入するのではなく表面に置くことにし、これを「表面移植法」と名付けました。その実験の結果、表面移植された細胞は、瘢痕化した神経内に次々と入り込み、瘢痕組織を利用しながら形を変えつつ、長期間にわたって生き続けました。そして、3ヶ月後にラットに音を聞かせてみると、聴神経の機能が改善していることが明らかになりました。これは、移植された細胞が元の神経系にうまく取り込まれて正常に働くようになったこと意味しています。顕微鏡による観察でも、移植された細胞が、シナプスと言う接続部分を介して元の神経とうまく連結していることが確認されました。現在、聴神経の機能再生を目指して世界中で研究が行われていますが、関谷医師らのグループのように、人の病気で見られる瘢痕組織を再現した上で、細胞移植によって神経機能の再生に成功したのは、世界で初めてです。

3. 波及効果

今回の研究は、中枢神経内にできた瘢痕組織が、実は神経再生に役立つ性質を本来持っていることを示したと同時に、このような瘢痕組織の「隠された能力」を引き出すためには、表面移植を行って、瘢痕組織をそのままの形にしておくことが重要であることも明らかにしました。これに対して、従来から行われてきた神経内移植法では、注射針や注入された細胞塊によって瘢痕組織が壊されてしまい、瘢痕組織が本来持っている有用性が失われてしまっていたことが分かりました。

細胞は、表面に置かれてはじめて、瘢痕組織に引きつけられて少しずつ無理なく神経内に入り込み、瘢痕組織をうまく利用して神経再生を可能にしていました。したがって、本研究成果は、「瘢痕組織は、神経再生にとって有害である」という従来からの定説を根底から覆すものとなりました。その意味で、これまでの大脳や脊髄への細胞移植法に関しても再考を促すことになると考えられます。

4. 今後の予定

表面移植法では、神経系に「新たな傷」を作ることなく細胞移植ができるので、その応用範囲は広いものと期待されます。たとえば、筋萎縮性側索硬化症(ALS)やポリオで障害された運動神経の表面に細胞を移植することなどの応用が考えられます。私たちは、これらの疾患モデルを用いて表面移植の可能性をさらに追求して行きたいと考えています。さらに、今回の実験では、長く伸びた神経突起が中枢神経内に入っていく現象も同時に観察されました。このことから、中枢神経のさらに深い部位にある神経変性に対しても、表面移植法による細胞移植実験を試み、その可能性について検討したいと考えています。

<論文タイトルと著者>

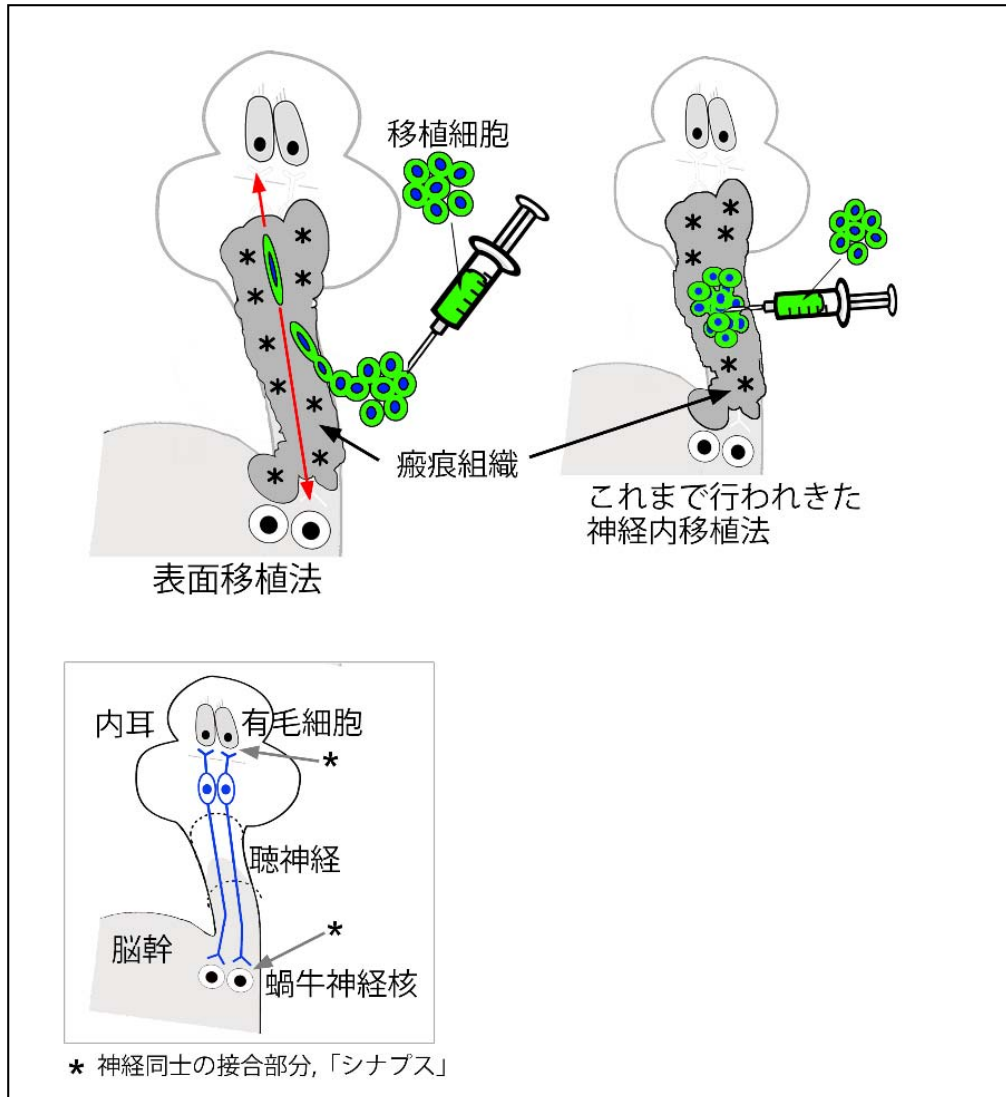
“Cells transplanted onto the surface of the glial scar reveal hidden potential for functional neural regeneration”

Tetsuji Sekiya, Matthew C. Holley, Kento Hashido, Kazuya Ono, Koichiro Shimomura, Rie T. Horie, Kiyomi Hamaguchi, Atsuhiko Yoshida, Tatsunori Sakamoto, Juichi Ito

<タイトル和訳>

「瘢痕化した神経の上に移植した細胞は、瘢痕組織が持っている神経再生のため潜在能力を引き出す」

関谷徹治 (京大)、Matthew C. Holley (シェフィールド大学)、橋渡賢図 (京大)、小野和哉 (京大)、下村晃一郎 (京大)、堀江理恵 (京大)、濱口清海 (京大)、吉田 充裕 (京大)、坂本達則 (京大)、伊藤壽一 (京大)



表面移植法では、移植細胞が瘢痕化した神経内に自ら入っていく。その後、細胞は瘢痕組織をうまく利用しつつ移動、その形を変えて行く。最終的に、移植細胞は、有毛細胞と蝸牛神経核細胞とシナプスを介して連結するようになる（斜め上下方向の赤矢印）。一方、従来からの神経内移植法では、瘢痕組織が壊されてしまうので、移植された細胞は瘢痕組織が本来持っている潜在的な能力をうまく利用することができない。左下に、正常な解剖関係を示す。聴神経は、有毛細胞と蝸牛神経核細胞をシナプスという構造で連結している。今回用いた実験モデルでは、聴神経が瘢痕組織で置き換わってしまい、その機能を失う。本研究では、瘢痕組織の中でなく表面に細胞を移植して機能を回復させた。