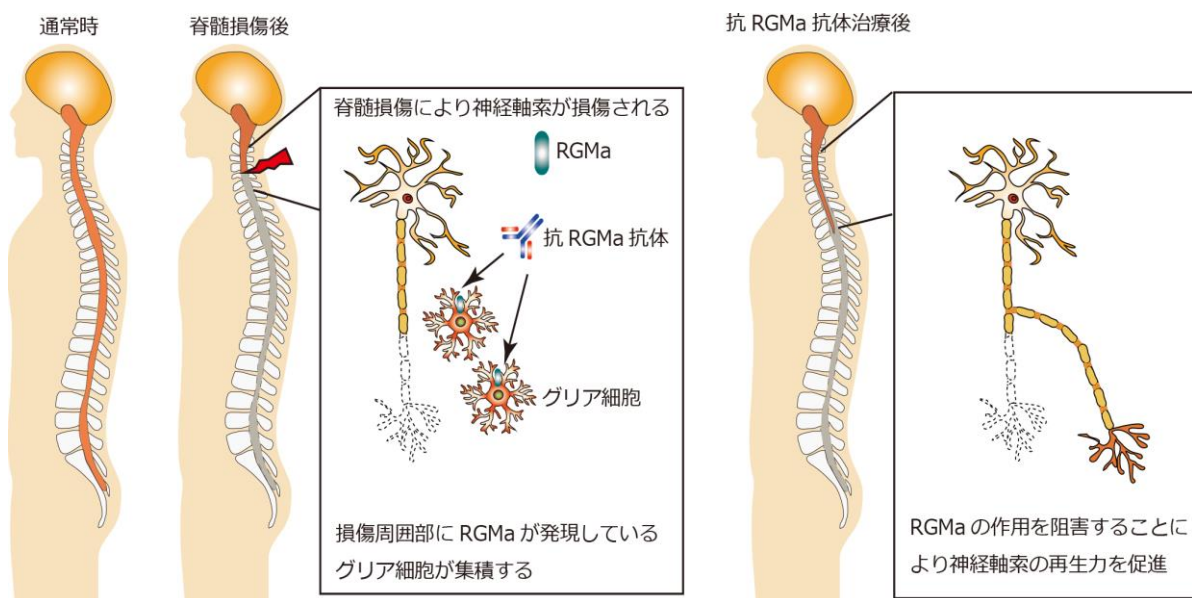


脊髄損傷後に指の器用さ回復、サルで抗体治療に成功

概要

中川浩 霊長類研究所研究員（現 University College London 研究員）、高田昌彦教授、山下俊英 大阪大学教授の研究チームは、サルを用いて脊髄損傷により傷ついた神経の再生を促し、一度失われた霊長類の手指機能を回復促進させる抗体治療に成功しました。これまで、成熟した中枢神経においてひとたび損傷した神経が再生し繋がることは難しいとされていました。この成果は、脊髄損傷や脳卒中などの中枢神経障害後の運動機能回復の治療につながると期待されます。本成果は 1 月 5 日付で、英国雑誌 Cerebral Cortex で公開されました。



1. 背景

脊髄には脳と手足の筋肉とをつなぐ神経線維があり、大脳からの運動指令を手足に伝えています。交通事故、スポーツ事故や転落などにより脊髄が傷ついてしまうと脳からの指令が適切に筋肉に運ばれなくなり、手足に麻痺症状が出現します。この状態がいわゆる脊髄損傷です。中枢神経障害後の運動機能回復のなかでも手指運動機能の再建は極めて難しく、日常生活レベルで必要とされる手指の器用さは再獲得が厳しいのが現状でした。

これまでの研究で霊長類では脊髄損傷後も時間が経つとある程度の手指運動機能回復がみられること、更にわずかながら一度損傷を受けた神経軸索から軸索枝が損傷部位を越えて伸長・分岐するという現象が確認されています。また、げっ歯類を用いた研究でも中枢神経が再生しにくい原因が少しずつ明らかにされてきましたが、未だ有効な治療法の確立にはいたっていませんでした。更にヒトに応用するには種ごとの神経回路構造の違いについても考慮する必要があります。

そこで本研究では、神経軸索の再生を効果的に高めることができれば運動機能の回復を促進させることができるのではないかと考えました。そこでヒトと類似した神経回路構造をもつ霊長類を対象として、脊髄損傷後の運動機能回復を促進させる抗体治療に取り組みました。

2. 研究手法・成果

本研究では、Repulsive guidance molecule-a (RGMa)¹というたんぱく質に着目しました。グリア細胞²に発現している RGMa は脊髄損傷後、損傷周囲部に増加すること、さらに神経軸索の伸長を阻害する作用を有することがげっ歯類研究において分かっていました。そこで、本研究では抗 RGMa 抗体を用いて脊髄損傷後、損傷周囲部に増加する RGMa の作用を阻害し、その神経軸索の再生力や運動機能回復に対する効果を検討しました。

まず、片側の手指に麻痺症状が出現するように脊髄を損傷させ、その後 14 週間にわたり手指の器用さが回復する過程を解析しました。抗 RGMa 抗体は、脊髄損傷直後から 4 週間損傷周囲部に持続投与しました。治療効果を明らかにするため、RGMa 抗体投与群、対照群（疑似抗体を投与）を比較検討しました。その結果、RGMa 抗体投与群は対照群に比べて顕著な運動機能回復が観察されました（図 1）。

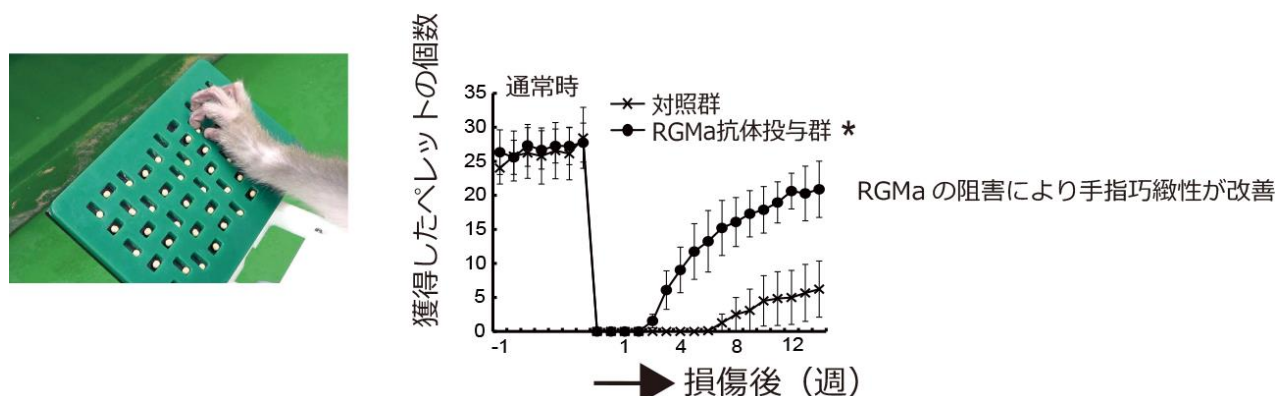


図 1 左：手指の巧緻性を解析するための行動課題。ペレットが小さな穴の中においてあり、制限時間内に小さな穴の中のペレットをいくつ取ることができるかを測定する。

右： RGMa 抗体投与群と対照群の手指運動機能の回復過程。 RGMa 抗体投与群は機能回復が促進されている。

また、行動解析後に皮質脊髄路³を神経トレーサーで可視化し、神経軸索の再生能力を損傷部以下の領域で確かめました。その結果、RGMa 抗体投与群は対照群に比べてより多くの神経軸索枝が観察され、それら神経軸索枝は、脊髄運動ニューロン⁴や脊髄介在ニューロン⁵と直接結合していました（図 2）。

これらの結果、霊長類において脊髄損傷後の RGMa 抗体治療が神経軸索の再生力および運動機能の回復を促進させる有用な手段のひとつであることが分かりました。

¹ 神経軸索の誘導、細胞接着、細胞遊走など神経発達や神経回路形成に重要な役割を担うタンパク質。

² 脳・脊髄に分布する神経細胞以外の細胞。

³ 大脳皮質から脊髄の運動ニューロンおよび脊髄介在ニューロンへ運動指令を伝える神経路。手指の動作に密接に関係している。

⁴ 脊髄内に存在する神経細胞のうち筋肉の動きを支配する細胞。

⁵ 脊髄内に存在する神経細胞のうち運動・感覚を仲介する細胞。

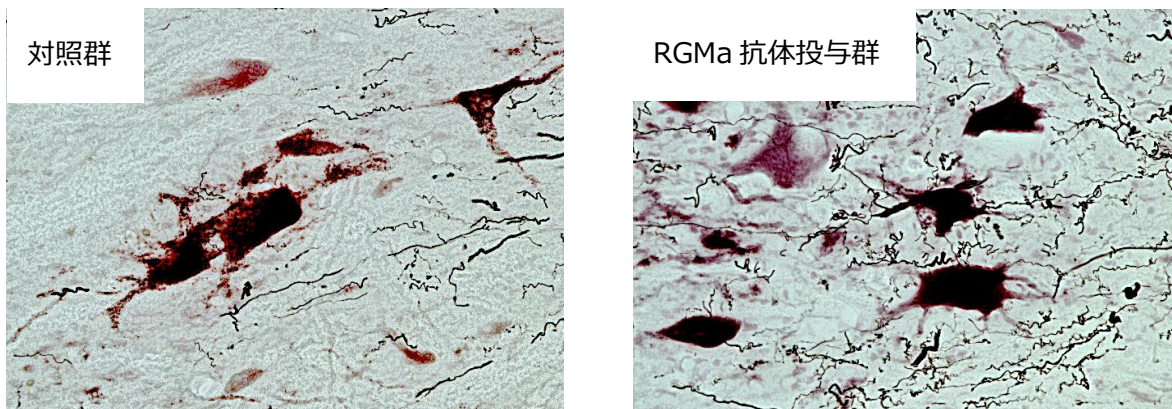


図2 損傷部以下の領域において皮質脊髄路を可視化したもの。黒色の線維が神経軸索枝。抗 RGMa 抗体投与群ではより多くの神経軸索枝が運動ニューロン（紫色部）の周囲に観察される。

3. 波及効果、今後の予定

ヒトと類似した神経回路構造をもつ霊長類に対して、抗 RGMa 抗体治療が脊髄損傷後の手指巧緻動作の回復を促進させることが確認されました。脊髄損傷は他の神経疾患に比べて罹患平均年齢が若いため、自立した生活の再建だけでなく、社会復帰や復職にも大きな影響を及ぼします。

調査によれば、脊髄損傷後リハビリテーション治療を終了した際の職業復帰率は全体の 7%、復学率 2%、職業リハビリテーション移行率が 1%、合計でわずか 10%と社会復帰が極めて困難であることが示されています。職種は事務職が多く、復帰率は頸髄損傷者より胸髄損傷者に多いことが報告されています。つまり、手指機能の再建は、脊髄損傷者において重要な要素のひとつといえます。手指機能回復は運動機能回復のなかでも極めて難しく、日常生活レベルで必要とされるまでの回復は難しいのが現状でした。今後、運動機能回復を促進させる治療手段や運動機能回復に伴う職業・社会復帰向上の一助となることが大いに期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）、脳科学研究戦略促進プログラム（脳プロ）、JSPS 科学研究費補助金、文部科学省新学術領域研究の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Treatment with the neutralizing antibody against repulsive guidance molecule-a promotes recovery from impaired manual dexterity in a primate model of spinal cord injury

著者：Hiroshi Nakagawa, Taihei Ninomiya, Toshihide Yamashita, Masahiko Takada

掲載誌：Cerebral Cortex; DOI: 10.1093/cercor/bhx338