

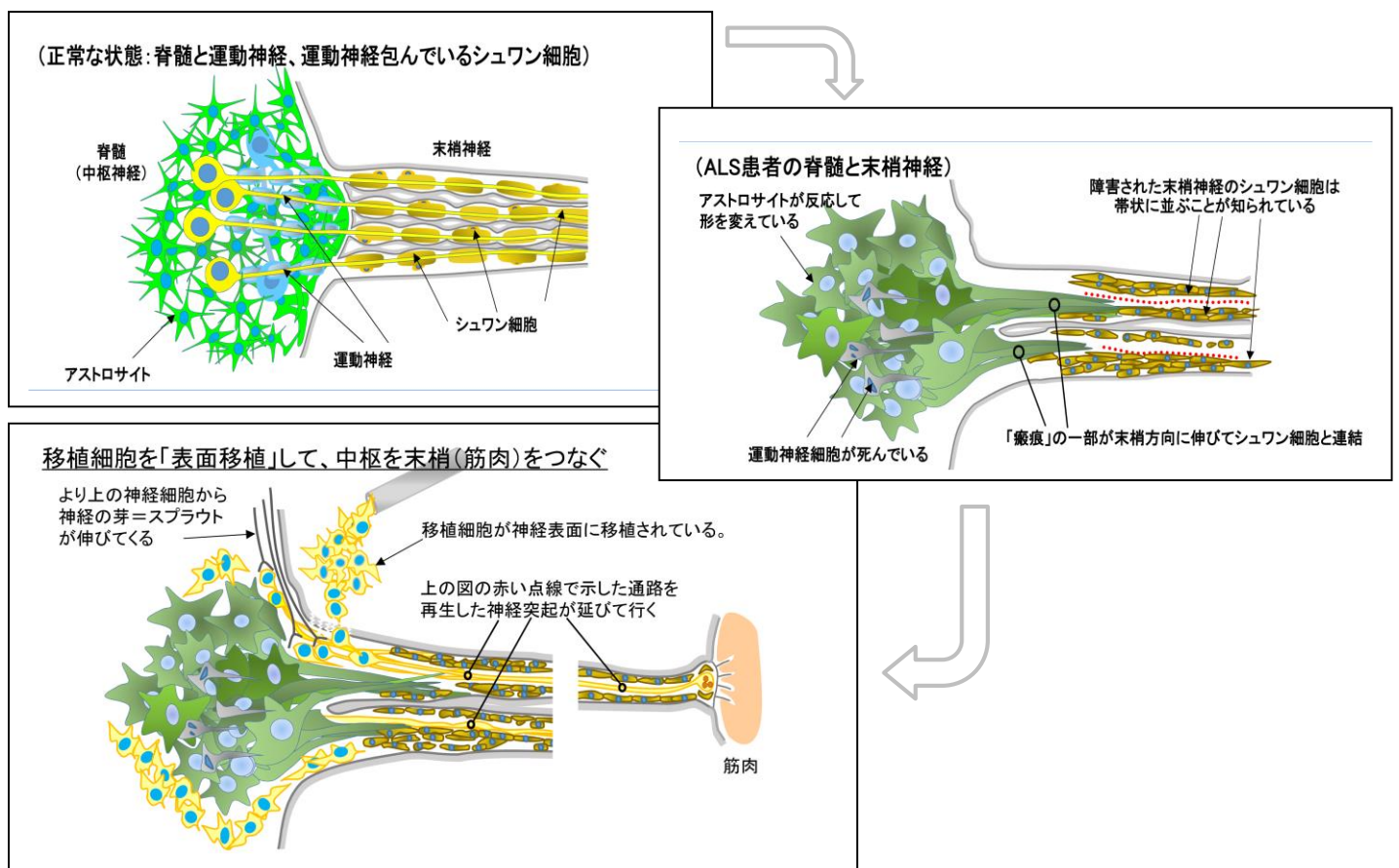
ALS の治療に新しい細胞移植法を提唱

—移植細胞を「表面に置くだけ」で中枢神経と筋肉をつなぐ—

概要

京都大学大学院医学研究科の関谷徹治 研究生（彦根中央病院脳神経外科 医師）らのグループは、神経難病である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療には、これまでのように脊髄の中に移植細胞を直接注入するよりも、「表面に置くだけ」にした方が害も少なくより効果的である可能性が高いと提唱しました。2015 年に当グループは、傷ついた聴神経の上に細胞を置くだけの「表面移植法」によって、聴神経機能を回復させる実験を成功させ、中枢神経内の「瘢痕」（傷跡のようなもので glial scar（グリアル スカー）と呼ぶ）の中にあるアストログリアが神経再生のために大きな役割を果たすことも証明しました（PNAS, 2015, 112:E3431-E3440）。瘢痕の突起が麻痺した筋肉の方向に長く伸びて、シュワン細胞という末梢神経の細胞と連結する現象が知られていますが、細胞移植の観点から今回これを「アストログリア突起・シュワン細胞複合体」と命名、この構造が脊髄と筋肉の間を橋渡しして、表面移植された細胞がそれに沿って突起を伸ばし、筋肉まで到達する可能性があることを提唱しています。これまでに ALS 患者の脊髄内に細胞を直接注入したところ、両下肢が麻痺したという報告がありますが、本研究の表面移植法によれば、このような事態を避けて筋肉の機能回復を図ることができる可能性があります。本提唱がきっかけとなって研究の輪が広がり、ALS を含めたさまざまな神経難病の治療に新たな光が差すことが期待されます。

本研究は、米国の科学誌「Trends in Neurosciences」7月号（2018, 41 (7) 429-441）に発表されました（なお、オンライン版は2018年4月3日に公開されました）。



1. 背景

ALS などの中枢神経系の「難病」の根治をめざして、現在さまざまな角度から研究が展開されています。これらの神経難病の本質は「神経細胞死」が起こることです。疾患ごとに病変に巻き込まれる細胞の種類と場所は異なりますが、一度死んだ中枢神経細胞は再生できないという点では共通しています。そこで、外部から新しい細胞を入れる、つまり細胞移植の試みは有望な治療方法の一つとして広く研究が行われてきました。実際、パーキンソン病患者の症状が、細胞移植によって改善することは広く知られています。しかし、神経難病一般を細胞移植で治療しようとするとき、未解決の問題が山積していることも事実です。

これまでの細胞移植研究の歴史を振り返ってみると、移植細胞についてはさかんに研究が行われてきました。しかし、その細胞をどのようにして移植するのが良いのか？つまり移植方法については十分な検討がされてきたとは言えません。もしかすると、本当は臨床応用できる可能性のある細胞が、不適切な方法によって移植されたために捨て去られてきたかもしれないということを完全に否定することはできません。移植細胞と移植方法は、共に同等の重要性を持っているとも言えるでしょう。

従来から、「移植細胞を神経組織の中に注射器で直接注入する」という方法が、半ば直感的に実験的な検証がされないままに行われてきました。しかし、この細胞注入法がベストの方法なのか？本当は不明でした。

2. 研究手法・成果

私たちは、ラットで聴神経細胞死が起こる実験モデルを作り、細胞注入法による細胞移植によって聴力を回復させようと長い間にわたって実験をしてきました。しかし、失敗の連続でした。ところが、たまたま細胞注入中に聴神経の外に漏れ出た細胞が自ら聴神経の中に入って行って聴力を改善させるという現象を発見しました。そして、この現象が起こるとき、従来から神経再生を妨げるとされてきた中枢神経組織の「瘢痕」が大きな役割を果たしていることも証明しました。以上から強制的に細胞を注入するよりも、細胞を神経の上になだ置くだけにして、あとは細胞が自ら神経の中に入っていくことに任せた方が良いということに気づきました。そこでこれを「表面移植法」と名付けて発表しました (PNAS, 2015, 112:E3431-E3440)。

米国などで ALS 患者さんの脊髄に細胞を注入する臨床研究が進んでいますが、患者さんの中には細胞移植前よりも状態が悪くなって、両方の足が麻痺してしまった例があることも報告されています。

すでに約 1 世紀前から報告されているように、ALS で亡くなった患者さんの脊髄を観察すると、私たちが聴神経で観察したものと同一瘢痕の突起ができています。そしてさらには、瘢痕の突起とシュワン細胞（末梢神経の軸索を取り囲む髄鞘を形成・維持する細胞）が帯状に長くつながる現象があることも知られてきましたが、私たちはこれを細胞移植の観点から「アストログリア突起・シュワン細胞複合体」と呼ぶこととしました。この「複合体」の上に細胞を表面移植すれば、神経突起が「複合体」に沿って伸びて筋肉とつながる可能性があります。神経突起が筋肉とつながれば、ALS 患者の筋肉機能が回復することにつながります。このようなアイデアは、今後の実験的・臨床的検討に値するものであると考えられます。今回の提唱を国内外の多くの研究者と共有することによって、細胞移植による再生医療がより実効性のあるものとなることを期待しています。

3. 波及効果、今後の予定

今回は ALS に注目しましたが、他の神経変性疾患にも表面移植は役立つ可能性があると考えています。表面移植法では、細胞が表面から内部へと入って行くので、病気の本体が神経系の浅い部分にある方がその効果が期待できると考えられます。その意味では、ポリオ後症候群などは、瘢痕組織の突起とシュワン細胞の帯状の「複合体」ができることがすでに証明されているため、良い対象疾患になると考えています。

ただし、神経系の深い部分に病気ができる場合には、表面移植法がどの程度使えるか、今後の検討課題です。ただこのような深部にある病変の場合でも、従来から神経再生を邪魔するものと考えられてきた瘢痕が実は役立つという報告も次第に出てきています。そのことから、深部にある瘢痕の表面が移植された細胞にとって重要な意味を持つ可能性があるとも、私たちは考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会の科学研究補助金（科研費）によって実施されました。共同研究者は、英国シェフィールド大学の Matthew C.Holley 教授です。なお、すべての実験は京都大学において関谷が実施しました。論文は関谷が執筆し、Holley 教授が論文校正を行いました。

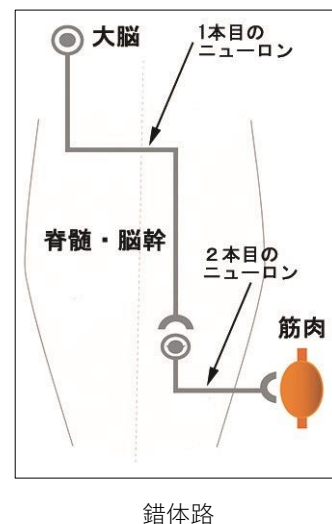
<用語解説>

● 筋肉を動かす仕組みは？ ALS とは？

脳の運動細胞からの指令を受けて、脳から最も遠くにある骨格筋が動きます。この脳から筋肉をつないでいる長い神経の経路を「錐体路」と言います。この錐体路が障害されると、生命を保つのに欠かすことのできない呼吸筋、食べ物を飲み込むための筋肉や手足の筋肉を動かすことができなくなります。これが ALS です。ALS の患者さんが「寝たきり」になったり、人工呼吸器を使わないと呼吸できなくなるのはこのためです。なお、ALS の患者さんは運動に関係する神経線維（ニューロンと呼びます）は障害されますが、脳の他の部分の神経細胞は障害されませんので物事を考える能力や意識状態は障害されません。

● 錐体路は何本の神経線維からできているのでしょうか？（右図参照）

錐体路は脳から筋肉までをつないでいますが、このような長い距離をつなぐためには2本の神経線維（ニューロン）が必要です。1本目のニューロンは脳を出た後、交叉して反対側の脊髄（手足を動かすために重要な部分です）や脳幹（呼吸したり物を食べたりするために重要な部分です）まで行きます。そして2本目のニューロンが脊髄や脳幹と筋肉をつないでいます。ALS では、この2本のニューロンのどちらも障害されます。ですから、ALS を完璧に治すためには両方のニューロンの治療が必要ですが、2本目のニューロンを細胞移植で新しい細胞と入れ替えることができれば、脳とつながっている1本目のニューロンの中には生き残っているものが必ずと言っていいほど残っているもので、その生き残っている1本目のニューロンから芽（これをスプラウト sprout と呼びます）が出て移植細胞とつながることが期待できます。スプラウトが他の神経細胞とつながって神経の機能が回復する現象は決して珍しいことではないのです。



● ALS は日本語で「筋萎縮性側索硬化症」と呼ばれていますが、これはどういうことを意味しているのでしょうか？

ALS で最初に障害されるのは錐体路です。錐体路は脊髄の中の「側索」という部分を走っています。「硬化」というのは神経細胞が死んでその部分が硬くなることです。ですから、「側索硬化」とは「錐体路の神経線維（ニューロン）が死んだ状態」を意味しています。一方、筋肉は常に神経からの指令を受けていないと死んで

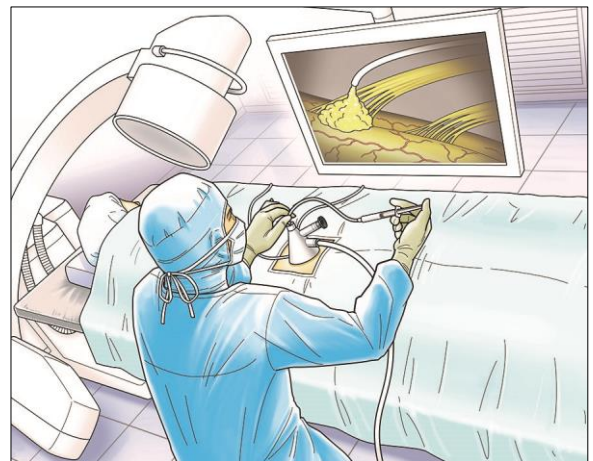
しまいます。「筋萎縮」とは筋肉線維が死ぬことを意味しています。以上をまとめますと、側索硬化が起こるから筋肉が萎縮するという流れになることが分かります。

● 「表面移植法」は、ALS の治療だけに役立つのでしょうか？他の病気にはどうでしょうか？

ALS は錐体路を形作っている 2 本のニューロンが共に障害される病気ですが、実は筋肉とつながっている 2 本目のニューロンだけが障害される病気も少なからずあるのです。一例だけあげますと、「ポリオ後症候群」という深刻な病気が問題になっています。ポリオ（急性灰白髄炎）は現在ではワクチンが普及したので激減しています。しかし、子供のときにポリオにかかった患者さんが大人になって長い時間経ってから筋肉に麻痺が起こってくるという問題があります。この病気は錐体路の 2 本目のニューロンだけが障害されますので、「表面移植法」が適していると考えられます。

● 「表面移植法」を行うためには、大がかりな手術が必要ですか？（右図参照）

いえ、大きな手術は不要だと考えています。最近では、神経以外の分野でも内視鏡を使った手術が飛躍的に普及しています。腹腔鏡手術などが代表的なものです。表面移植法は、神経が脊髄から出てくる部分に細胞を置いてくるだけなので、小さな皮膚切開だけで行う内視鏡手術が可能だと考えています。なお、脊髄内に到達できる神経内視鏡は神経系の他の病気治療のためにすでに広く用いられていますので、それを表面移植法でも使うことは可能だと考えています。



神経内視鏡手術で脊髄と神経の接合部分に細胞を表面移植している（アイデア図）

<論文タイトルと著者>

タイトル：'Surface Transplantation' for Nerve Injury and Repair: The Quest for Minimally Invasive Cell Delivery（神経障害とその治療のための「表面移植法」：患者への侵襲を最低限にする方法の探求）

著者：Sekiya, T. (Kyoto University Graduate School of Medicine), Holley, M. C. (University of Sheffield)

掲載誌：Trends in Neurosciences, 2018,41:429-441.

DOI：10.1016/j.tins.2018.03.008（2018 年 4 月 3 日にオンラインで公開されました）