慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Chondroitinase ABC combined with neural stem/progenitor cell transplantation enhances graft cell migration and outgrowth of growth-associated protein-43-postivie fibers after rat spinal cord injury
Sub Title	ラット脊髄損傷に対するChondroitinase ABC投与と神経幹/前駆細胞移植の併用は移植細胞の移動とgrowth-associated protein-43陽性線維の伸長を促進する
Author	池上, 健(Ikegami, Takeshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.31-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0031

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Chondroitinase ABC combined with neural stem/progenitor cell transplantation enhances graft cell migration and outgrowth of growth-associated protein-43-postivie fibers after rat spinal cord injury

（ラット脊髄損傷に対するChondroitinase ABC投与と神経幹／前駆細胞移植の併用は移植細胞の移動とgrowth-associated protein-43陽性線維の伸長を促進する）

池　上　　健

内容の要旨

我々は現在まで、成体ラットとサルの脊髄損傷モデルを用いて神経幹／前駆細胞（以下NSPC）の移植が損傷脊髄の修復に寄与することを報告してきた。しかし個体によっては、多くの細胞が空洞壁に貼りつくのみで母床脊髄内に移動しないことがある。本研究では、脊髄損傷後に強く発現するグリア瘢痕を構成する成分であるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン（以下CSPG）が、*in vivo*でNSPCの移動を阻害する可能性に注目した。そこで、脊髄損傷後にchondroitinase ABC（以下C-ABC）を投与しCSPGを分解することにより、移植細胞の移動と神経突起伸展が促されるのではないかと仮定し、以下の実験を行った。まず*in vitro*でNSPCの移動性解析を行った。CSPGをコートされたwell上ではNSPCの移動性は阻害されたが、その阻害効果はwellを予めC-ABCによって処理することによって減じられ、細胞の移動性は回復した。次に*in vivo*で成体ラット損傷脊髄に対するC-ABC投与とNSPC移植の併用療法を行い、免疫組織化学的に検討した。不活化C-ABC投与では、CSPG免疫陽性の瘢痕によって移植細胞の母床脊髄への移動が妨げられていたが、C-ABC投与によって移植細胞の移動が促され、この結果は*in vitro*の移動性解析の結果と一致していた。CSPGが豊富な部位を避けつつ損傷脊髄の白質に移動した細胞の一部は、母床脊髄とよく融合して突起を伸ばし、これらの移動した細胞は損傷を免れた母床脊髄白質のneurofilament陽性線維に沿って配列し、それらの線維と接触していた。さらにこの併用療法では、NSPC移植単独療法に比べて、損傷中心部でのgrowth-associated protein-43陽性線維の伸長が促進され、有意に多くの線維が観察された。これらの結果から、C-ABC投与がグリア瘢痕の軸索伸展および細胞移動に対する抑制効果を減じることによって、損傷脊髄に対するNSPC移植の効果を高める可能性が示唆された。このC-ABC投与とNSPC移植の併用療法は、損傷脊髄の再生において、将来重要な治療戦略の一つになりうると考えられた。

論文審査の要旨

現在まで、成体ラットとサルの脊髄損傷モデルを用いて神経幹/前駆細胞（NSPC）の移植が損傷脊髄の修復に寄与することを報告してきた。今回我々は、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン（CSPG）の分解を介した軸索伸展促進効果を有するchondroitinase ABC（C-ABC）を併用することにより、脊髄損傷に対するNSPC移植効果の向上を試みた。

まずin vitroでNSPCの移動性解析を行った。CSPGをコートされたwell上ではNSPCの移動性は阻害されたが、その阻害効果はwellを予めC-ABCによって処理することによって減じられ、細胞の移動性は回復した。次に成体ラット脊髄損傷に対するC-ABC投与とNSPC移植の併用療法を行い、免疫組織化学的に検討した。不活化C-ABC投与では、CSPG免疫陽性の瘢痕によって移植細胞の母床脊髄への移動が妨げられていたが、C-ABC投与によって移植細胞の移動が促され、この結果はin vitroの移動性解析の結果と一致していた。移動した細胞は突起を伸ばし、母床脊髄白質の神経線維に沿って配列していた。さらにこの併用療法では、NSPC移植単独療法に比べ、損傷中心部で有意に多くの再生軸索が観察された。これらの結果から、C-ABC投与がグリア瘢痕の軸索伸展および細胞移動に対する抑制効果を減じることによって、損傷脊髄に対するNSPC移植の効果を高める可能性が示唆された。

審査では、まず脊髄損傷後に強く発現するCSPGの生理的意義について質問がなされた。これに対して、CSPGはグリア瘢痕の１成分であり、２次損傷をpackingする可能性があると回答された。またC-ABCにはCSPGの分解というメカニズム以外に直接軸索伸展を促す作用はないのかと質問がなされ、本実験において、また過去の文献においても確かめられておらず、検証を要すと回答された。C-ABC投与と内在性神経幹細胞の賦活化のみでは十分な併用療法効果は期待できないかという質問に対しては、内在性の神経幹細胞のみでは量的に不足であり、またその多くは生理的条件下ではアストログリアに分化誘導されてしまうため、十分な治療効果は期待できないだろうと回答された。また今後の課題として、この併用療法がlong tractの線維に対しても軸索伸展効果があるか検証する必要があるとの指摘がなされた。さらに脊髄損傷治療への臨床応用に向けた発展として、運動機能評価を行うべきだとの指摘がなされた。

以上のように、本研究はなお検討すべき課題を残しているものの、グリア瘢痕を克服することにより移植細胞の生着を向上させ、脊損に対する神経幹細胞移植療法を改良しえた点、数多く提唱されている脊髄損傷治療法のうち２つの治療法の併用効果を証明することによって、臨床応用に一歩近づけたという点で評価された。

論文審査担当者　主査　整形外科学　戸山　芳昭
解剖学　仲嶋　一範　　内科学　鈴木　則宏
外科学　河瀬　斌
学力確認担当者：池田　康夫、仲嶋　一範
審査委員長：仲嶋　一範

試問日：平成18年4月5日