

ワード版・第二回セミナー資料 (注)文中の参考 URL リンク先不明箇所は御了承ください。

## 第 2 回脊髄再生研究促進市民セミナー

---

11月10日(日)午後1時～4時半 後楽園会館(労災保険会館)

主催：日本せきずい基金 <連合・愛のカンパ助成事業>

講演：「米国における脊髄再生研究の展望」 <通訳あり>

ワイス・ヤング (Wise Young, Ph.D., 米国ラトガーズ大学

Keck Center for Collaborative Neuroscience Rutgers University)

クリストファー・リーブ財団の科学委員会の一員であり、米国における脊髄再生研究の動向に精通しているワイス・ヤング博士を招き、最先端の状況とその展望を伺います。

「幹細胞による神経再生戦略」 本望 修 (札幌医科大学・脳神経科学)

3種のヒトの幹細胞(成人脳・胎児脳・成人骨髄由来)を脊損マウスに注入し機能回復をみた研究報告や、神経再生医療の可能性について伺います。

報告：ジェイン・ベネット(英国 Aspire National Training Centre)  
Aspire :Association for Spinal Injury, research , rehabilitation, and integration  
原義は「(高遠なものを)望む」こと。

<連合・愛のカンパ助成事業・入場無料>

### 《スケジュール》

13:00 受付開始 ~ 13:30 開会挨拶

13:35 J.ベネットさん(英国の障害者の生活、Aspire の紹介)

13:45 本望先生講演(～14:30) <10分間休憩>

14:40 ヤング氏講演(～16:00) <10分間休憩>

16:10 質疑応答(～16:40)

## 【資料集・目次】

---

< 頁 >

- 4 講師紹介
- 5 「再生医学の最近の動向：幹細胞を用いた再生医学について」  
(文部科学省 科学技術政策研究所 科学技術動向研究センター  
ライフサイエンス・医療ユニット：蛭原弘子、茂木伸一)
- 15 「幹細胞のモラリティ」 (ワイズ・ヤング)
- 37 「脊髄損傷に関するQ & A」 (ワイズ・ヤング)
- 48 「札幌医大・脊髄損傷、幹細胞移植で回復」 (読売：2001-10-29)  
「札幌医大・神経幹細胞を培養」 (朝日：2001-08-08)
- 51 第1回日本再生医療学会・抄録から  
「中枢神経系の再生医学」 (慶応大学：岡野栄之)  
「神経再生戦略における幹細胞療法の検討」 (札幌医科大学・本望修ら)  
「ES細胞を用いた神経再生」 (慶応大学：嶋崎啄也・岡野栄之)  
「ヒト胎児由来神経幹細胞の解析」 (京都大学・高橋淳ら)
- 53 「生体体性幹細胞を用いた神経再生医療の現状と実用化への課題」  
(協和発酵：桜田一洋)  
「神経幹細胞の異種間移植による神経再生戦略の可能性」  
(慶応大学：内田耕一ら)  
「神経伝達物質・神経栄養因子産生細胞株の脳内移植」  
(岡山大学：伊達勲ら)  
「神経疾患に対する細胞移植療法」 (和歌山県立医大・板倉徹ら)

- 55 「脊髄損傷後の運動機能回復および上衣に対する神経栄養因子の効果」  
「MBP-Cre/p35 transgenic mouse を用いた脊髄損傷後の運動機能に関する  
実験的研究」 (慶応大学：田村睦弘ら)  
「サル脊髄損傷に対するヒト神経幹細胞移植後の画像及び病理組織学的検討」  
(慶応大学：岩波明生ら)  
「サル脊髄損傷に対するヒト神経幹細胞移植後の運動機能評価」  
(慶応大学：金子慎二郎ら)
- 57 「実験的脊髄損傷に対する末梢神経由来シュワン細胞移植による神経軸索  
誘導路構築の試み」 (大阪市立大：高見俊宏ら)  
「ハイブリッド型人工神経による神経の再生」 (慶応大学：仲尾保志ら)  
「エラスティン/コラーゲンハイブリッドゲルと培養シュワン細胞を用いる  
人工神経」 (三重大学：平田仁ら)
- 58 「脊髄損傷への神経幹細胞移植」(慶応大学：中村雅也・戸山芳昭・岡野栄之)
- 64 「医学のあゆみ」神経幹細胞特集より(2002年5月4日号)  
「神経幹細胞」 (慶応大学：岡野栄之)  
「ヒト神経幹細胞」 (産業技術総合研究所：金村米博・山崎麻美)
- 75 「神経軸索誘導と中枢神経再生」 (大阪大学：山下俊英・遠山正弥)
- 79 せきずい基金ニュース、バックナンバーより  
「再生：オデュッセウスの神話とアナロジー」 (ワイズ・ヤング)
- 85 「脊髄損傷に関する組織の歴史の概略(1975-1996)」 (ワイズ・ヤング)  
90 「1996年：疼痛研究の当たり年」 (ワイズ・ヤング)  
95 「脊髄修復における神経幹細胞」(マイアミ・プロジェクト会報2000年夏号)  
(Pantelis Tsoulfas)

## 【講師紹介】

---

**ワイス・ヤング** (Wise Young, Ph.D., 米国ラトガーズ大学)

Keck Center for Collaborative Neuroscience Rutgers University  
クリストファー・リーブ財団の科学委員会の一員であり、米国における脊髄再生研究の動向に精通しているワイス・ヤング博士を招き、最先端の状況とその展望を伺います。

**本 望 修** (本望 修 38歳、札幌医科大学・脳神経科学)

### 1. 最終学歴

平成元年 北海道立札幌医科大学医学部医学科卒 (学位: 医学博士)  
平 8年 日本脳神経外科学会専門医

### 2. 職 歴

平 元年 札幌医科大学・医学部・付属病院・脳神経外科  
平 3年 米国ニューヨーク大学・メディカルセンター・脳神経外科・研究員  
平 4年 米国エール大学・医学部・神経内科、神経科学・神経再生研究所・研究員  
平 7年 米国エール大学・医学部・神経内科、神経科学・神経再生研究所・講師  
平 7年 札幌医科大学・医学部・脳神経外科学・助手  
平 12年 札幌医科大学・医学部・脳神経外科学・講師

### 3. 所属学会

日本脳神経外科学会 ・ 日本脳神経C I学会  
Society for Neuroscience (USA) 学会 ・ 日本再生医療学会、ほか

### 4. 学術賞:

札幌医科大学学術振興会助成 (1996年)  
日本心臓財団研究奨励(1999年)  
北海道老年医学研究協会研究助成(2000年)  
かなえ医薬振興財団研究助成(2000年)  
藤田記念医学研究振興基金研究助成(2000年)  
日本脳神経外科コンgres感謝状(2000年)  
日本分子脳神経外科研究会感謝状(2000年)  
日本分子脳神経外科研究会感謝状(2001年)  
第二回バイオベンチャービジネスコンペ審査委員特別賞 (2001年)

< 概要 >

# 再生医学の最近の動向

## - 幹細胞を用いた再生医学について -

文部科学省 科学技術政策研究所 科学技術動向研究センター  
ライフサイエンス・医療ユニット：蛭原 弘子、茂木 伸一

### 1 はじめに

第2期科学技術基本計画（平成13年3月閣議決定）において重点分野の一つとしてライフサイエンス分野があげられており、この中で、国家的・社会的課題に対応するため重点的・戦略的に取り組む課題の中の一つとして再生医療が取り上げられている。また、再生医学・再生医療を巡る生命倫理に関する議論も総合科学技術会議等各種審議会等で活発に行われているところである。

このような状況を踏まえ、再生医学・再生医療の最近の動向、特に幹細胞を用いた再生医学について、平成13年9月12日に行われた京都大学大学院医学研究科西川伸一教授による科学技術政策研究所所内講演会の内容に我々の調査を加えて、本特集をまとめた。なお、本稿では、「再生医学」を、研究と治療（「再生医療」）の両方を含むものと位置付けている。

### 2 再生医学の可能性の拡大

再生医療については、これまで皮膚移植、骨髄移植等のほかパーキンソン病患者の脳へのドーパミン産生細胞の移植等が行われてきた。しかし、それぞれの移植組織は極端に不足している。

それらを解決する方策の一つとして、幹細胞の利用があげられる。幹細胞とは、自己複製により、自身と同じ能力を維持することが可能で、また複数種類の前駆細胞並びに分化細胞に分化することも可能な能力を持つ細胞のことである。

このうち、一定の組織・器官に分化する能力を持つとされる体性幹細胞と、あらゆる組織・器官に分化する能力を持つ胚性幹細胞は、将来的には移植用の細胞、組織、臓器の作成を通じて医療に貢献することが期待されている。さらに、クローン技術と組み合わせ、個人別の拒絶反応のない臓器を作る可能性も示唆されている。

なお、二種類の幹細胞のうち、胚性幹細胞については、受精してできた初期胚を滅失することにより初めて樹立されるものであることから、これを用いた研究・医療については、生命倫理の

面から特に慎重な議論が行われている。本特集の内容は図表 1 に示した。

## 図表 1 本特集の構成

### 本特集で取り上げた内容

体性幹細胞及び胚性幹細胞を用いた再生医学研究の進展（第 3 章）

再生医療と医療費との関係（第 4 章）

再生医療の拠点形成の意義（第 5 章）

ヒト胚性幹細胞研究に関する生命倫理の問題（第 6 章）

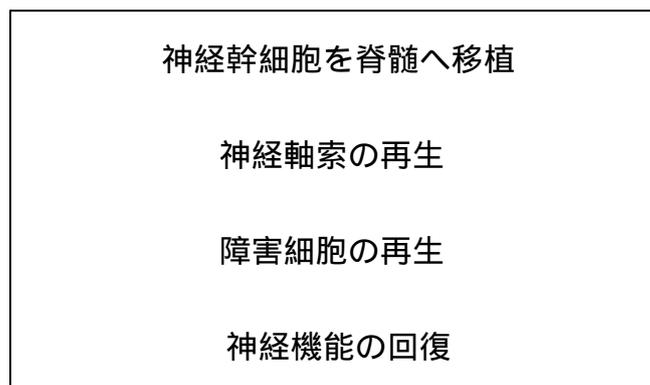
科学界の知識と社会が共有できる知識との関係（第 7 章）

### 3 再生医学研究の進展

ポストゲノム時代を迎えた現在においても、生きた細胞を作ることはできない。少なくとも、生きた細胞が必要な治療には、生きた細胞を使わなければならない。現在でも輸血や骨髄移植は、それに代わる治療法がない。現在、細胞欠損、組織損傷による障害に対する再生医療として細胞移植の可能性は拡大する方向にあるが、これらに用いる細胞は絶対的に足りない。試験管の中で目的の細胞が調整できれば、細胞の不足を補うことができる。こうした中、細胞治療の広がりを約束する新しい知見や技術が誕生している。具体的には次のような研究が進められている。

## 図表 2 体性幹細胞を用いた神経機能回復治療

（科学技術動向研究センターで作成）



### 3.1 体性幹細胞に関する最近の研究

#### (1) パーキンソン病治療に向けた研究

パーキンソン病は、脳の黒質の細胞が死滅していくことで現れる病気であるが、こうした患者に対して胎児の脳細胞を投与して失われた細胞を補う治療が試みられている。しかしながら、ひとりの患者に対して数個体の胎児が必要であること、胎児の脳細胞の中から特定の細胞だけを抽出して投与することは技術的問題から困難であることから、現状においては、一般的な治療法として定着していない。

こうした中、多くの大学や企業等で、モデルマウス系を用い、パーキンソン病を治す神経細胞になる細胞に特異的に存在するタンパク質(マーカー)の探索研究が進んでいる。今後、マーカーを利用して治療に必要な細胞だけを大量に取り、それを注射して治すという医療に結びつくものと期待されている。

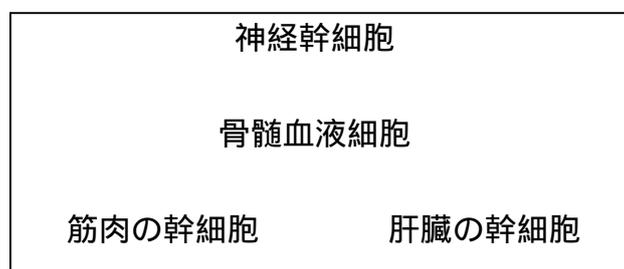
#### (2) 損傷した神経機能の回復に向けた研究

慶應義塾大学医学部の岡野栄之教授のグループでは、脊髄(頸髄)損傷モデルラットを作成し(前肢の動きが低下する)、脊髄損傷部分に神経幹細胞を移植したところ、神経細胞等が分化し、神経ネットワークが再構築され、前肢を動かす機能が回復することを示した(図表2)。

#### (3) 分化した細胞の可塑性に関する研究

骨髄血液幹細胞が神経・筋肉・肝臓の幹細胞にそれぞれ分化することができることと、神経または筋肉の幹細胞が骨髄血液幹細胞に分化することができることが、これまでに明らかになっている(図表3)。

**図表3 骨髄血液幹細胞の可塑性**



西川教授の資料より科学技術動向研究センターで作成

特定の幹細胞を種類の異なる幹細胞に再プログラムできる可塑性があることを利用して、試験管内で目的の細胞を調整することができるようになれば、疾患の治療において体性幹細胞の利用価値が高まると期待される。

## 3.2 胚性幹細胞に関する最近の研究

### (1) 胚性幹細胞の樹立

ヒト胚性幹細胞（ES細胞：Embryonic Stem Cell）の樹立（平成10年、米国ウィスコンシン州立大学及びGeron社）は再生医療に大きなインパクトを与えた（図表4）

**図表4 ヒト胚性肝細胞の樹立**

		(改変)
4細胞期	培養胚盤胞	マウスフィーダー（培養）細胞
	新しいフィーダー細胞	ヒト胚性幹細胞株

原図は NIH reports Stem Cells H13年6月の図。

胚性幹細胞に関する研究は、主にマウスと霊長類（アカゲザル、マーモセット）を用いて進められている。マウスの胚性幹細胞株が樹立され発表されたのは昭和56年、アカゲザルは平成7年、マーモセットは平成10年である。

ヒト胚性幹細胞に関しては前述したように平成10年に初めて樹立された。これまでに世界で64株のヒト胚性幹細胞が樹立されている（図表5）

**図表5 ヒト胚性幹細胞株の数**

研究機関名称（国名）	NIHに報告されたヒト胚性幹細胞株数
Goeteborg University（スウェーデン）	19
CyThera, Inc.（米国）	9
Reliance Life Sciences（インド）	7
Monash University（オーストラリア）	6
Karolinska Institute（スウェーデン）	5
Wisconsin Alumni Research Foundation（米国）	5
BresaGen, Inc.（米国）	4
Technion-Israel Institute of Technology（イスラエル）	4
National Center for Biological Sciences（インド）	3
University of California（米国）	2
合計	64

西川教授の資料より科学技術動向研究センターで作成

## (2) 胚性幹細胞を用いた研究の課題

胚性幹細胞は試験管内で神経細胞や筋細胞、血液細胞、インスリン分泌細胞等様々な細胞に分化する多分化能を有することが分かっているが、どの細胞に分化するかを制御する機構については現在研究の途上にある。

今後の課題としては、胚性幹細胞を目的の機能を有する細胞に分化させる誘導因子の探索、未分化の細胞や様々な分化した細胞の混合物から目的の細胞だけを抽出する技術の開発、分離した細胞を生体外で効率的に増殖させる技術の開発などが挙げられる。

最近のマウス胚性幹細胞に関する研究成果として、ある転写因子 (Oct-3/4) が未分化状態の維持に関わっていることが分かっている。また、京都大学再生医学研究所の笹井芳樹教授のグループでは、SDIA (stromal cell-derived inducing activity) 法という手法を開発し、試験管内で、マウス胚性幹細胞からパーキンソン病を治すドーパミン産生神経細胞へ高頻度に分化誘導し、培養することに成功している。

## 4 再生医療と医療費との関係

一般に、再生医療等の高度医療の普及は医療費増大につながると懸念されているが、再生医療が必ずしも医療費の増大にはつながらないことを示す事例もある。

米国 NIH (国立衛生研究所) のロン・マッケイ氏は、マウスを用いて、胚性幹細胞から膵臓細胞を分化誘導して皮膚に注射することによって、糖尿病の治療をすることができるという手法を開発している。(この手法の中で、胚性幹細胞から膵臓細胞に分化誘導していく過程を完全に制御することができないことが問題となっており、さらに研究が必要とされている。)

膵臓でインスリンを生合成することができない 1 型糖尿病の患者は 15 歳未満に発症することがほとんどで、一生インスリンを打ち続ける必要がある。もし 1 回だけの細胞注射で 1 型糖尿病を完全に治すことができれば、医療費は削減されと考えられる。このことから、再生医学が医療に応用されることは医療費増大に必ずしもつながらないと考えられる。

今後、各方面で、再生医療と医療費との関係について議論が進められるものと予想される。

## 5 再生医療の拠点形成の意義

### 5.1 米国ピッツバーグの例

医療産業の都市として成功した例として米国のピッツバーグがあげられる。米国の肝臓移植のうち半数がピッツバーグで行われている。臓器移植センターを中心に医療、教育等が提供され、臓器移植を含む幅広い分野でサービス産業が発達した都市になっている（図表6）。

**図表6 ピッツバーグにおける  
生体組織工学産業の発展**

ピッツバーグの再生医療関連企業群

企業数	26
市場資本価値(推定)	43億ドル
年間総売上高(推定)	7.74億ドル

市場資本価値(推定)

= Total market capitalization or valuation (estimated)

Pittsburgh Tissue Engineering Initiative が2000年に

行った調査の資料 <http://www.pittsburgh-tissuenet/>

industry/pdf/industry.pdf をもとに科学技術動向研究センターで作成

ピッツバーグが成功した要因には、鉄鋼産業が衰退したことによって地域経済を何とか再生しなければいけないという地域の強い意思があったことと、知的インフラがあったことがあげられる。

(例えば世界的に知られた移植医である Starzl 氏があり、日本の移植医もほとんどここへ行って習っている)。

## 5.2 わが国の動向 ～大阪圏における拠点形成～

大阪・神戸圏には、生理活性物質研究・発生学研究・再生医学研究・移植医療・クローン研究・組織工学研究等のトップクラスの人材を擁する大学や研究機関、企業が存在しており、神戸を中心とする医療産業都市構想が打ち出されている。

この事業は、科学技術振興事業団による地域結集型共同研究事業の一つとして平成12年度から5年間の受託事業となっており、再生医療の総合的技術基盤を開発することを目指している。

現在、中核となる先端医療振興財団・先端医療センターや理化学研究所発生・再生科学総合研究センター、独立行政法人産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリングセンター、京都大学再生医学研究所、京都大学探索医療センター、大阪大学未来医療センター、その他関係病院等の施設が連携を図りつつある中、今後はこの連携体制を上手く機能させ続けることが課題である。

さらに、図表7に示した施策が、大阪圏におけるライフサイエンスの国際拠点形成にむけて進められている。

### 図表7 大阪圏におけるライフサイエンスの国際拠点形成にむけた施策

- (1) 大阪北部地域及び神戸地域における集積拠点の形成研究機能の強化、企業化支援等に必要な施策の集中実施
- (2) 両地域をはじめとするライフサイエンス集積拠点の相互連携強化産学官連携による推進体制の整備、高速大容量の情報ネットワークの構築等
- (3) 関係各省等による協議の場を設置し、総合的な支援を集中的に推進

## 6 ヒト胚性幹細胞研究に関する生命倫理の問題

わが国を含む医療先進国では、前述したように、胚性幹細胞の医療への応用に対する期待が高い。しかしながら、生命倫理の側面から、胚性幹細胞に関する研究への取り組みについては、各国で慎重に議論が行われている。

ヒト胚性幹細胞は、受精後、胚盤胞期まで発生が進んだ胚の内部細胞塊から作成されるものであるため、受精してできた初期胚を滅失するという手順を必ず踏まなくてはならない（図表4）

したがって、滅失すると決定されたヒトの初期胚は細胞の集合体にすぎないという考え方と、受精の瞬間から、あるいは胚のある一定の段階から人間であり、それを人為的に滅失するものであるという考え方とが存在する（図表8）。

**図表8 ヒト胚とはいかなる存在なのか？**

滅失すると決定されたヒト初期胚は、細胞の集合に過ぎない。	ヒト初期胚は私たち人間と変わらない存在である。
------------------------------	-------------------------

ここで重要となるポイントは、適切な意思決定システムを構築することである。例えば、研究者は社会に対して十分に情報を開示すること、多様な価値観を持つ者が互いの違いを認めつつ議論しあうプロセスを持つこと、その上で一定のルールを作ること等である。このうち、研究者が社会に情報を開示することについては次章でふれる。

わが国において、ヒト胚性幹細胞の研究に関する生命倫理について初めて検討されたのは、科学技術会議生命倫理委員会の下に設置されたヒト胚研究小委員会においてであった。ここで、ヒト胚性幹細胞を始めとするヒト胚を対象とする研究における生命倫理の側面からの検討が行われ、平成12年3月に「ヒト胚性幹細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方」を取りまとめた。

その中でヒト胚性幹細胞の樹立については、人の生命の萌芽としてのヒト胚を用いるという点から慎重に行うべきであり、ヒト胚性幹細胞についてその恩恵とヒト胚を滅失するとの問題点を考慮し、厳格な枠組の下であれば認めることとした。使用については、ヒト胚性幹細胞が濫用されれば、いたずらにヒト胚の滅失を助長することにつながりかねず、樹立に際しての慎重な配慮を無にする結果となり得る可能性があり、また、あらゆる細胞に分化できる性質をもっていることから、倫理上の問題を惹起する可能性があ

るため、一定の枠組を整備する必要があることとした。ヒト胚性幹細胞の臨床研究については、医療行為の安全性という観点からの検討が必要とされ、臨床利用に関する基準が定められるまでは、人個体へのヒト胚性幹細胞及びその分化した細胞、組織等の導入による臨床研究は認められない、とした。

この「ヒト胚性幹細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方」を受けて、文部科学省は「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針について」案を作成し、パブリック・コメントを募集した。その後、平成 13 年 4 月に案は総合科学技術会議に諮問され、下部組織である生命倫理専門調査会を中心に検討が重ねられ、平成 13 年 8 月に答申が提出された。

平成 13 年 9 月 25 日に文部科学省より「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」が施行された。この中で、ヒト胚性幹細胞の取扱いに関しては、人の尊厳を侵すことのないよう、誠実かつ慎重に取扱いを行うものとされた。また、その樹立及び使用は、当分の間、基礎的研究に限るものとされた（第 2 条第 2 項より）。併せて、医療に用いるための医薬品の製造や、医薬品の毒性検査等に用いるためのヒト胚性幹細胞の大量供給など医療関連分野への使用も現時点では行わないこととした。

主要先進国におけるヒト胚性幹細胞を巡る動きについて、図表 9 にとりまとめた。  
西川教授の資料より科学技術動向研究センターで作成

**図表 9 ヒト胚性幹細胞を巡る各国の動き**

国名	年月	ヒト胚性幹細胞を巡る動き
日本	H13 年 9 月	ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針により、ヒト胚性幹細胞の樹立及び使用は、当分の間、基礎的研究に限る。
ドイツ	H2 年	胚保護法により、ヒト胚研究は全て禁止されている。
イギリス	H13 年 1 月	ヒト受精・胚研究法により、人クローン胚からのヒト胚性幹細胞の樹立が可能となった。
米国	H13 年 8 月	大統領令により、ヒト胚性幹細胞の使用研究に公的助成を認めるが、新たなヒト胚性幹細胞の作成を認めない。
フランス	-	生命倫理法により、観察以外のヒト胚研究は禁止されている。余剰胚からのヒト胚性幹細胞樹立を可能とする法改正案を議会に提出予定。

科学技術動向研究センターで作成

## 7 おわりに

これまで科学者は、科学的知見により得られた知識を生産して社会に提供してきた。その科学的知見に基づく知識の社会への還元は、社会がその知識を「頼りになる知識」すなわち社会的に信用され得る知識として受け入れ、最終的にはその成果が生産物になって社会に貢献するという形で行われてきた。 今後は、特に再生医学研究においては、科学的知見に基づく知識を社会に対して透明性高く公開し、それらの知識から賛成、反対、中立等様々な判断をする社会と対話を繰り返すことにより、「社会が共有できる知識」を形成できるかどうか、課題となっている（図表 10）。

また、個々の研究機関とは別に、一般に誰でも利用できるような生命科学の情報機関を設立し、そこから、必要な情報が一般の市民にもわかりやすい形で常に出ていくという形態が望ましい（図表 11）。（例えば理化学研究所発生・再生科学総合研究センターでは、機関内審査委員会（IRB：Institutional Review Board）において、生命倫理のいろいろな問題を議論するだけではなく、研究所外部の立場にたって研究所活動の社会への情報開示のあり方を検討している。）

### 図表 10 科学界の知識が社会共有の知識となる過程の変化 < 略 >

### 図表 11 科学界の知識と社会共有の知識となる過程の変化

#### 生命科学者には積極的な情報開示が求められる

1. 科学者の自覚と積極的な社会への情報公開
  - ・ マスメディア、経済人、法曹人による現場研究室への留学制度
  - ・ サイエンスコミュニケーションの充実
2. 誰でも利用できる生命科学情報機関の設立

西川教授の資料より科学技術動向研究センターで作成

**【謝辞】** 本稿は、科学技術政策研究所において平成 13 年 9 月 12 日に行われた京都大学大学院医学研究科西川伸一教授による講演会「再生医学の最近の動向 - 再生医学は何をもたらすのか - 」をもとに、我々の調査を加えてまとめたものである。 本稿をまとめるにあたって、西川伸一教授には、ご指導をいただくとともに、関連資料を快くご提供いただきました。また、慶應義塾大学医学部岡野栄之教授、京都大学再生医学研究所笹井芳樹教授、河崎洋志助手には、貴重な関連資料を提供していただきました。文末にはなりますが、ここに深甚な感謝の意を表します。

# 幹細胞のモラリティ

## ワイス・ヤング教授

ヘンリールトガー学術講演：2001年11月29日、ニューブランズウィック、カレッジアヴェニュー、ルトガー学生会館多目的室におけるW・ヤング教授による講演。

(翻訳及び補足説明：赤十字語学奉仕団・石田勝彦)

## 1 幹細胞のモラリティ

このスライドは下記のホームページに掲載されている。

<http://carecure.rutgers.edu/Lectures/StemCells.htm>

本文は、ヤング博士の講演で使用された発表スライド No. 1 ~ 24 を要約したものである。

## 2 幹細胞

幹細胞の定義： 幹細胞とは、いわゆる「多能性細胞」で、さまざまな種類の細胞に分化することができる。受精卵は「全能性細胞」であり、身体を構成する全ての種類の細胞に分化することができる。

異なった種類の幹細胞

- \* 「胚性幹細胞」は受精後6週間未満の胚由来の細胞である。受精後2週までの胚盤胞由来の幹細胞は事実上永久に増殖しつづけることができる。
- \* 「胎児性幹細胞」は受精後6週間以上経過した胎児由来の幹細胞である。
- \* 「幹細胞」は、脳、脊髄、骨髄などの成人の組織にも存在する(体性幹細胞)。

**【補足説明】** 幹細胞とは「多能性細胞」とも呼ばれ、細胞分裂してさまざまな機能を持ったさまざまな種類の細胞になることができる細胞のことである。人間の身体は、1個の卵細胞が1個の精子と結合した受精卵が、細胞分裂を何度も繰り返してすべての身体の部分の細胞となる。したがって、受精卵は幹細胞のひとつであり、その中でも、身体を構成するすべての種類の細胞に分化できることから「全能性細胞」と呼ばれる。

一口に幹細胞といってもさまざまな種類のものがある。最もよく知られているものが、胚性幹細胞(Embryonic Stem Cells, ES細胞)で、受精後6週間未満の胚から採取される幹細胞のことである。特に受精後2週間までの非常に初期の段階の胚は胚盤胞と呼ばれ、胚盤胞より採取した胚性幹細胞細胞は永久的に細胞分裂を繰り返して増殖しつづけることができる。受精後6週間を過ぎると、胚は胎児となる。胎児性幹細胞とは、受精後6週間以上経過した胎児より採取される幹細胞のことである。幹細胞は、胚・胎児のみに存在するのではなく、脳、脊髄、骨髄などの大人の組織にも存在し、これらの幹細胞を体性幹細胞(成人幹細胞)と呼ぶ。

### 3 胚性幹細胞と体性幹細胞（成人幹細胞）の比較

#### 胚性幹細胞

- \* 多分化能を有し、事実上永久に分化、増殖できる。
- \* 胚性幹細胞は、奇形腫と呼ばれる腫瘍を形成することができる。  
(補足説明 奇形腫とは神経、内臓の諸臓器、皮膚、結合組織などさまざまな組織より構成されている腫瘍)
- \* 胚性幹細胞の増殖をコントロールする方法が現在いくつか確立されている。

#### 体性幹細胞

- \* 体性幹細胞も神経を含むいくつかの異なる種類の細胞に分化することができる。
- \* 移植の場合、その移植者自身の体性幹細胞(自己幹細胞)が最も適した移植細胞である。
- \* 体性幹細胞はいずれ胚性幹細胞にとって代わることができるだろう。

**【補足説明】** 胚性幹細胞と体性幹細胞はともに多分化能を持つが、大きく異なる特徴も持っている。胚性幹細胞は、ヒトの身体を構成するすべての細胞に分化することができ、しかも、幹細胞のままであれば、永久に細胞分裂を繰り返し、増殖し続けることができる。

腫瘍のひとつに奇形腫と呼ばれるものがあり、これは胚性幹細胞によって起こる。奇形腫では、幹細胞がさまざまな組織に分化するため、ひとつの腫瘍内に神経、内臓の諸臓器、皮膚、結合組織など多彩な組織が入り混じって存在する。このように胚性幹細胞はさまざまな細胞に分化することができるため、ある一定の限定された細胞に分化するようにコントロールすることが難しい。しかし、現在では胚性幹細胞の増殖をうまくコントロールする方法が確立されている。

一方、体性幹細胞は、胚性幹細胞ほど多様な種類の細胞に分化することはできないが、いくつかの異なる種類の細胞に分化することができる。例えば体性幹細胞のひとつである造血幹細胞は、神経細胞のような血液成分以外の細胞には分化できないが、赤血球、白血球、血小板といった血液成分を構成するいくつかの細胞に分化することができる。また、成熟神経細胞は、分化・増殖できないため、いったん障害を受けると補充することができないが、体性幹細胞のひとつである神経幹細胞は成熟神経細胞に分化することができる。

幹細胞を移植に使用する場合、移植を受ける患者自身から採取された体性幹細胞(自己幹細胞)が、移植には最も適している。これは自己の幹細胞から作られた移植組織であれば、免疫拒絶反応を受けないためである。これに対して、胚性幹細胞から作られた移植組織は、移植を受ける患者自身の細胞ではないため、免疫拒絶反応を受ける可能性がある。現時点では、採取、取り扱いが容易で、より研究の進んでいる胚性幹細胞が多く利用されているが、上述のような利点から将来は体性幹細胞にとって代わることが予想される。

## 4 体性幹細胞

### ラットの脳由来の神経幹細胞 <図は省略>

ネスチン染色(神経細胞のマーカー)、BRDU 染色(増殖活性を持つ細胞のマーカー)

【補足説明】 両方の染色に陽性を示すことから、神経細胞由来であり、しかも増殖活性をもつことがわかる。通常の神経細胞は増殖活性がないため、神経幹細胞であることが染色結果から示される。

体性幹細胞の一例としてラットの脳から採取された神経幹細胞を紹介する。この神経細胞は丸い形を呈すため、Neurosphere(神経球)とも呼ばれる。神経細胞内にはネスチンとよばれる神経細胞に特異的な蛋白がある。このネスチンを特異的に染色するネスチン染色を施すと本細胞は陽性を示したことから、神経由来の細胞であることがわかる。また、BRDU (bromodeoxyuridine) 染色は、細胞分裂期にある細胞のみを特異的に染める方法である。通常、成熟した神経細胞は分化・増殖しないため陰性となるが、本細胞は陽性を示した。これらのことから、この細胞が神経由来で、分裂活性を持つ細胞、すなわち、神経幹細胞であることがわかる。また、本細胞は、一定の成長因子とともに培養すると、たくさんの突起を伸ばし始め、たくさんの長い突起、すなわち神経線維を持つ成熟した神経細胞に分化する。

## 5 幹細胞をめぐる論争

2001年8月9日、ジョージ・ブッシュ大統領は米国国立衛生研究所(NIH)が初めてヒト胚性幹細胞研究に助成金を提供することを発表した。ただし、対象となる研究は8月9日以前に作られた受精胚由来の72種の細胞株を使用するものに限定された。

声明はヒト胚性幹細胞研究の反対派および推進派の両方に納得のいかないものになった。反対派はヒト胚性幹細胞研究への資金提供はパンドラの箱をあけるものであり、子供や臓器の製造工場につながるものと考えている。推進派は、助成金対象の研究の制限がたくさんの人々に有益な重要な研究を後退させるものと考えている。

最近、クローン胚の作製に成功したことが報道された。クローン胚由来の幹細胞は全く同じ遺伝子をもち、移植にとって理想的な幹細胞である。しかし、国会ではクローン胚幹細胞の製造を禁止する法案が検討されている。

【補足説明】 近年、このヒト胚性幹細胞研究にかかわる論争は非常に激しい。その中でも最も大きな出来事のひとつが、2001年8月9日に出されたジョージ・ブッシュ大統領の声明である。声明は、ヒト胚性幹細胞の研究を認め、米国国立衛生研究所(NIH)が研究助成するというものであった。しかし、助成の対象となる研究は、8月9日以前に余剰の受精胚から作られ細胞株として確立している72種の胚性幹細胞株のみを用いたものと大きく制限された。細胞株とは、保存したいときには凍結して保存し、実験に使用したいときにはそれを解凍して増殖させることができる状態に安定化された細胞のことである。

この声明はヒト胚性幹細胞研究の反対派および推進派の両方に不満を残す結果となった。すなわち、反対派は、ヒト胚性幹細胞研究を認めたこと、しかも資金提供までされることを遺憾とし、将来、子供や臓器が、まるで工場で作るかのように生産されるようになるのではないかと危惧している。一方、推進派も、助成の対象となる研究

には、たった 72 種の細胞株しか使用できないことを不満とし、この声明によって多くの人々を救うことができる可能性のある有望な研究が大きく失速すると感じている。

また、近年、治療目的のためのクローン胚の作製に成功したことが報道された。胚性幹細胞を移植に使用する場合、そのまま、幹細胞を移植すれば免疫拒絶反応を受ける可能性がある。移植を受ける患者のクローン胚(受精卵の核内の遺伝子を患者の遺伝子にすり替えた後に成長させた胚)由来の胚性幹細胞は、その患者と全く同じ遺伝形質を持つため、免疫拒絶反応を受けず、移植にとって理想的に幹細胞となる。しかし、米国議会では、生殖目的でのクローンを危惧して、治療目的を含むクローン胚幹細胞の全面禁止法案を検討している。

## 【6】 幹細胞の重要性

ヒト胚性幹細胞の研究はヒト生命医学を多大に進展させるものである。

- \* 胚性幹細胞研究は、細胞の分化、増殖および死のメカニズムについて非常に重要な洞察を提供してくれるものである。
- \* 幹細胞の研究によりヒトの老化のメカニズムが明らかにされる可能性がある。
- \* ヒト胚性幹細胞研究の制限はこのような生命医学研究の発展を妨げるものである。

ヒト胚性幹細胞を用いた治療によって人々の生命を助け、失った機能を取り戻すことができる。

- \* ヒト胚性幹細胞は、細胞が障害を受けたり、死滅した部分を埋め合わせ、元に戻すことができる。
- \* 細胞が障害・死滅する疾患には、糖尿病、変性性神経疾患、脱髄疾患、脳・脊髄損傷などが含まれる。
- \* アメリカ合衆国では、現在これらの疾患を持つ患者は非常に多く、患者個人にも社会にも大きな損害を与える問題となっている。

**【補足説明】** ヒト胚性幹細胞が、倫理面、社会面などで大きな論争を招くにもかかわらず、非常に注目されている理由として、研究面でのメリットと治療面でのメリットの大きく2つがある。

研究面では、ヒト胚性幹細胞を用いる研究はヒト生命医学を劇的に進展させることが期待されている。これまでヒトの細胞・組織を研究に使用することには技術的な面で大きな限界があり、多くの部分を実験動物に頼ってきた。しかし、胚性幹細胞は、ヒトの細胞であり、しかも、永久に増殖し続け、人体を構成するあらゆる細胞に分化することができることから、動物の種差を考慮する必要なく、ヒトの細胞の分化、増殖および死のメカニズムについて、これまでにない貴重な情報を非常に多く提供してくれることが期待される。また、ヒトの身体を構成する細胞は、やがては分化・増殖を停止し、死んでいくが、胚性幹細胞は永久に分化・増殖しつづけることができる。このことから、胚性幹細胞と他の細胞を比較することによってヒトの老化のメカニズムも明らかにできる可能性がある。

治療面では、ヒト胚性幹細胞を用いた治療は、これまで不治あるいは難治とされていた疾患に対する治療法に革命をもたらし、多くの人々の命を救うことが期待されている。胚性幹細胞はあらゆる細胞に分化・増殖できるため、障害を受けたり、死滅した部分と同じ組織を新たに作り出し、それを移植し、正常な機能を取り戻させることが可能である。これらの治療の対象となる疾患は、糖尿病、変性性神経疾患、脱髄疾患、脳・脊髄損傷などであり、まさに現在、アメリカ合衆国で非常に多くの人々が患っている疾患である。これらの疾患は、患者本人に非常な苦痛を与えるのみでなく、医療費の面で社会全体にも大きな損害を与えている。従って、ヒト胚性幹細胞研究を制限することは、生命医学研究の目覚ましい発展および革新的な治療の進展を、著しく失速させてしまうことになる。

## 7 ヒト胚性幹細胞研究に対する反対意見

ヒトの胚を殺すことは容認できない。

- \* ヒト胚性幹細胞の使用および研究には、ヒトの胚の破壊が必要である。
- \* 研究がいかなる利益をもたらすとしても、ヒトの胚を殺すことは容認できない。
- \* 「胚はいずれにしろ死ぬ運命にある」、「胚性幹細胞治療はたくさんの人々に恩恵をもたらす」という事実は、胚を殺すことを正当化するものではない。結果論で手段を正当化すべきではない。

胚性幹細胞治療は必要でない。

- \* 体性幹細胞やその他の由来の幹細胞(臍帯(へその緒)血や骨髄幹細胞)を使用すればよい。
- \* 体性幹細胞やその他の由来の幹細胞が動物疾患モデルで有効であることが多くの研究で示唆されている。
- \* 胚性幹細胞は腫瘍を誘発する可能性があるのに対し、体性幹細胞は分化・増生に限度があり腫瘍を引き起こす危険性は少ない。

**【補足説明】** しかし、ヒト胚性幹細胞研究に対する反対意見ももちろんある。最も強い意見は、「生きているヒトの胚を殺すことは容認できない」というものである。「ヒト胚性幹細胞を胚から採取すれば、その胚は破壊され、死滅する。研究がいかなる利益をもたらすとしても、生きているヒトの胚を殺すことは容認できない。推進派は、『胚はいずれにしろ死ぬ運命にあり、研究に使用しないのはもったいない』とか、『胚性幹細胞治療はたくさんの人々に恩恵をもたらす』ことを理由に研究を正当化しようとするが、よい結果を得るために、倫理に反する悪い手段を使うことは許されないことである。」という意見である。

また、「胚性幹細胞治療は必要でない」という反対意見もある。「倫理面、道徳面で問題の生じない体性幹細胞やその他の由来の幹細胞(臍帯(へその緒)血や骨髄幹細胞)を使用すればよい。実際に、これらの細胞を用いた動物実験で、重篤な疾患に対する治療の有効性が証明され始めている。また、胚性幹細胞はあらゆる細胞に分化し得るがゆえに、分化・増殖を制御することが難しく、腫瘍を誘発する危険性がある。これに対し、体性幹細胞を使えば、分化しうる細胞は限られているため、増殖をコントロールするのは胚性幹細胞より容易で、腫瘍を引き起こす可能性も少ない。」という意見である。

## 8 よくある誤解

ヒト胚性幹細胞研究は妊娠中絶を助長する。

- \* 米国国立衛生研究所(NIH)の提案している研究は凍結受精卵を使用するもので、中絶胎児を使用するものではない。
- \* 使用される受精卵は、研究に使用しない場合は捨てられるもので、それをその受精卵の両親の許可の上で使用する。
- \* ヒト胚性幹細胞を有効利用すれば、現在、パーキンソン病や他の疾患で頻繁に使われているヒト胎児組織の利用を減らすことができる。

研究は、生きているヒトの胚を殺すことを助長する。

- \* NIHが提案している研究とは、ヒト胚の作製やクローンではない。
- \* 試験管受精の目的ですでに作られた受精卵のみが使われる。
- \* 幹細胞のこのような入手方法は、現在、民間企業で盛んに行われている規制のない幹細胞研究のためのヒト胚の作製・破壊を抑制するはずである。

**【補足説明】** ヒト胚性幹細胞研究はたしかに論争的になる問題ではあるが、多くの人々がヒト胚性幹細胞研究について誤った考えを持っているのも事実である。

そのひとつが「ヒト胚性幹細胞研究は妊娠中絶を助長する」という考えである。実際には、米国国立衛生研究所(NIH)の提案している研究では、胚性幹細胞はすでに凍結保存されている状態になっている受精卵より採取されるもので、妊娠胎児を必要とするようなものではない。

受精卵は、通常、不妊夫婦の体外受精のために作られたもので、余剰のものは廃棄される運命にある。従って、これらの廃棄される運命にある受精卵を、研究・治療目的に有効利用しようというものである。現状では、パーキンソン病や他の疾患では、胚よりもずっと進んだ胎児組織が頻繁に利用されているのである。もし、胚性幹細胞を用いた治療が進展すれば、逆に胎児組織の使用を減らすことができる。

また、「NIHの提案しているヒト胚性幹細胞研究は生きているヒトの胚を殺すことを助長する」と多くの人々が誤解している。しかし、実際にはNIHの提案している研究は、幹細胞を得るためにヒトの胚を新たに作製したり、胚自体をクローン(複製)したりするのではなく、すでに体外受精(試験管受精)の目的で作られた余剰の受精卵から幹細胞を得るものである。

従って、NIHの提案している研究を推進すれば、現在、規制がないために民間企業で盛んに行われている幹細胞を得るためのヒト胚の作製・破壊を逆に減らすことにつながるのである。

## 9 よくある誤解(その2)

胚性幹細胞は、ヒトに成長することができるはずの胚から採取される。

- \* 非常に多くの受精卵が受精後処分され、それらは研究にも治療にも利用されていない。
- \* 多くの受精卵が、胚を形成するのに適した期間を超えても保存されたままになっている。
- \* 多くの両親が、自分たちの受精卵が他人の子供(養子)を作ることに利用されることをためらっている。

胚性幹細胞は、すでにヒトの身体の形が認識できるようになった胚から作られる。

- \* 胚性幹細胞は、胚盤胞(受精後2週間の非常に早期の胚)由来である。胚盤胞は、臓器や体の一部などがまだまったく識別できない細胞の小さな丸い塊である。
- \* 胚盤胞の状態では子宮に着床して胎児に成長することはできない。
- \* 受精後約2週間で脊髄のもととなる脊索が現れた後に胚(Embryo)となる。胚は6週間で胎児(fetus)となる。

**【補足説明】** また、多くの人々が「胚性幹細胞は、採取されなければヒトに成長することができたはずの運命だった胚から採取される」と誤解している。

しかし、実際には胚性幹細胞は体外受精目的で作られた受精卵のうち余剰のものより採取される。通常これらの受精卵はただ単に処分される運命にある。体外受精目的で作られた受精卵は、そのごく一部が使用されるのみで、多くのものが余剰となる。

それらの多くが安全に胚、胎児と成長していくことが保証されている期間を超えても冷凍保存されたままになっている。また、保存期間が問題なくとも、その受精卵の両親は、通常、余剰の受精卵が他人の養子のために使われることは躊躇する。従って、結局、これらの受精卵は捨てられる運命にある。

さらには、「胚性幹細胞はすでに頭、手、足などヒトの身体の形が認識できるようになった胎児から採取される」と信じている人々もいる。しかし、実際には胚性幹細胞は、胚盤胞と呼ばれる受精後2週間の非常に早期の胚から採取される。胚盤胞は、極めて早期の胚であり、この段階ではヒトの身体の一部や臓器などは全く識別できず、単なる細胞の小さな塊でしかない。

極めて早期であるため、この段階では子宮に着床して胎児に成長することもできない。胚は、受精後6週間で、胎児と呼ばれるようになるが、この段階になって初めてヒトの身体の部分が識別できるようになり始める。

## 10 現 状

現時点では、民間企業の胚の作製・利用を規制する法律はない。

- \* 多くの企業が研究目的で作られたヒトの胚から幹細胞を生産している。
- \* 中絶胎児から幹細胞を得ている民間組織もある。
- \* 幹細胞株を開発するためにヒト胚のクローニングを行っている民間企業もある。

ほとんどのヒト胚性幹細胞株列は、民間企業に所有されている。

- \* このため企業が、ヒト胚性幹細胞研究をするには、自らで細胞株を開発しなければならない。
- \* ヒト胚性幹細胞の公的な供給源があれば、幹細胞研究のための胚の作製・破壊の数は劇的に減少するはずである。

**【補足説明】** 民間企業における研究状況は大きく異なる。NIHの助成対象のヒト胚性幹細胞研究は、厳しく制限されたが、民間企業が自己資金で行う胚の作製・利用を規制する法律は現時点ではない。

従って、多くの企業が胚性幹細胞を採取するために、ヒトの胚を作製している。中絶された胎児から幹細胞を採取している企業もある。

さらには、新たな幹細胞株を開発・確立するために、ヒトの胚のクローニングを行っている企業もある。

その結果、実際にはほとんどのヒト胚性幹細胞株は民間企業に保有されており、これらの細胞株はNIHの規定した細胞株とは異なり、自由に供与されない。

従って、企業が新たにヒト胚性幹細胞研究を始める場合には、その企業独自で細胞株を開発・確立しなければならない。こうしたことから、多くの企業で胚性幹細胞を得るために多くの胚が作製・破壊されている。

もし、ヒト胚性幹細胞の公的な供給源が整備されれば、このような幹細胞入手のための胚の作製・破壊を劇的に減らすことができると思われる。

## 1 1 幹細胞と非幹細胞

幹細胞治療は医学に革命をもたらす。

- \* 現状では、まず幹細胞は組織の修復や補填のために移植に使用される。
- \* 遺伝子改変幹細胞は、生体に必要な物質を作り出し、搬送することができる。例えば、インスリンを分泌する細胞を移植すれば、糖尿病患者は生涯インスリンを注射しなくてもよくなる可能性がある。
- \* 幹細胞は強靱でさまざまな細胞に分化することができるため、もっとも移植に適した有用な細胞である。

非幹細胞も目的によってはより有用となり得る。

- \* 例えば、遺伝子改変線維芽細胞は遺伝子産物を輸送することがすでに証明されている。
- \* 前駆細胞はひとつの種類の細胞のみを産生するため、幹細胞よりコントロールしやすい。
- \* いくつかの特定の細胞は幹細胞を上回る長所をもっている。例えばセルトリー細胞(精巢の支持細胞)は免疫耐性能を持っている。

**【補足説明】** 幹細胞を用いた治療は、さまざまな可能性を秘めており、医学に革命をもたらすと考えられている。幹細胞はさまざまな細胞に分化できることから、最も近未来に実現し得るものとしては移植への応用が挙げられる。

また、遺伝子改変技術な度を駆使してある特定の機能を有した成熟細胞を作ることもできる。例えば、胚性幹細胞からインスリン分泌細胞を作出し、それを糖尿病患者に移植すれば、その患者は一生インスリンを注射せずに通常の生活を送れるかもしれない。幹細胞は永久的に増殖しつづけることができ、しかも、さまざまな細胞に分化しうることから移植にとってはもっとも強力な有用な細胞と考えられる。

ただし、目的によっては非幹細胞の方が使いやすく、有用である場合もある。例えば、線維芽細胞などでは、遺伝子改変技術によって生体に必要なホルモンや成長因子などを産生するようになっていることがすでに実証されている。幹細胞よりも少し成熟した過程にある前駆細胞と呼ばれる細胞は、ひとつの種類の成熟細胞にしか分化できないが、もともとひとつの種類の細胞のみがほしい場合には、前駆細胞のほうがコントロールしやすく、かえって有用な場合もある。

また、他人の胚性幹細胞を移植した場合は免疫拒絶反応を受ける可能性があるが、セルトリー細胞と呼ばれる精巢の支持細胞(精子のもととなる細胞を支持・養う細胞)は、免疫拒絶反応を受けない特性を持っている。

## 1 2 議論の危険な落とし穴

### ヒト胚性幹細胞研究の連邦基金の方向性に関する落とし穴

- \* 度重なる懸念として胚性幹細胞研究は妊娠中絶につながるものである。アメリカ合衆国は妊娠中絶完全禁止から要求に応じて容認へ移行した経緯がある。
- \* 人々は胎児製造工場や身体部品市場のような「すばらしい新世界」(シェークスピアの作品からの引用、皮肉の意味で)への道へつながらないようにする防御機構が何もないと感じている。

### 幹細胞の入手経路の制限に関する落とし穴

- \* 8月9日までに作られた幹細胞株のみでは治療にとっては量も種類も不十分である。
- \* ヒト胚性幹細胞研究は、民間活動や胚の使用規制のない国が主流となって続くことになる。
- \* 幹細胞製造目的で胚が作られつづけることになる。

**【補足説明】** 現在の合衆国のヒト胚性幹細胞研究に対する政策には、対照的な2つの大きな懸案事項があげられる。

まずひとつは、NIHのヒト胚性幹細胞研究への助成により、研究を厳格に監視する防御機構が何もなく、ヒトの生命の尊厳が失われ、最終的には妊娠中絶が横行し、胎児や身体の一部が、まるで商品のように製造・販売される恐ろしい世界につながるのではないかという懸念がある。

一方、現在のように使用可能な細胞株が大きく制限されている状態では、十分な治療への応用は難しく、胚性幹細胞を用いた治療は大きく遅れるという懸念もある。

また、規制のない民間での研究や、胚の使用規制のない国での研究が主流となり、利用可能な幹細胞株が少ないことで、民間企業ではこれからも胚性幹細胞を入手するために胚の作製・破壊を積極的に続けることが予想される。

### 1 3 ヒトクローニング < 図は省略 >

1998 年 11 月(原文の 1997 年を訂正) ヒトの細胞核を牛の卵細胞に移植した最初のヒトクローンが 32 細胞分裂ステージまで増殖した。

[http://news.bbc.co.uk/hi/english/sci/tech/newsid\\_371000/371378.stm](http://news.bbc.co.uk/hi/english/sci/tech/newsid_371000/371378.stm)

サイエンティフィックアメリカン誌が、受精したクローン卵細胞および卵丘細胞(卵細胞を養うはたらきをする)を示した最初のヒトクローン胚を報告した。

アドバンスドセルテクノロジー社 2001 年 11 月 24 日

<http://www.sciam.com/explorations/2001/112401ezzell/>

**【補足説明】** ヒトのクローニングについての現状について示す。1998 年に、ヒトでの初めてのクローニングが発表された。ヒトの細胞核を、牛の卵細胞に移植して培養し、そのひとつの卵細胞が細胞分裂を繰り返し、32 個の細胞になるところまで増殖した。

アメリカの科学雑誌のひとつであるサイエンティフィックアメリカン誌は、バイオベンチャー企業であるアドバンスドセルテクノロジー社が、ヒトのクローン胚の作製にはじめて成功したことを発表した。同社は、ヒトクローン胚技術は治療目的にしか利用しないことを宣言している。

### 1 4 クローン治療 < 図は省略 >

クロナイド社も世界初のヒトクローンを作製し、生殖目的のクローン計画であることを主張している。2001 年 11 月 27 日 CNN ニュース <http://www.cnn.com/HEALTH/>

#### 生殖型クローニング

- \* 遺伝的に全く同一の個体(ヒト・動物)を作製するプロセス
- \* 現在の方法では、ある体細胞の核を卵細胞に移植することが必要である

#### 治療型クローニング

- \* 治療目的で遺伝的に全く同一の細胞を作製するプロセス
- \* 核移植、単為生殖(雌性配偶子のみによる発生)を含む多くの方法が利用できる。

**【補足説明】** 一方、クロナイド社もほぼ同時期に世界初のヒトクローン胚を作成したと発表している。しかも、こちらはこの技術を生殖目的、すなわちクローン人間を作ることに利用することを宣言している。

クローニング技術は利用目的によって、生殖型クローニングと治療型クローニングに分けられる。生殖型クローニングとは、遺伝的に全く同じの完全な個体(ヒト・動物)を作製するプロセスである。現在、クローニングを行うには、あるヒト(動物)の体の一部の細胞から、遺伝子の詰まった核を採取し、その核を受精卵に移植することが必要である。

一方、治療型クローニングは、治療目的で遺伝的に全く同一の細胞を作製するプロセスである。ある患者に、ヒト胚性幹細胞から作製した組織を移植する時、その元となる幹細胞は患者の細胞ではないため、免疫拒絶反応を受ける可能性がある。このような場合、クローニング技術を用いて患者の細胞の細胞核を胚性幹細胞に移植すれば、その患者と遺伝的に同じ細胞からなる移植組織を作り出すことができ、免疫拒絶反応を受ける危険性がなくなる。このような治療型クローニングの場合、上述した核移植以外にも、単為生殖などのいくつかの方法でクローニングを行うことができる。

## 1 5 宗教的見解

ヒト胚性幹細胞は道徳に反する

- カトリックおよびギリシャ正教会では、胚はすでにヒトとなり得るものであると信じられている。たとえ他の目的で破壊された胚だとしても、それを利用することは道徳に反する。

早期胚の研究利用は道徳に反しない。

- \* 教会派(プロテスタント)は、胚が着床前のものであれば、ヒト胚性幹細胞研究は道徳に反しないと考えている。
- \* イスラム教では早期胚を完全なヒトとは認識しておらず、研究利用は困難でない。

生命を救うための研究は倫理的義務である。

- \* ユダヤ教では人命を救うことは、その行為がそれに関わる人すべてに公平であることに注意が払われている限り、倫理的義務であり、神権であると考えられている。

**【補足説明】** 宗教学的見解についてみると、ヒト胚性幹細胞の研究・治療への応用に對して、それぞれの宗教が、それぞれの異なった見解を示している。カトリックおよびギリシャ正教会は、「ヒト胚性幹細胞は道徳に反する」と結論づけている。すなわち、彼らは胚はすでにヒト(となり得るもの)であると信じている。したがって、たとえ他の目的で破壊された胚だとしても、それを利用することは道徳に反すると考えられている。これに對して、教会派(プロテスタント)やイスラム教は、「早期胚の研究利用は道徳に反しない」としている。教会派は、「胚が着床前のものであれば、ヒト胚性幹細胞研究は道徳に反しない」と考えている。また、イスラム教では、早期の胚は、まだ理性を持ったヒトとは認識しておらず、研究利用は問題でないと考えている。

また、ユダヤ教では、「生命を救うための研究は倫理義務である」という観点からヒト胚性幹細胞の研究・治療への応用を容認している。ユダヤ教では、人命を救うことは、その行為がそれに関わる人々すべてに公平であることに注意が払われている限り、倫理的義務であり、神権であると考えられている。

## 1 6 哲学的見解

### 「矛盾の学問」の議論

- \* レオン・カス博士はクローン治療に対する見解を上記のように述べた。すなわちわれわれは内心では治療に使うためにヒトの胚を作ることは道徳に反すると感じている。

### 「生命の尊厳」の議論

- \* 胚性幹細胞使用に反対する議論として「生命の尊厳」を持ち出す哲学者がいる。この議論が生命とヒトの定義を混同させてしまう。

### 「胚に対する尊厳」の議論

- \* ヒトの命は尊重されるものである。死人の臓器を利用するのは尊厳を損なうものではないが、胚を作り、幹細胞利用のためにそれを殺すことは尊厳を損なうものである。

**【補足説明】** ヒト胚性幹細胞研究・治療への応用についての哲学的見解として代表的な3つの議論を示す。まず始めに、「矛盾の学問」の議論というものがある。これは、レオン・カス博士の名づけた言葉である。

すなわち、研究者は、胚性幹細胞研究は医学生物学にとってきわめて重要で、多くの重篤な難病に苦しむ患者を救うことができる可能性のある有意義な研究・治療であると信じつつも、同時に、心の中では、ヒトの胚を扱うことについて何らかの罪悪感に似た負の感情も持ち合わせていることを示したものである。

「生命の尊厳」の議論とは、もちろん「生命は尊重すべき。生きているものを傷つけ、殺してはならない」という考えである。胚性幹細胞使用に反対する議論としてこの「生命の尊厳」を持ち出す哲学者がいる。

この議論が生命とヒトの定義を混同させてしまう。すなわち、われわれは通常、生きている細胞1個1個までは生き物とはみなさないわけで、胚性幹細胞あるいは胚を、生きているヒトとするかどうかからしてさまざまな考えがあるのが実際である。

「胚に対する尊厳」の議論とは、死人からの臓器移植と胚性幹細胞の移植への利用とを区別するものである。

これも「ヒトの命は尊重されるべきものである」という考えに基づいている。死人からの臓器移植の場合、すでに命のないものを利用するので、尊厳を損なうものではない。一方、胚は生きているものなので、それを研究・治療のために、作製したり、破壊することは尊厳を損なうものであるという考えである。

## 17 アメリカ合衆国政府の見解

2000年8月、米国国立衛生研究所(NIH)は産婦人科病院にて捨てられる運命の余分な受精卵から得たヒト胚性幹細胞を有効利用する研究への基金を提案した。

- \* これらの胚は研究や治療のために作られたものではなく、研究に利用されなければ、ただ捨てられるものであった。

ブッシュ大統領は、2001年8月9日以前に確立した受精胚由来のヒト胚性幹細胞株を用いた研究のみがNIHの研究助成対象になるように規制した。

- \* この妥協案によって胚を破壊して得た幹細胞を用いた研究・治療に対しては連邦基金の援助が受けられなくなった。
- \* ブッシュ大統領はヒトクローンや研究・治療目的の胚の作製・利用を強く非難した。
- \* NIHは、8月9日以前に作製された72のヒト胚性幹細胞株を指定し、これらを用いた研究・治療が基金対象となることを公表した。

**【補足説明】** 現在のアメリカ合衆国政府のヒト胚性幹細胞研究・治療に対する見解について示す。2000年8月に米国国立衛生研究所(NIH)は、産婦人科病院にて体外受精のために作製された受精卵のうち、妊娠に用いられず捨てられる運命の余分な受精卵から、ヒト胚性幹細胞を得て、それを研究・治療に有効利用しようと提案し、それらの研究に対しては助成金を提供することを提案した。

これに対応して、ブッシュ大統領は、2001年8月9日以前に確立した受精胚由来のヒト胚性幹細胞株を用いた研究のみがNIHの研究助成対象になるように規制した。

助成金の対象となる研究に用いられる細胞株の種類は72種となった。この規制により2001年8月9日以降にできた受精胚から幹細胞を得たり、幹細胞を得る目的のために胚を作製・破壊する研究・治療に対しては助成金は提供されないことになった。

また、ブッシュ大統領はこの声明の中でヒトのクローニングや研究・治療目的のヒト胚の作製・利用を強く非難した。

## 18 アメリカ合衆国の法律上の見解

下院法案(HR2747) 患者利益のための幹細胞研究法案 2001年

- \* 米国国立衛生研究所(NIH)のヒト多能性幹細胞研究は、8月9日以前に確立された細胞株に制限された。米医学研究所(Institute of Medicine)に研究助成し、生物医学諮問委員会を発足した。

上院法案(S1349) 幹細胞研究責任法案 2001年

- \* ヒト胎盤、臍帯血、成人の臓器・組織、自然死した胎児などからの適合したヒト幹細胞を保有する国立幹細胞ドナーバンク設立のため2億7500万ドルを出資する。

下院法案(HR2505) クローン禁止法案 2001年

- \* ヒトクローニングへの参画は犯罪行為とみなされ、10年の禁固刑および100万ドルの罰金が課せられる。ここに示すクローニングとは、「ヒトの無性生殖で、ヒトの体細胞から核内物質を受精あるいは非受精卵細胞に移植して作られる」と定義するものである。

**【補足説明】** アメリカ合衆国ではすでにいくつかのヒト胚性幹細胞研究・治療に関する法案が検討されている。

「下院法案(HR2747) 患者利益のための幹細胞研究法案 2001年」は、米国国立衛生研究所(NIH)のヒト多能性幹細胞研究は、8月9日以前に確立された細胞株に制限し、米医学研究所(Institute of Medicine)に研究助成し、生物医学諮問委員会を発足するというものである。

「上院法案(S1349) 幹細胞研究責任法案 2001年」は、ヒト胎盤、臍帯血、成人の臓器・組織、自然死した胎児などから採取したヒト幹細胞を保有・登録し、移植が必要となった患者のために、移植に適合したヒト幹細胞をいつでも提供できる国立幹細胞ドナーバンクを設立し、そのために2億7500万ドルを出資するというものである。

また、「下院法案(HR2505) クローン禁止法案 2001年」は、ヒトクローニングへの参画は犯罪行為とみなされ、10年の禁固刑および100万ドルの罰金が課せられるとしたものである。ここに示すクローニングとは、「ヒトの無性生殖で、ヒトの体細胞から核内物質を受精あるいは非受精卵細胞に移植して作られる」と定義するものである。

## 19 政策の欠点

民間での胚の製造・使用を助長する。

- \* ヒト胚の民間での利用には規制がないため。

幹細胞治療のヒトへの適用を遅らせる。

- \* 現在利用可能な細胞株では治療に十分な種類ではないため。
- \* 非クローン幹細胞では免疫学的一致はしていないため。(移植では拒絶反応を起こす可能性がある)

研究の海外流出

- \* 有望な研究者や民間企業が規制のない研究により適した環境の海外に流出する。

クローン治療の禁止は強制力のあるものにはなり得ない。

- \* 移植細胞の由来を監視・確認するのは難しいため。

**【補足説明】** 現在の合衆国のヒト胚性幹細胞研究・治療に対する政策には大きな欠点があると思われる。ひとつには、民間でのヒト胚性幹細胞研究のための胚の作製・破壊を助長してしまうことがあげられる。すなわち、2001年8月のブッシュ大統領の声明によって公的機関での助成金の受けられる幹細胞研究は大きく制限されてしまったため、幹細胞研究は民間企業が主流となって続けられるが、民間でのヒト胚性幹細胞研究およびそのための胚の利用には規制がないため、民間企業ではこれまでもまして胚性幹細胞研究のために、胚の作製・破壊が盛んに行われることになることが容易に想像される。

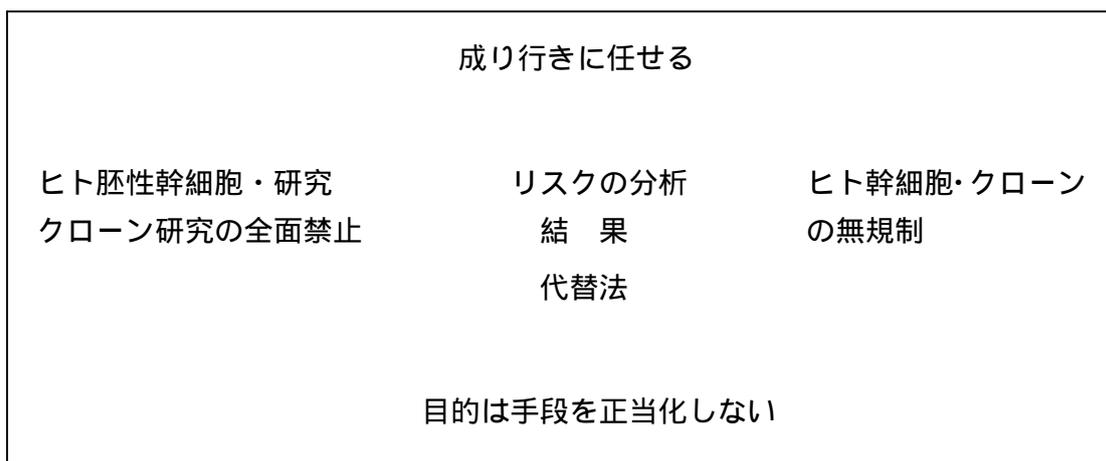
また、ブッシュ声明によって利用可能な幹細胞株が極めて少数に限られてしまったことから、幹細胞治療のヒトへの適用が大きく遅れることが予測される。さまざまな患者に適合した幹細胞を得るためには、現在の72種の細胞株では、あまりにも不十分すぎる。また、患者と遺伝的に同一化したクローン幹細胞でないと、移植に用いる際には免疫拒絶反応を受ける危険性があるため、治療目的のクローニングまで制限を受ければ、幹細胞の治療への応用は大きく制限されることになる。

ヒト幹細胞研究の有望な研究者や有用・有益な研究を続けている民間企業が、幹細胞研究・治療をより寛容に認める、研究により適した環境の外国に流出してしまうことも考えられる。また、現在、議会では、治療目的のクローニングまでを含むクローン禁止法案が検討されているが、実際にはたとえ法案が可決されても、効力・強制力のあるものにはなり得ないと予測される。すなわち、実際の治療現場で、その移植細胞の由来をいちいち監視・確認することは困難であり、たとえクローニングが行われても、それを法的に検出・証明することは実質上不可能である。

## 20 極端な見解

【補足説明】 いずれにしても、ヒト胚性幹細胞の研究・治療への応用について、リスク分析、期待される結果、代替法を踏まえて、最もよい方向性を示す必要があり、極端な考え方に支配された誤った方向に進まないようにしなければならない。

極端な考え方として、成り行きに任せてヒトの胚性幹細胞・クローン研究を無規制とすれば、ヒトのクローニング(生殖目的のクローニング)やまるで商品のような新しい身体の部分売買のような問題が浮上するであろう。逆に、「目的は手段を正当化しない」として、いくら有用な結果が得られるものであっても生きている胚を利用することは絶対認めず、研究を全面禁止とすれば、不治の疾病に苦しむ多くの重篤な患者の胚性幹細胞治療への期待は一切絶たれることになる。



### 【21】科学面での結果

遅れたヒト胚性幹細胞研究の結果

- \* 体性幹細胞技術への注目度の増加
- \* 3~5年では限られたヒト幹細胞の臨床試験
- \* 学術的および営利的幹細胞研究を積極支持する海外の国への流出
- \* 実態のつかめない海外のヒト胚性幹細胞研究

ヒト胚性幹細胞研究の連邦資金援助の結果

- \* 研究・治療へのヒト幹細胞の有効利用
- \* 研究・治療目的のヒトおよび動物の胚・胎児の作製・破壊の減少
- \* 3~5年での胚性幹細胞治療から体性幹細胞治療への移行

**【補足説明】** 医学生物学的側面から見ると、合衆国でヒト胚性幹細胞研究が制限され、進展が遅れると、より倫理的に問題の少ない体性幹細胞の研究・治療への応用に、より多くの研究者が注目することになることが予想される。また、ここ3~5年ではヒト胚性幹細胞を用いた実際の臨床での治療試験はかなり限られてものになるであろう。さらには、有望な研究者、研究機関、民間企業は、学術的および営利目的の幹細胞研究を積極的に支持する外国に流出するであろう。海外でのヒト胚性幹細胞研究の進捗の程度は実態のつかめないものになるであろう。

一方、米国国立衛生研究所の助成金によって、ヒト胚性幹細胞の研究・治療への有効利用は推進されると考えられる。これがうまく進めば、研究・治療目的のためのヒトや動物の胚・胎児の作製・破壊は減少するであろう。胚性幹細胞の治療的研究は、他の幹細胞の治療への応用にも貢献することとなり、いずれは、より倫理的に問題の少ない体性幹細胞を用いた治療への移行も早期化できると思われる。

## 2 2 人的結果

連邦基金とヒト幹細胞株の制限が幹細胞治療試験の進行を遅らせている。

- \* 何百万人という人々が進行性の疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症など)で死んでいる。
- \* このような進行性の疾患や脳脊髄の障害を患った人々にヒト幹細胞の臨床試験まで数年待つてほしいと頼むことはできない。すべきでもない。

ヒト幹細胞の入手制限は、より危険度の高い治療法の選択を助長する。

- \* 遺伝子改変ブタ幹細胞が脳卒中、脳・脊髄損傷の治療のため移植に使用されている。
- \* 異種移植は、動物の疾患をヒトに伝染させる危険性がある。
- \* ヒトの胎児組織がパーキンソン病や脊髄損傷の患者の移植に使用されている。

**【補足説明】** 人的側面から見ると、現在のヒト胚性幹細胞研究の制限は、ヒトの臨床試験の進行を遅らせている。研究が遅れている間にも、何百万人という人々が進行性の疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症など)で死んでいる。

また、ヒト胚性幹細胞の治療への応用が制限を受けているため、その他のより危険度の高い治療法が選択せざるを得ない場合がある。ブタの胚性幹細胞が遺伝子改変操作を受けた後に、脳卒中や脳・脊髄損傷の患者に対する治療のために移植に使用されている。しかし、異種動物の組織の移植は、その動物の疾患(ウイルスなど)をヒトに伝染させてしまう危険性がある。また、胚性幹細胞の研究・治療への応用が遅れているために、胚よりも成熟した中絶を受けた胎児の組織が、パーキンソン病や脊髄損傷の患者への移植に使用されている。

## 2 3 リスク分析

### ヒト胚性幹細胞研究の遅れによるリスク

- \* 異種移植や胎児細胞移植のような個人にも社会にもよりリスクの高い代替法が応用されている。
- \* 生命、発生、死などのメカニズム解明のための根本的な生物医学研究自体が遅延する。
- \* 瀕死あるいは重度障害の患者に対する治療が遅れる。
- \* 民間企業による規制のない幹細胞製造のための胚の作製・破壊が行われる。

### ヒト胚性幹細胞研究の連邦基金のリスク

- \* 胚の利用の容認への危険な坂道
- \* クローンや臓器工場のための研究を助長

**【補足説明】** リスクを分析する際には、研究・治療の遅れによるリスクと、推進によるリスクの両方を考える必要がある。ヒト胚性幹細胞研究の遅れによるリスクには以下のようなものが挙げられる。

すなわち、異種動物の移植や胎児細胞の移植のように、患者個人にとっても、社会にとってもよりリスクの高い代替法が使用されている。また、生命、発生、死などのメカニズム解明のための根本的な生物医学研究自体が遅延する。

不治の病に苦しむ患者に対する治療が遅れ、研究が遅れる間にたくさんの患者が死ぬことになる。規制がないために民間企業では幹細胞株の確立・研究のために胚の作製・破壊が盛んに行われつづけることになる。

一方、ヒト胚性幹細胞の資金援助のリスクとしては、政府の胚性幹細胞研究の容認が、今後エスカレートし、いずれ胚・胎児の作製・破壊の公的な容認へつながる危険性ことがあげられる。

また、ヒトのクローン(生殖型クローニング)や臓器工場のための研究に進展させてしまうことも危惧される。

## 24 代替案

米国国立衛生研究所の体性幹細胞研究への助成金を増加させる

- \* 研究者の胚性幹細胞の代替法としての開発意欲を強くそそる。
- \* 海外で発達が予想される胚性幹細胞に対する代替法として供給される。

生殖目的のクローンを禁止し、幹細胞製造のための初期胚までのクローン(2週間未満)のみを許可する。

- \* 連邦規制で幹細胞製造までは容認する。
- \* しかし、クローン反対派からの反対は予想される。

何も代替案をとらない場合

- \* 民間企業は幹細胞のクローン製造を続ける。
- \* 体性幹細胞が、胚性幹細胞よりより好まれる。

**【補足説明】** 現在の政策の欠点を補う代替案として、ひとつには、米国国立衛生研究所の体性幹細胞研究への助成金を増加することが挙げられる。現時点では、胚性幹細胞研究に比較し、大きく遅れ、注目度も低いが、倫理面では問題が少なく、助成金を増加して研究者の開発意欲を強くそそることで、目覚しい進展が期待できる。

また、胚性幹細胞研究および治療への応用は、より規制の少ない外国での研究に比較して遅れることが予想されるが、その代替法として体性幹細胞研究を目覚しく進展させておくことは意義のあることである。

また、生殖目的のクローニングは厳しく禁止されるべきであるが、治療目的の移植に適した幹細胞を作るための初期胚までのクローニング(受精 2 週間未満)を許可することも有用であると考えられる。しかし、この考えは、クローン反対派からの強い反対は予想される。

このような、代替案を何もとらなければ、幹細胞研究は今後も規制のない民間企業中心で進むことになり、これらの中では胚の作製・破壊、クローンが盛んに実施されつづけるだろう。また、より倫理面で問題のない体性幹細胞が、胚性幹細胞よりより好まれるだろう。

## 25 よりよい妥協

米国国立衛生研究所に受精卵由来の幹細胞の使用を、その妥当性を十分に説明することを義務づけた厳格なガイドラインのもとで許可する。

- \* これによって治療のための十分な種類の幹細胞が供給できる。
- \* 民間企業による胚の使用を減少させることができる。

ヒトの子宮内への非受精卵の移植は禁止する。

- \* これによって生殖目的のクローニングは厳重に禁止する。
- \* 不妊女性のための卵のクローンは認める。

重篤な疾患を持つ患者のための治療目的のクローンを認可する。

- \* 体性幹細胞やその他の代替治療法が確立するまでの一時凌ぎとなる。
- \* 幹細胞・クローン研究の海外流出を抑制することができる。

**【補足説明】** よりよい妥協案として以下のことが考えられる。第一に、米国国立衛生研究所に、2001年8月9日以降にできた受精卵についても、その妥当性を十分に説明することで、幹細胞の採取することを許可すべきである。この場合、厳格なガイドラインのもとでその受精卵の使用の妥当性は証明されることは必要である。

このことによって、今後も研究・治療に有用な胚性幹細胞は増加しつづけ、さまざまな患者に対応する十分な種類の幹細胞を供給することができるようになる。また、このことによって現在、規制がなく続いている胚の製造・破壊を減少させることもできる。

生殖目的のクローニングは厳重に禁止する必要がある。一方、重篤な疾患を持つ患者のための移植治療目的のクローニングは許可すべきである。将来は、倫理面で問題のない、患者自身の体性幹細胞を用いた移植が主流となると期待されるが、それにはまだ年月がかかると推測される。

したがって、それまでの一時凌ぎとしてヒトの胚性幹細胞を免疫拒絶反応を受けないように患者と遺伝的に同一化させるためのクローン技術を容認する。それによって、米国国内でも多くの有望な研究者が胚性幹細胞を用いた研究・治療への応用を活発に行うようになり、有望な研究の海外流出を防ぐことができる。

## 26 結 論

胚性幹細胞研究の賛成・反対派のどちらもが同じゴール、すなわち、ヒト胚の作製・破壊は最小限に留め、幹細胞治療は発展させるべき、という意見で一致している。

2001年8月9日までに作製された幹細胞に限定するという現在の政策は、幹細胞治療を遅らせるばかりか、規制のない胚の利用を助長してしまう。

クローン治療を禁止するクローン規制法案は実質上は監視不可能であり、その上、幹細胞治療を遅らせ、貴重な研究者・企業の海外流出に拍車を掛けるものである。

米国国立衛生研究所には新しい幹細胞株の使用も許可する。生殖目的のクローンは禁止する。重篤な疾患を持つ患者へのクローン治療は認可する。ことがより妥当な政策である。

**【補足説明】** 以上の内容から、下記の4点を結論づける。

- 1) 胚性幹細胞研究の賛成・反対派のどちらもがけっきょくは同じゴールを望んでいる。すなわち、ヒト胚の作製・破壊は最小限に留めたいと考えている。一方、幹細胞治療を発展させ、多くの難病に苦しむ患者を救いたいという意見で一致している。
- 2) 2001年8月9日までに作製された幹細胞に限定するという現在の政策は、幹細胞治療を遅らせるばかりか、規制のない胚の利用を助長してしまう。
- 3) クローン治療を禁止するクローン規制法案は実質上は監視不可能である。また、治療目的のクローニングまで禁止してしまうことは、幹細胞治療を遅らせ、貴重な研究者・企業の海外流出に拍車を掛けるものである。
- 4) よりよい政策にするために、以下のことを実施すべきである。すなわち、米国国立衛生研究所には新しい幹細胞株の使用も許可する。生殖目的のクローンは厳しく禁止する。重篤な疾患を持つ患者へのクローン治療は認可する。

本稿は「日本せきずい基金ニュース」第14号の同論文 をオリジナルのスライドによる講演の形式にし、補足説明を加えたものである。

〔翻訳・補足：赤十字語学奉仕団・石田勝彦〕

# 脊髄損傷に関する Q & A

ワイズ・ヤング

## 「rT3」とは何か？

また、脊髄損傷におけるその役割は？

2000年11月16日

rT3とは、生理活性をもつヨウ素を含む甲状腺ホルモンの一種、トリヨードチロニンと呼ばれるホルモンのひとつの型である。

甲状腺ホルモンは甲状腺で作られる。甲状腺ホルモンは細胞の代謝(エネルギー活動)を制御するホルモンとして長く認識されてきたものである。甲状腺ホルモンはヨウ素化合物であり、通常、われわれは材料となるヨウ素を海塩から摂取する。このため、ヨウ素は栄養素として重要なものである。

ヨウ素を含む甲状腺ホルモンは「T3」と「T4」とよばれる2種類があり、それぞれ2個および3個のヨウ素原子をもっている。さらに、T3は、ヨウ素原子がホルモン分子のどの部位に付着しているかによっていくつかの型に分けられる。「rT3」はこれらのうちのひとつの型である。細胞内にはさまざまな脱ヨウ化酵素(ヨウ素原子をホルモン分子からはずす酵素)が含まれている。

甲状腺ホルモンは、疎水性(水に溶けにくい性質)が極めて強く、膜内に容易に浸透する。このため、血流にのせて甲状腺ホルモンを身体のさまざまな部位に送るためには、キャリアープロテイン(運搬体蛋白質)と結合させて、水溶性の高い状態にしなければならない。蛋白と結合したT3およびT4は、各細胞へ運ばれ、膜を貫通して細胞内に拡散し、細胞内の核に局在するホルモンレセプター(受容体)に作用する。また、甲状腺ホルモン存在下では、膜の硬直性が増加する。ハールバートは2000年に、甲状腺ホルモンは、その生理活性作用(細胞のエネルギー代謝)を膜の硬直性を増加させる作用とレセプターへの作用の両方によって発揮していると、提唱している。

長年、TRH(サイトロロピン放出ホルモン)が、脊髄損傷において神経保護作用をもつことが報告されている。TRH(サイトロロピン放出ホルモン、または甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン)は視床下部から分泌されるペプチドホルモンで、下垂体にはたらき、サイトロロピン(甲状腺刺激ホルモン)を放出させる。さらに、サイトロロピンは、甲状

腺にはたらき、T3, T4の産生を刺激する。TRHとその類似物質は脳においてさまざまなはたらきを示すため、一概に甲状腺ホルモンの影響によるものとして説明することはできない。

例えば、高用量のTRHは、鎮静剤のレセプターも阻害し、神経系の興奮を亢進させる。特に、興味深い点として、早期の脊髄損傷の治験では、高用量のTRHによって、ペントバルビタール(通常、静脈注射によって使用する麻酔薬)やガス麻酔を阻害することが示唆されている。

(訳注) オリジナル英文に誤りがあったため、他の成書の記述に従い以下の解釈で修正翻訳した。TRH:下垂体ではなく視床下部から放出されるホルモン。

Thyrotropin:下垂体から放出されるホルモン

脊髄の代謝に関しては、早期の脊髄における代謝の研究の多くが、脊髄損傷部位の多くの細胞が壊死していることを考慮していなかったことをぜひ理解していただきたい。

損傷部位の80%の細胞が死んだとすると、組織の代謝能は劇的に減少するはずである。したがって、医師は損傷部の残存する細胞数で、代謝能を正常レベルまで戻す必要がある。しかし、脊髄損傷での代謝能を研究してきた医師のほとんどが、損傷部位に残存する細胞数を考慮していなかった。このため、脊髄損傷部での代謝能の減少は、軽視されがちであった。

脊髄損傷部での甲状腺ホルモンレベルについてはほとんどわかっていない。しかしながら、脊髄損傷患者では血中のT3レベルが低いことが報告されている。Prakash (1983)、Bugarestiら(1993)は、脊髄損傷患者では、血清中のT3は低い、rT3は高いことを報告している。同様にBaumanとSpungen (2002)も、多くの脊髄損傷患者でT3レベルが低く、rT3が上昇しており、これが合併症に関与していると報告している。

これらの研究者は、脊髄損傷が原発の甲状腺疾患ではないため、現状では脊髄損傷患者に甲状腺ホルモン異常に対する治療が行われていないことを指摘し、同時に甲状腺ホルモン異常を是正することによって、脊髄損傷患者の寿命や生活の質を改善できる可能性を示唆している。

(訳注) rT3 (reverse triiodothyronine、逆位トリヨードチロニン):サイロキシンよりも合成量が少ない甲状腺ホルモンで、生物学的不活性異性体。

## 横隔神経とは

どのようなもので、どこにあるのか？

2000年11月29日

横隔神経は、脊髄から横隔膜へ達する神経である。横隔膜は、胸部の最下位に位置し(胸腔と腹腔を隔てる膜)、呼吸運動の一端を担っている。

横隔神経の軸索(神経細胞の非常に細長い細胞質)は、脊髄分節 C3, C4 および C5 (頸髄は C1-C8 の分節に分かれている)にある横隔神経核より伸びている。また、約 75% の人には C5 から C6 にかけて副横隔神経核が存在する。

胸鎖乳突筋とよばれる細長い筋肉が、顎から鎖骨の骨頭にかけて存在している。鎖骨は、肩から首の前方の根元に至る水平に長い骨である。Grant の解剖学アトラス成書にあるように、横隔神経はいくつにも分枝にわかれてこの胸鎖乳頭筋の下を通過して、鎖骨下静脈(鎖骨の下を流れる静脈)部で合流し、胸部へ下降する。

## ASIA 分類システムとは何か？

2000年11月22日

脊髄損傷者の多くが、ASIA A, B, C あるいは D と分類されるのを頻繁に聞く。ASIA とは、アメリカ脊髄損傷協会(American Spinal Injury Association)の略で、合衆国およびカナダの脊髄損傷患者の約 70% の治療にあたる医師が本協会のメンバーとなっている。

約 10 年前、本協会の医師らによって、運動神経および感覚神経の検査による脊髄損傷の程度および損傷部位の表し方の標準的な分類法が定められた。この ASIA 分類法は、国際パラプレジア学会 (IMSOP: International Medical Society of Paraplegia) とよばれる全世界のより多くの脊髄損傷に携わる医師より構成される国際学会でも支持・承認されている。

このため、この分類法はよく国際脊髄分類法(International Spinal Cord Classification System)とも呼ばれている。

## NIL-A とは何か？

2000年11月18日

NIL-A とは、ニューロイムノフィリン(neuroimmuno-philin)とよばれる物質で、ギルフォードとアムジェンがパーキンソン病の治療のために共同開発したものである[1]。

NIL-A は、先行して開発されていた GPI-1046 とよばれるイムノフィリン製剤を受け継いだ第二世代の製剤である。GPI-1046 自体は、前臨床の開発段階で中断されているらしい[2]。

NIL-A の薬効および体内動態についてのデータは、1998年8月に合衆国ラスベガスで開催された「急性神経損傷：新規治療法」紹介に関する会議で公開された。この NIL-A は、経口投与でも50%のバイオアベイラビリティ(生物医学的利用能：この場合、経口摂取した製剤の50%が、吸収されて未変化体として血中に入る)があり、体内半減期や吸収面でも優れているのに加え、GPI-1046 と比較して約25倍の薬効を示した。

NIL-A は、年間売上が10億ドルのブロックバスター(強力な影響力のある薬剤)になる可能性を秘めているため、投資家たちからは熱烈な歓迎を受けている[3]。NIL-A の分子化学構造に関する詳細は未公開の状態である。www.biospace.com [4]によれば、NIL-A は GPI-1046 の構造を修飾したもので、より薬効、生体内持続性、経口吸収性を改善したものである。一方、GPI-1046 の薬効に関してはかなり疑問視されている(アブストラクトリストページ参照)。

[1][http://www.findarticles.com/m0FQN/2000\\_August\\_7/64159635/p1/article.jhtml2](http://www.findarticles.com/m0FQN/2000_August_7/64159635/p1/article.jhtml2)

[2][http://www.findarticles.com/m0FQN/1998\\_Oct\\_1/50340696/p1/article.jhtml3](http://www.findarticles.com/m0FQN/1998_Oct_1/50340696/p1/article.jhtml3)

[3][http://www.businessweek.com/2000/00\\_35/b3696189.htm4](http://www.businessweek.com/2000/00_35/b3696189.htm4)

[4]<http://www.biospace.com/ct/detail.cfm?ClinicalID=132704>

## 損傷脊髄について

2000年11月17日

<http://www.cando.com/forums/messages.jhtml?TOPICID=1005953&offset=0&GROUPID=1>  
より

**【質問1】** 脊髄が損傷を受ける時、事態が最悪でない限り、圧力がかかって脊髄は損傷されるのか。あるいは、状況によっては脊髄が切断されることはありうるか。

脊髄は、銃弾やナイフによる傷害でない限り、切断されることはめったにない。最も起こりやすいのは、脊椎骨あるいは椎間板(脊椎と脊椎の間の軟骨)がずれることにより、急性あるいは慢性に圧迫を受けるものである。損傷の程度やはじまりは、その圧迫のスピードによって変わる。

ゆっくりとした長期的な圧迫の場合、脊髄への血流が遮断されて傷害が起こる。脊髄白質(神経細胞の核ではなく、神経線維〔軸索〕が多く占める部分)は、脳に比べて一般的に虚血(血流停止)に対して抵抗性を示す。血流が10~20分間以上障害されると、圧迫を受けている組織は壊死し始める。

一方、急性の圧迫では、いわゆる「挫傷」とよばれる状態となる。脊髄は硬膜と呼ばれる比較的伸展性に乏しい膜に包まれている。硬膜内が高圧になると脊髄は長軸方向にずれ、細胞成分が伸びたり、裂けたりする。

脊髄は、圧迫の持続時間が10~20分間以内で、しかもその圧迫による伸展が1秒間に0.5mよりも遅い場合には、伸展したり、圧迫により変形しても、損傷を受けずに耐え得ることができる。しかし、圧迫率が0.5m/秒を超えると、軸索がゴムバンド状に傷害され、急激に大きく伸びきってしまう。

動物実験では、脊髄の中心部の軸索ほど、大きな動きが生じやすく、傷害を受けやすいことが示されている。また、情報伝達に長けた長い髄鞘をもつ軸索ほど、髄鞘(ミエリン)と髄鞘の間のランビエ絞輪とよばれる部分(髄鞘のない部分)に、集中して圧がかかり、伸びきってしまいやすいため、損傷しやすい。

- 【質問2】** 挫傷時に、細胞は、
- A) 死滅するのか？
  - B) 脱髄が起こるのか？
  - C) 軸索が破壊されるのか？
  - D) 上記A～Cによる複合的な傷害やA～Cのすべてを含む傷害が起きるのか。あるいは脊髄損傷の程度により異なるのか？

細胞の死滅、脱髄、軸索の破壊はいずれも起こり得る。脊髄に圧迫病変が生じると、細胞および軸索は伸張により切断される。脊髄の圧迫部位には、軸索、ニューロン、星状膠（アストログリア）細胞、稀突起膠（オリゴデンドロサイト）細胞などがある。

これらの細胞が受ける傷害の程度は、圧迫による伸張と切断の生じる速度および程度によって決まる。外傷が出血を伴う場合は、血液は細胞にとって有害であるため脊髄損傷の一因となる。最終的に、受傷組織は、さまざまな化学物質を放出をし、組織に対して、さらに悪影響を与えることになる。

この化学物質には、フリーラジカル、炎症性サイトカイン、神経毒性を示す神経伝達物質などがある。

- 【質問3】** 受傷レベル以下では何が起きているか？神経細胞は生存しているのか？時がたつにつれ神経細胞は死んでいくのか？あるいは、脳と神経細胞との連絡は遮断されても、損傷レベル以下で、神経細胞同士のつながりは保たれたままでいるのか？

細胞体から切断された軸索は死んでしまう。軸索の死滅は、数日から数週間で起きる。しかし、軸索の接合先の神経細胞は、機械的に直接、損傷を受けない限り、通常、死滅するようなことはない。同様に、自らの軸索に傷害を受けた細胞も、その軸索傷害部位が細胞体に隣接していない限り、生存できる。

損傷部位の上下いずれであっても、神経細胞は互いにつながったままである。実際、損傷後いかなる場合でも、神経細胞の多くは互いに新たな接合を始めるため、これが痙性の原因と思われる。同様に、損傷より上の神経細胞には、互いに新しい接合を始めるものもあり、これが神経障害性の疼痛の原因と思われる。

**【質問4】** 挫傷の場合、癒痕が形成されるのはどこか。脊髄外の周辺か、脊髄の表層か、あるいは、脊髄を貫通して形成されるのか？

脊髄損傷部位で生き残ったグリア細胞は増殖する傾向がある。しばしば、増殖したグリア細胞が傷害部位を厚い層をなして取り囲み、「グリア性癒痕」と呼ばれる組織を形成する。

損傷は、脊髄を貫通している場合もあり、通常脊髄内に存在しない線維芽細胞が損傷部位に浸潤し、グリア細胞のみからなる癒痕ではなく、真の線維性癒痕組織を生じることがあり、さらに、大きな線維性癒痕や硬膜との癒着に進行する。次に、硬膜は、周辺組織と線維性癒着を形成するようになる。

このような癒痕化は、特に、損傷による出血がある場合は起きることが多い。この場合は、脊髄損傷は、「繫留」(ケリュウ)となることがある（詳しくは次項を参照）。

**【質問5】** 挫傷時に脊髄の外側に癒痕が形成されるのなら、神経や軸索は、なぜ挫傷時に成長する必要があるのか？ 挫傷が脊髄を貫通しているかどうかは確認できるが、挫傷内部についてはどのような事象が起こっているのか？

脊髄と周辺硬膜との癒着および脊髄の繫留は、脊髄に有害作用を及ぼす。まず通常は、脊髄と硬膜とのすき間には脳脊髄液が流れる。脊髄と硬膜との癒着は、脳脊髄液の流れを妨害することがある。すると、脳脊髄液は中心管や他の経路を探して流れていかざるを得なくなる。

時がたつにつれ、この異常な流れは脊髄内に肥大した嚢胞を引き起こすようになり、この疾患は脊髄空洞症と呼ばれる。

次に、通常、脊髄は、硬膜内でなめらかに滑る動きをしている。この滑りが損なわれると、動くたびに脊髄に余分な緊張が加わり、伸ばされたり、引っ張られたりするようになる。これは、やがて進行性の障害および機能喪失の原因になることがある。脊髄において、このような癒着や繫留を除去することは有効である。

【質問6】 なぜ損傷部位の上と下の神経細胞は再結合できないのか？ なぜ、神経細胞の成長は、それほどの距離に及ばなければならないのか？特に脱髄の場合だが、脱髄していても神経細胞が繋がっていれば、髄鞘が再形成されることによってすべてが解決するということが理論上、言えるのではないか？

損傷部位で切断された軸索は、成長して元の細胞に再び結合しなければならない。受傷した軸索は少し成長するが、脊髄損傷部位までくると成長が停止することが多い。成長がなぜ停止するかについては多くの議論が交わされている。一般的な理論となっているものが数件ある。長年、損傷部位周辺のグリア細胞の増殖(グリア性癥痕)が機械的に軸索の成長を阻害していると考えられてきた。しかし、軸索が一定の環境下でグリア性癥痕内でさえ増殖し得ることが多数報告されたため、この機械的閉塞論は支持されなくなった。このため、現在では、多数の科学者が、グリア細胞が軸索の成長を抑制する化学物質を放出していると考えている。

特に注目されているものに、グリア細胞および炎症細胞より分泌される「コンドロイチン6-硫酸 プロテオグリカン」(CSPG)という化学物質であり、軸索の成長に対して強い抑制作用をもつ。稀突起膠細胞(稀突起グリア細胞)が、軸索の成長を抑制するタンパク質を発現していると考えている科学者もいる。多数の研究により、稀突起膠細胞が形成する髄鞘を有する軸索(有髄神経)は成長しにくい、ということが明らかになっている。この軸索の成長を抑制するミエリン関連分子の中で有力視されているものが、「Nogo」と呼ばれるタンパク質である。稀突起膠細胞の形成する髄鞘の表面には Nogo が認められている。「IN-1」という抗体は、Nogo を阻害し、脊髄を再生させるということが証明されてきている。Martin Schwab は、この抗体の開発を手がけ、臨床試験に入ると思われる。

その他に、「ミエリン関連糖タンパク質」(Myelin-associated glycoprotein or MAG)という分子も、軸索の成長を抑制することが確認されている。また、「コラプシン」という細胞外基質タンパク質も軸索の成長を抑制していると考えられている。このタンパク質は、セマフォリン・ファミリーであることが確認され、現在、「セマ」と呼ばれている。しかし、ぜひ留意していただきたいこととして、通常、見落とされがちであるが、効果的な再生を阻む2つの障害があることを挙げておきたい。すなわち、時間と距離である。軸索の成長は、緩慢であり、速くても1日に1 mm という毛髪の成長速度ほどであろう。したがって、軸索が損傷部から成長し、元のニューロンまでたどり着くのに何ヶ月、あるいは何年も要するのである。上述したいくつかの作用物質の影響というよりも、この長い修復期間の間に単純に軸索の成長が止まってしまうのかもしれない。すなわち、軸索が一定期間内に標的のニューロンまで到達しないと、軸索は、成長が止まって、死んでしまうのかもしれない。

**【質問7】** 脱髄により刺激伝達が行われなくなるのか、あるいは伝達速度が遅くなるのか。

脱髄した軸索ではうまく情報の刺激伝達を行なうことができなくなる。稀突起膠細胞という細胞が分節ごとに軸索のまわりに髄鞘を形成する。各分節の長さは数ミリメートルに及ぶこともある。また、軸索は、通常、損傷後に部分的に髄鞘を再形成する。

刺激伝達の障害は、脱髄と髄鞘の再形成の程度によって決まる。脱髄により、刺激伝達が遮断されたり、遅くなったりすることがある。さらに重大なことに、脱髄により、連続性の刺激伝達が妨げられることもある。軸索では、情報の刺激伝達が爆発的に増加することがしばしば起こる。

脱髄した軸索では、単一刺激を伝達することができても、速い連続性刺激に対応することは困難な可能性がある。また、脱髄により、刺激伝達のための安全因子が減少することもある。すなわち、ひとつの刺激が脱髄したところを通る確率は少ないかもしれないが、刺激伝達量が増加すれば、それらのいくらかが脱髄部分を通る確率も増加し、その結果、脱髄、あるいは髄鞘形成異常により、軸索が伝達できる情報量が減少する。

**【質問8】** L1にある中枢ニューロンは何か。なぜL1以下の脊髄損傷者は、損傷レベル以下の機能を失うのか、あるいは、なぜ、機能的電気刺激(FES: Functional Electrical Stimulation)に反応しなくなるのか。

椎骨L1(第一腰椎)には、髄節L1~S4(第一腰髄~第四仙髄)を担う脊髄の大部分が通っている。髄節L1~S4の神経支配の範囲は骨盤部および下肢である。

ここでは、多数のニューロンによって様々な機能がコントロールされている。この機能には、歩行(移動)、排尿を起こす一連の反射、性機能などがある。この部位のニューロンは、下肢運動のコントロール・協調という反射も担っている。つまり、骨盤部および下肢の筋を神経支配するニューロンの多くは、髄節L1~S4に位置している。

この部分の運動ニューロンが死ぬと、神経支配を受ける筋は萎縮を起こす。萎縮した筋は、電気刺激を受けても、動くことができないことがある。

**【質問 9】** 10%の修復があれば機能の回復が起きることは理解するが、脊髄損傷などなかったかのように完全に回復するには、何パーセントの修復が必要か( 演者の個人的見解を知りたい ) ?

質問を言い換えると、運動などの機能回復には、軸索が 10%だけ修復すれば充分であるということである。いわゆる「不全」脊髄損傷の人々の多数は、歩行できるまでに回復するのはこのためである。不全脊髄損傷の人々のうち、歩行できるようになる人は 50%もいる。軸索の修復が 5%あるいは 8%であり、機能が損なわれている多くの人々もいる。こうした人々は、軸索の 2%あるいは 5%が保存され、修復され、あるいは再成長すれば、機能はかなり回復するだろう。

ごく普通に歩くので、他の人が見ても脊髄損傷を受けたようには見えない人々に会ったこともある。しかし、「損傷前とまったく同じように歩けるわけではない」と彼らは言う。運動の協調や動作は、損傷前と同じでないかもしれないが、機能としては、損傷前と同じ機能をもっているということである。質問の答えとして、当然ではあるが、100%の機能回復には 100%の脊髄修復が必要であるが、10%修復して結合すれば、かなりの機能が回復するといえる。

**【質問 10】** 瘢痕だけが急性期と慢性期の違いなのか、急性期後には、脊髄にどのようなことが起きるか、急性期とよばれる期間はどのくらい続くのか、2週間か、数日か、あるいは1ヶ月か?

演者は、脊髄損傷の「急性期」とは、傷害が継続して起きている期間と定義している。「亜急性期」とは、脊髄で継続して起きていた傷害が止まり始め、修復が開始される時期のことである。その後、回復期が始まり、何年もかかることがある。回復の終末期には、修復反応が沈静化し、状態が安定してくる。この安定した状態を「慢性」脊髄損傷と呼んでいる。

(訳注) 通常、[myelin: ミエリン(髄鞘の構成成分)]、[myelin sheath: 髄鞘]と使い分けるが、文脈からして myelin のみで髄鞘を示していると思われる箇所は、myelin を髄鞘と訳した。

〔 翻訳 : 赤十字語学奉仕団・石田勝彦 / 渡辺理恵子 〕

いわゆる「不全」脊髄損傷の人々の多数は、歩行できるまでに回復するのはこのためである。不全脊髄損傷の人々のうち、歩行できるようになる人は 50% もいる。軸索の修復が 5% あるいは 8% であり、機能が損なわれている多くの人々もいる。

こうした人々は、軸索の 2% あるいは 5% が保存され、修復され、あるいは再成長すれば、機能はかなり回復するだろう。

ごく普通に歩くので、他の人が見ても脊髄損傷を受けたようには見えない人々に会ったこともある。しかし、「損傷前とまったく同じように歩けるわけではない」と彼らは言う。運動の協調や動作は、損傷前と同じでないかもしれないが、機能としては、損傷前と同じ機能をもっているということである。

質問の答えとして、当然ではあるが、100%の機能回復には 100%の脊髄修復が必要であるが、10%修復して結合すれば、かなりの機能が回復するといえる。

**【質問 10】** 瘢痕だけが急性期と慢性期の違いなのか、急性期後には、脊髄にどのようなことが起きるか、急性期とよばれる期間はどのくらい続くのか、2 週間か、数日か、あるいは 1 ヶ月か？

演者は、脊髄損傷の「急性期」とは、傷害が継続して起きている期間と定義している。「亜急性期」とは、脊髄で継続して起きていた傷害が止まり始め、修復が開始される時期のことである。その後、回復期が始まり、何年もかかることがある。回復の終末期には、修復反応が沈静化し、状態が安定してくる。この安定した状態を「慢性」脊髄損傷と呼んでいる。

(訳注) 通常、[myelin: ミエリン(髄鞘の構成成分)]、[myelin sheath: 髄鞘]と使い分けるが、文脈からして myelin のみで髄鞘を示していると思われる箇所は、myelin を髄鞘と訳した。

〔翻訳：赤十字語学奉仕団・石田勝彦 / 渡辺理恵子〕

## 札幌医大・脊髄損傷、幹細胞移植で回復

(読売：2001-10-29)

### **脊髄損傷、幹細胞移植で回復 ラット実験 札幌医大成功**

脊髄が損傷したラットに人の様々な神経細胞のもとになる神経幹細胞などを移植して運動機能を回復させることに札幌医科大学の本望修講師のグループが成功。患者にも応用可能とみられ、脊髄損傷の治療につながる成果と期待される。

本望講師らは、脊髄の一部を切り取って、足の運動が不自由になったラットに、人間の胎児の脳と成人の脳、成人の骨髄から採取した三種類の幹細胞を移植した。

三つの幹細胞のどれを使った場合でも、ラットは移植六週間後、歩いたり、走り回ったりするなどの運動機能が、約半分の水準ながら回復した。

実際に治療後の脊髄を調べたところ、移植した細胞が、脊髄の神経細胞となって組織の修復に役立っていることが確認できた。

本望講師は「三つの幹細胞には、増殖のスピードなどに差はあるが、ほぼ同等の成果が得られた。臨床応用を考える場合、採取に倫理的な問題がなく、本人の細胞を使えて免疫拒絶反応の心配がない骨髄の細胞の利用が有力だろう」と話している。

## 札幌医大・神経幹細胞を培養

(朝日：2001-08-08)

### **神経幹細胞を培養 札幌医科大 献体を教育外利用**

札幌医科大学の研究グループが、解剖実習のために献体された遺体の脳組織から、多様な神経細胞を生み出す「神経幹細胞」を分離して培養することに成功した。この細胞は、脳こうそくなどで壊れた神経の再生・治療の基礎研究に使える。本来は医学教育用だった献体が、再生医学研究の進歩で、使われる目的が広がってきた。提供者の同意の必要性の有無などについて、国レベルの議論が必要となる。同大の本望修講師によると、使った遺体は、生前に献体篤志家団体「札幌医大白菊会」登録していた人のもので、遺族から改めて研究利用の了解を得ている。

これまでに70～90代の7人の、死後数時間以内の遺体の脳の側室と呼ばれる部分から細胞を採取。独自の方法でその中から神経幹細胞を分離し、培養することに成功した。培養細胞を脳こうそくや、せき髄損傷を起こしたサルの患部に注射したところ、症状が改善されたという。

遺体からの神経幹細胞の培養は、今年5月に米国の研究者が初めて報告しているが、日本では初めてだという。

同大倫理委員会は昨年5月にこの神経細胞再生の研究を承認、さらに今年7月までに、献体された死後約6時間以内の遺体の組織を使って、加齢に伴う脳の変化と、肩の関節の動きを調べる2研究の実施も承認した。遺体からの神経幹細胞の培養は、今年5月に米国の研究者が初めて報告しているが、日本では初めてだという。

同大倫理委員会は昨年5月にこの神経細胞再生の研究を承認、さらに今年7月までに、献体された死後約6時間以内の遺体の組織を使って、加齢に伴う脳の変化と、肩の関節の動きを調べる2研究の実施も承認した。

献体法では、本人の意思表示が必要な献体の目的を医学教育の解剖実習に限っている。一方、死体解剖保存法では遺族の合意だけで遺体を研究利用できるとしており、遺体利用の解釈が分かれている。

## 遺体利用ルール きちんと議論を

### 《解説》

欧米では、遺体を利用した研究は広く行われており、遺体の特定の組織だけを集めている研究機関もある。死後まもない遺体を使えば、再生医療に限らず人への臨床応用に直接役立つデータが得られる。

しかし日本ではまだ、遺体を使った研究についての同意の取り方が徹底していない。札幌医大の村上弦教授（解剖学）が献体を受けている全国の施設を調べたら、同意を取る際に、研究利用を明示している施設は3割に満たなかったという。

病死や胎児なども含めた遺体一般の研究利用に関して、死体解剖保存法は遺族の同意だけでいいとしている。しかし、この法律は50年以上前に作られたものだ。

札幌医大が利用している献体は、「献体法」で定められているように医学系学生の人体解剖学習が目的で、研究利用を前提にしていなかった。

文部科学省は「遺族から改めて同意をとれば問題ない」とするが、星野一正・京大名誉教授は「献体はあくまで教育が目的。研究に使うなら、生前に本人からきちんと同意をとるべきだ。遺族に本人の遺志は代弁できない」という。

遺体の細胞培養が臨床応用されれば、脳神経やせき髄などの機能を修復させる可能性もある。それだけに基礎研究の段階から、遺体の組織・細胞を臨床利用することの是非や、提供者への同意の取り方などに関して、きちんと議論を重ねるべきだ。また、再生医学などの発展を考慮せずに制定された死体解剖保存法や献体法の見直しも必要だ。

（科学部 大岩ゆり）

# 第1回日本再生医療学会・抄録

(2002年4月)

## 【シンポジウム】

### 4 - 6 : 中枢神経系の再生医学

岡野栄之(慶応大学医学部・生理学)

従来、損傷した脊髄は再生しないものと考えられていた。これはニューロンに分裂能(細胞としての再生能)がないことと、成体中枢神経系内においては軸索再生さえできなかったことに起因する。しかしながら、成体の中枢神経系においても神経幹細胞が存在することと、神経軸索伸長阻害因子の分子実体が明らかになってきたことから、この常識は破られつつある。

現在では、損傷を受けた中枢神経系の再生の strategy としては、神経栄養因子および関連遺伝子導入による neuroprotection、神経軸索伸長阻害因子の機能抑制による軸索再生、内在性神経幹細胞の活性化、神経幹細胞あるいは胚性幹細胞由来の細胞移植、骨髄間質細胞等の非神経系細胞の分化転換の利用等多岐にわたっている。

神経再生を効率よく誘導し、医療として確立するためには、これらの技術を統合的に組み合わせて brush up していく必要がある。これらの点を踏まえて、本講演では脊髄損傷やパーキンソン病の再生医学を目指した我々の最近の研究結果について話したい。

### 5 - 1 : 神経再生戦略における幹細胞療法の検討 - 各種幹細胞の比較解析 -

本望 修ら(札幌医科大学脳神経外科)

近年、神経再生戦略において幹細胞を用いた幹細胞療法が世界的に注目されている。我々は、ヒト神経幹細胞が、種々の神経損傷モデルへの移植実験で良好な生着・分化・組織修復能を呈することを報告してきたが、神経幹細胞以外にも神経再生医療に有効と推測される細胞が幾つか示唆されている。

一つは、ドナー細胞として入手がさらに容易な骨髄細胞である。また、胚性幹細胞を用いた再生医療戦略も世界的に注目されている。神経再生医学の発展には、これら細胞の増殖・分化を制御する分子メカニズムの解明と、神経再生能の詳細な比較分析が重要と思われる。今回我々は、ドナー細胞として成人由来神経幹細胞、骨髄細胞、臍帯血細胞を使用し、各種神経損傷モデル(脳虚血、頭部外傷、脊髄損傷、脱髄疾患)への移植実験で、その有効性についての総合的な比較解析を行い、神経再生医療への応用の可能性を考察する。

## 5 - 2 : ES 細胞を用いた神経再生

嶋崎琢也・岡野栄之（慶応大学医学部・生理学）

神経幹細胞は、自己複製を行ない様々なタイプのニューロンやグリアを生産することによって、中枢神経系発生の様々な時間及び場所で、その構築と機能維持に関与している。そして、近年の神経幹細胞の増幅技術の発達は、これまで困難であった特定の神経変性疾患および外傷の治療に新たな可能性をもたらしている。

しかしながら、神経幹細胞の系譜決定や分化は、時間的および空間的に厳密に制御されており、例えば、神経発生の初期のみで生産される運動ニューロンやA9タイプのドーパミンニューロンは、成体神経幹細胞からも生まれることは通常なく、また胎児由来でも *in vitro*（試験管内）で長期間培養増殖させた幹細胞では同様である。

そこで、我々はES細胞から、神経発生初期に存在するものと同様な神経幹細胞を分化誘導し、特定のタイプのニューロンを効率的に生産および精製するシステムを開発中である。

## 5 - 3 : ヒト胎児由来神経幹細胞の解析

高橋淳ら（京都大学・脳神経外科）

神経脱落疾患に対する細胞移植療法の材料として神経幹細胞や胚性幹細胞に期待が寄せられている。

我々は、ラット海馬由来の神経幹細胞の *in vitro*（生体内）、*in vivo*での解析を行い、この細胞由来のニューロンがシナプスを形成すること、この細胞の移植によって前脳虚血で低下した空間認識能が改善されることを明らかにした。

他にも神経幹細胞移植による神経機能改善は多数報告されており、これらの結果を踏まえて神経幹細胞移植を臨床の場に応用するために、我々はヒト胎児から神経幹細胞を分離培養した。

Neurosphere 法での培養によってラットの培養と同様の細胞が得られ、ニューロンやグリアへの分化が見られた。

今後、文化や増殖のコントロールについての研究が必要と思われる。

#### 5 - 4 : 生体体性幹細胞を用いた神経再生医療の現状と実用化への課題

桜田一洋（協和発酵東京研究所再生医療研究グループ）

再生医療の実用化のために、有効性・安全性・汎用性などの観点から機能的に優れた幹細胞システムならびに治療戦略を特定することが必要である。

近年の幹細胞工学の進展から、脳をはじめ成体組織の多くに体性幹細胞が存在し、本幹細胞が細胞老化や障害などで失われた機能性細胞の新陳代謝に働いていることが明らかになった。

我々は成体組織での幹細胞から細胞新生と発生段階における細胞新生の異同を明らかにするために、成体海馬より取得した培養神経幹細胞を用いての成体脳でのニューロン新生に機能する因子の探索を行い、神経再生と神経発生を担う幹細胞と分化誘導因子（ニッシュ）が異なることを知見を見出したので報告する。

また欧米の公的機関で実施されているパーキンソン病に対する細胞補充療法の臨床試験結果をもとに、幹細胞補充・幹細胞賦活・ニッシュ再構築という3つの治療戦略の可能性について論じる。

#### 5 - 5 : 神経幹細胞の異種間移植による神経再生戦略の可能性

内田耕一ら（慶応大学脳神経外科）

異種神経細胞同士が形態学的・機能的に有用な神経回路を構築しうるかを解明する目的で、ブタ神経幹細胞をラット脳へ移植し、そのシナプス形成能を中心に解析した。

胎齢 17 日中ヨークまたミニブタ中脳胞部神経版由来の神経上皮型幹細胞（神経上皮細胞、b F G F 反応性神経塊）をパーキンソン病モデルラット線条体へ定位的に移植し、4 - 12 週後に行動評価とともに免疫組織化学的、電子顕微鏡的検討を加えた。

ブタ神経幹細胞は、異種脳内でみごとに生着し、ロゼッタ形成と神経細胞への分化を示した。電子顕微鏡的には異種ドナー由来神経細胞の遠心性および求心性シナプスを証明できた。

さらに、ドナー由来神経細胞突起には、見事なミエリン形成が観察された。以上により、異種神経細胞同士が機能しうる神経回路網を構築するものと考えられた。

## 5 - 6 : 神経伝達物質・神経栄養因子産生細胞株の脳内移植

伊達勲ら（岡山大学医歯学総合研究科・脳神経外科）

分子生物学的手法の発達により、種々の神経伝達物質・神経栄養因子産生細胞株を複製することが可能になっている。

これらを、高分子半透明製のカプセルに封入後、脳内移植することにより、免疫学的拒絶反応や細胞の腫瘍化を制御することができた。

また、パーキンソン病モデル動物や脳梗塞モデル動物の脳内に移植することにより、組織学的、生化学的、行動学的な改善効果が得られた。

今後は、神経伝達物質と神経栄養因子の両者を同時に脳内に供給する方法の検討、ヒト由来の細胞株をドナーとして用いる方法の検討、カプセル化した神経幹細胞の移植による神経栄養因子供給源としての神経幹細胞の検討、などが課題としてあげられる。

## 5 - 7 : 神経疾患に対する細胞移植療法

板倉徹ら（和歌山県立医大脳神経外科）

神経疾患に対する細胞移植療法は神経回路網の再構築が期待できるため、神経難病の根治療法として注目されている。

われわれは1991年からパーキンソン病に対し自家交感神経節の脳内移植を行い、良好な結果を得ている。

パーキンソン症状のうち無道症と歩行障害に有効で筋固縮や振戦には無効であった。しかし、移植後症状の改善率は徐々に低下し、著効例が術後1年の30%から、4年後には15%に減少した。これは移植片の長期間にわたる生存が不可能であることを示唆している。

実験的にはラット胎児細胞や幹細胞の移植をパーキンソン病とハンチントン舞踏病モデルラットに行い、移植片の生着、神経線維の伸長モデル動物の機能改善を見ている。

その他の神経難病に対する細胞移植の問題点にも触れたい。

## 【一般演題】

### 202 脊髄損傷後の運動機能回復及び上衣に対する神経栄養因子の効果

小嶋篤浩ら（さいたま市立病院）

**目的：**脊髄損傷後の運動機能および上衣細胞に対する神経栄養因子の効果を検討した。

**方法：**ラットの脊髄損傷部位へ人口髄液、EGF、FGF2、EGF+FGF2 を3日ないし14日間髄腔内投与し、運動機能回復および上衣細胞の増殖や分化を比較した。

**結果：**EGF+FGF2 投与群は、運動機能回復および上衣細胞の増殖を有意に促進した。しかし、いずれの群も上衣における nestin 発現および上衣細胞の成熟細胞への分化を促進しなかった。

**結論：**EGF+FGF2 の髄腔内投与は、脊髄損傷後の機能回復および上衣細胞の増殖を促進したが、上衣における神経前駆細胞の増殖や分化を促進しなかった。

### 203 MBP-Cre/p35 transgenic mouse を用いた脊髄損傷後の運動機能に関する実験的研究

田村睦弘ら（慶應義塾大学整形外科）

脊髄損傷後の機能障害は神経細胞の壊死や軸索断裂に加え、それらに引き続き起こる髄鞘形成細胞であるオリゴデングロサイト（以下、OLG）のアポトーシスにより重症化すると考えられてきたが、これを直接証明した報告はこれまでにはない。

今回われわれは、OLG における caspase の活性化を抑制した p35 transgenic mouse (MBP-Cre/CAG-loxP-neo-loxP-p35 mouse) を用いて、MASCIS モデルに準じて重錘落下法により胸髄損傷モデルを作成し、運動機能評価と免疫組織学的検討を加えた。

対照として p35<sup>-/-</sup> マウスを用いた。運動機能評価は BBB scale と行動解析装置 (SCANET) を用いた。運動機能は両評価法において、TG 群が対照群よりも有意に良好であった。

p35 transgenic mouse では対照群と比較して、脊髄損傷後の OLG のアポトーシスは抑制され、運動機能障害が重症化しなかったものと推測している。

## 204 サル脊髄損傷に対するヒト神経幹細胞移植後の画像及び病理組織学的検討

岩波明生ら（慶應義塾大学整形外科）

近年、自己複製能と多分化能を有する神経幹細胞の存在が明らかになり、中枢神経系における外傷や変性疾患に対する治療法への応用が注目を集めている。

われわれは、既にラット脊髄損傷に対するラット胎児由来神経幹細胞移植を行い、脊髄損傷の再生と運動機能回復が得られることを確認しているが、脊髄損傷に対する神経幹細胞移植医療を確立するためには、その前段階として霊長類脊髄損傷モデルに対するヒト神経幹細胞移植の有効性の立証が不可欠である。

そこで今回われわれは、霊長類であるコモンマーモセットを用いて頸髄損傷モデルを作成し、サル脊髄損傷に対するヒト胎児神経幹細胞移植実験を行い、これに対し独自に開発した運動機能評価法を使用して、対照群と比較し良好な運動機能の回復を得た。

そのメカニズムにつき、MRI による画像的および病理組織学的両面から評価・検討を行ったので報告する。

## 205 サル脊髄損傷に対するヒト神経幹細胞移植後の運動機能評価

金子慎二郎ら（慶應義塾大学整形外科）

一度損傷を受けた脊髄は再生しないと信じられてきたが、ラット脊髄損傷に対するラット胎児脊髄移植の有効性が報告され、損傷脊髄も環境が整えられれば再生することが示された。

しかし、この結果を臨床応用するためには移植に必要な大量のヒト胎児脊髄を確保しなければならず、現実的には不可能と言わざるを得なかった。

近年、移植材料として神経幹細胞が注目され、中枢神経系の外傷や変性疾患に対する治療への応用の有効性が報告されている。

今回われわれは、脊髄損傷に対する神経幹細胞移植の臨床応用を実現するために、霊長類であるサル脊髄損傷に対するヒト神経幹細胞移植の有効性を検討した。重錘落下法によるサル頸髄損傷モデルを作成し、9日後にヒト胎児脊髄由来神経幹細胞移植を行った。移植後の運動機能評価法の確立とその結果につき検討したので報告する。

## 206 実験的脊髄損傷に対する末梢神経由来シュワン細胞移植による神経軸索誘導路構築の試み

高見俊宏ら（大阪市立大学脳神経外科学） Marin Oudega ら（マイアミ大学医学部）

脊髄損傷に対する再生治療は未だ困難であるが、近年、細胞移植による神経再生の可能性が実験的に示唆されている。

今回の研究では、グリア系細胞移植による神経軸索誘導路構築に注目し、成体末梢神経由来シュワン細胞による損傷脊髄の神経軸索再生について検討した。

成体ラット NYU 脊髄挫傷モデルを用い、損傷 1 週間後に脊髄挫傷部に純粹培養した成体ラット由来末梢神経由来シュワン細胞を定位微量注入した。生存期間は損傷後 12 週間とし、組織修復、神経軸索誘導・修復、下肢運動機能の観点から解析した。

損傷 1 週間後に行ったシュワン細胞移植により、脊髄損傷部での神経軸索誘導路の構築は可能であったが、有意な神経機能回復に結び付けるためには、さらなる検討と工夫が必要であることが示唆された。

## 207 ハイブリッド型人工神経による神経の再生

仲尾保志（慶応大学整形外科）ら

Schwann 細胞が 3 次元培養したハイブリッド型人工神経が、長距離の末梢神経損傷の再建に有効か検討した。

ラット坐骨神経より分離培養した Schwann 細胞を P (LA/CA) スポンジ scaffold (PLLA メッシュ補強、コラーゲンコート) に seeding して 10 日間培養し、これを坐骨神経の 20mm 欠損損傷に移植した。

移植前の電顕では、Schwann 細胞が scaffold 内でネットワークを作りながら大量に 3 次元培養されている様子が観察され、移植後 8 週の光顕では、有髄神経の再生による欠損部の架橋が見られた。細胞を seeding していない tube では架橋組織は見られなかった。

ハイブリッド型人工神経は、培養した Schwann 細胞が神経栄養因子を分泌し、これまで限界とされた神経欠損長を超えて再生神経を誘導したと思われた。

## 208 エラスティン/コラーゲンハイブリッドゲルと培養シュワン細胞を用いる人工神経

平田 仁(三重大大学整形外科)ら

末梢神経は体内で常に圧迫、伸長、屈曲など様々な機械的ストレスに晒されている。このため末梢神経には神経外膜、周膜、内膜という3層の支持組織が存在し、また、軸索、神経束いずれのレベルでも蛇行して走行するなどストレスを回避する機構が備わっている。

現在さまざまな素材を用いて人工神経が開発されてきているが、いずれも可塑性に乏しく四肢など動きの多いところで用いるには問題が多い。

我々はこの点を考慮してエラスティンをベースとし骨格筋に近い弾性係数を有するチューブ、エラスティン/コラーゲンハイブリッドゲル、培養シュワン細胞よりなる人工神経を開発している。

培養シュワン細胞は長軸方向に配列して生着し、それに沿って軸索は1 mm/日と良好な速度で伸長する。また、チューブ、ゲルのいずれも生体分解性であり、6から12ヶ月で消失する。

---

## 損傷脊髄への神経幹細胞移植

中村雅也 戸山芳昭 岡野栄之(慶応大学医学部)

\*「実験医学」2002年6月号より

特集：ここまできた再生医療 - 中枢神経系の再生に挑む -

**【要約】** これまで再生は不可能と考えられていた中枢神経の再生が、神経幹細胞を中心とした再生医学の進歩で現実のものとして考えられるようになった。

損傷脊髄への神経幹細胞移植を成功させるためには、移植神経幹細胞の分化誘導と移植時期が重要である。つまり、損傷直後の脊髄内微小環境は炎症期であるため移植神経幹細胞の生存・分化に不利である。しかし、損傷後慢性期になると損傷部には軸索の再生を阻害するグリア瘢痕組織が形成されるため、損傷後1～2週が移植の至適時期と考えている。さらに、*in vitro*の結果より神経栄養因子を用いることで、神経幹細胞の分化誘導や損傷軸索の再生を促せる可能性が示唆された。

## はじめに

19世紀初頭に神経解剖学の巨星 Ramon y Cajal がその著書において、“成体哺乳類の中枢神経系（脳と脊髄）は一度損傷を受けると再生しない”と述べて以来、この通説が長い間信じられてきた。しかし、1980年代に入り脊髄損傷に対する末梢神経や胎児脊髄移植が報告され、脊髄損傷後であっても損傷部に適切な環境が導入されれば損傷軸索の再生がみられることが示された。また、神経栄養因子が損傷軸索の再生を促進することや軸索成長阻害因子の同定など脊髄再生に関する数多くの報告がなされ、損傷脊髄の再生が現実のものとして考えられるようになってきた。

われわれは脊髄損傷に対する胎児脊髄移植の有効性に注目してきたが、ドナー不足と倫理的な問題のため実際の臨床応用は不可能と言わざるをえなかった。近年、神経科学の目覚ましい進歩により、新しい移植材料として神経幹細胞が脚光を浴びている。本稿では、脊髄損傷に対する神経幹細胞移植の基礎的研究の現状と将来の展望について概説する。

### 1 神経幹細胞について

神経幹細胞（neural stem cell）とは、増殖し継代を繰り返すことができる（自己複製能）と同時に、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトという中枢神経系を構成する3種類の細胞をつくり出すことができる（多分化能）未分化な神経系の細胞である。造血系などの幹細胞生物学者は、これらに加えて損傷後の組織を修復することも定義に加えているが、神経系ではこれを満たす幹細胞が存在するかどうかは、まだ証明されていない。

神経幹細胞の生物学的特徴や生体内での局在に関する研究は、Weissらが開発した神経幹細胞の選択的培養法（neurosphere法）により大きく進歩した。この培養法は、中枢神経系より採取した細胞を非接着性の培養皿で高濃度のEGF（epidermal growth factor）かFGF-2（fibroblast growth factor-2）、またはその両方を含む無血清培地により培養する方法で、細胞中に含まれるわずかな神経幹細胞が増殖因子に反応して選択的に浮遊した状態で増殖し、細胞塊（neurosphere）を形成する。

これらの細胞を分離し細胞1つずつを同様の条件で培養すると再びneurosphereが形成され、継代を繰り返しても同様にneurosphereが形成される（自己複製能）。これらの細胞を接着性の培養皿に撒き、培地から増殖因子を取り除き血清を加えると、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトに分化することができる（多分化能）。つまり、この培養方法により、一度胎児より目的とする中枢神経組織を採取すれば、大

量の神経幹細胞を確保することが可能となり、胎児組織移植で問題であったドナーの確保については解決することができる。

われわれは、損傷脊髄への移植を目的として、Weiss らの方法に準じて胎齢 14 日ラット胎仔脊髄から神経幹細胞培養を行った。これらの細胞は neurosphere を形成し、神経幹細胞のマーカーである nestin および増殖細胞を標識する BrdU 陽性であった。さらに、Weiss らの方法に準じて分化誘導を行うと 1 週間後にはニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへ分化した。しかし、その約半数の細胞はアストロサイトに分化し、ニューロンは全体のわずか 5 %であった。損傷脊髄への神経幹細胞移植を確立するためには、神経幹細胞の分化誘導メカニズムを解明することは必須といえる。

## 2 神経幹細胞の分化誘導にかかわるサイトカイン

神経幹細胞の分化誘導にかかわるサイトカインの報告は散見される。Weiss らは、胎仔マウス線条体由来の神経幹細胞のニューロンへの分化が BDNF ( brain-derived neurotrophic factor ) により促進されると報告した。

また、Ghosh らは胎仔ラット大脳皮質由来の神経幹細胞のニューロンへの分化が NT-3 ( neurotrophin-3 ) により促進されると報告した。McKay らは胎仔ラット海馬由来の神経幹細胞の分化が、PDNF ( platelet-derived neurotrophic factor ) でニューロンへ、CNTF ( ciliary neurotrophic factor ) でアストロサイトへ、甲状腺ホルモン ( T3 ) でオリゴデンドロサイトへと instructive に誘導されると報告した。さらに近年、田賀らは胎仔マウス神経上皮細胞由来の神経幹細胞のアストロサイトへの分化が LIF ( leukemia inhibitory factor ) と BMP-2 ( bone morphogenic protein-2 ) により促進されることを報告した。

これらの報告の共通点は、CNTF、LIF などのいわゆる IL-6 ( interleukin-6 ) スーパーファミリーである。すなわち、サイトカイン受容体のサブユニットである gp130 を介するシグナルが神経幹細胞をアストロサイトへ分化誘導すると考えられる。しかし、ニューロン、オリゴデンドロサイトへの分化に関しては相違点があり、これは神経幹細胞の採取時期や部位、培養方法の違いなどを反映したものと考えられる。

従来報告では、外因性の神経栄養因子による分化誘導について述べられてきたが、特に栄養因子を加えなくても *in vitro* では約半数の神経幹細胞がアストロサイトへ分化することから、われわれは内因性の神経栄養因子が paracrine もしくは autocrine に働き、glial lineage に誘導しているのではないかと考えた。

そこで、分化誘導前と分化中の神経幹細胞の神経栄養因子 mRNA の発現の変化を調

べた。分化誘導前は、BDNF と CNTF の発現がみられたが、他の因子の発現はみられなかった。分化とともに BDNF の発現は減少したが、CNTF の発現は増加した。また、分化誘導中のこれらの細胞は CNTF 受容体 陽性であったことから、内因性の CNTF が神経幹細胞の分化に影響を与えていると考えた。

そこで、内因性 CNTF を抗体により中和すると、分化誘導後のアストロサイトの数は全体の約 50% から約 20% へと減少した。しかし、survival assay と proliferation assay で神経幹細胞の生存や増殖への影響はみられなかった。つまり、内因性 CNTF の中和により神経幹細胞のアストロサイトへの分化は抑制されたものと考えられる。

一方、ニューロン、オリゴデンドロサイトの細胞数に変化がなかったこと、さらに nestin 陽性な未分化な細胞数が増加したことから、アストロサイトへの分化が抑制され未分化な状態に留まった神経幹細胞が他の神経細胞へ分化するには、異なる神経栄養因子を必要としているのではないかと考えた。そこで、内因性 CNTF の中和に加えて BDNF を投与すると、分化誘導後のニューロンの細胞数は全体の 5% から約 10% に増加し、NT-3 を投与するとオリゴデンドロサイトの細胞数は 20% から約 40% にまで増加した。

以上の結果をまとめると、これまでに報告された外因性に加えて、内因性の CNTF は *in vitro* において胎仔脊髄由来神経幹細胞を glial lineage に分化誘導し、外因性の BDNF はニューロンへ、NT-3 はオリゴデンドロサイトへ分化誘導すると考えられる。しかし、この系譜図にもまだまだ不明な点が多く、近年前駆細胞 (pro-genitor) が分化転換や脱分化を起こすとの新しい報告がなされたことにより、この系譜図も変貌しつつあり、さらなる研究が望まれるところである。

### 3 損傷脊髄内微小環境の変化からみた神経幹細胞の至適移植時期

移植神経幹細胞の生存・分化に、ホストの微小環境が影響を与えることはよく知られている。*in vitro* で神経幹細胞の分化誘導に影響を与える種々の因子がホスト内でどのように変化するのかを明らかにすることは、神経幹細胞移植を成功させるためには必要不可欠である。

そこでわれわれは、前述した神経栄養因子が損傷後脊髄内でどのように変化するのかを検討した。成体ラット脊髄内では損傷前に最も高い発現を示したのは CNTF で、BDNF の弱い発現も見られたが、他の因子の発現はほとんどみられなかった。損傷後 1 ~ 4 日に脊髄内で、CNTF と NGF (nerve growth factor) の発現は損傷前と比較して有意に増加し、特に CNTF は他の栄養因子と比べ非常に高い発現を示した。また、BDNF

と GDNF も損傷後一過性に増加した。しかし、NT-3、NT-4 の発現は損傷後もほとんどみられなかった。

近年、正常成体ラット脊髄内にも神経幹・前駆細胞が存在し、損傷後これらの細胞は増殖し損傷部に移動するが、そのほとんどがアストロサイトに分化することが明らかになった。われわれの結果と *in vitro* のこれまでの報告をあわせ考えると、損傷後脊髄内の CNTF 発現の増加は、内在性神経幹細胞をアストロサイトへ分化誘導する要因の 1 つと考えている。さらに、ニューロンやオリゴデンドロサイトへの分化誘導を促す、NT-3 や BDNF の発現が低いことも内在性神経幹細胞からのニューロンやオリゴデンドロサイトへの分化を起こしにくくする微小環境と考えている。

さらに興味深いことに、損傷後に旺盛な損傷軸索の再生がみられる新生ラット損傷脊髄内の神経栄養因子の発現を成体ラットと比較すると、CNTF の発現が有意に低く、BDNF は有意に高かった。CNTF は前述したように内在性神経幹細胞をアストロサイトへ分化誘導する。このように損傷後 CNTF の発現が低く、損傷部にグリア瘢痕組織の形成がほとんどみられないことから、新生ラット損傷脊髄内の環境は損傷軸索の再生により permissive (許容的) な環境と考えている。

神経幹細胞移植を成功させるためには移植細胞の分化誘導とともに、生存率を向上させることも重要な問題である。損傷脊髄内では、種々の炎症性サイトカイン (TNF、IL-1、IL-1、IL-6) が損傷後 6~12 時間をピークに 4 日後まで上昇する。これら炎症性サイトカインは、濃度依存性で神経毒性と神経栄養性の二面性の作用をもつことが知られており、損傷脊髄内における作用に関しては慎重な解釈が必要である。しかし、少なくとも損傷後 7 日以内の極端な発現の増加は神経毒性であり、移植神経幹細胞の生存には不適な微小環境と考えている。一方抗炎症性サイトカインである TGF の発現は損傷直後には上昇せず、その後徐々に上昇し損傷後 4 日にピークに達する。つまり、TGF は損傷脊髄内の炎症性環境を沈静化する働きがあると考えられる。

以上を総括すると、移植神経幹細胞の生存・分化の観点から考えた至適移植時期は、少なくとも損傷直後ではないと言える。しかし、損傷後あまり時間が経過すると、損傷部周囲にはグリア瘢痕組織が形成され軸索の再生を阻害するため、現在われわれは至適移植時期を損傷後 7~14 日頃と考えている。近年、Bregman らは脊髄損傷に対する胎児脊髄移植を損傷直後と 2 週間に行い、詳細な解剖学的検索と運動機能の回復を 2 群間で比較検討した。その結果、損傷 2 週間後移植した動物のほうが、損傷直後に移植したものより、損傷軸索の再生、下肢運動機能の回復ともに優れていた。この結果は、亜急性期の損傷脊髄内の微小環境が移植胎児脊髄にとってより適した環境であったことが 1 つの要因と考えられる。

#### 4 損傷脊髄への神経幹細胞移植の現状と展望

McDonald らは、神経幹細胞より未分化な胚性幹細胞をレチノイン酸で分化誘導し、ラット胸髄内に損傷後9日目に移植した。2週後には移植細胞のニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトへの分化がみられ、5週後には後肢運動機能が改善したと報告した。しかし、運動機能の回復メカニズムに関する詳細な検討はなされていないため、今後の課題と言える。彼らの報告のポイントは前述したように、亜急性期（損傷後9日目）に移植を行ったことであり、おそらく脊髄損傷直後に移植したとしても、内在性幹細胞と同様にアストロサイトのみで分化した可能性が高いと推測している。

われわれは安全性（腫瘍化と分化誘導）と倫理的な問題を考慮すると、胚性幹細胞よりも胎児由来神経幹細胞のほうが現時点ではより臨床に近い移植材料であるとの考えから、損傷後9日目のラット脊髄に胎児由来神経幹細胞移植を行い、移植神経幹細胞のニューロンへの分化と運動機能の回復がみられたことを報告した。

損傷後に末梢神経系では起こる軸索の再生が、中枢神経系では起こらない要因の1つとして、中枢神経系には軸索再生を阻害するさまざまな因子が存在することがあげられる。神経幹細胞がいかに優れた移植材料であったとしても、この中枢神経系に存在する軸索再生阻害因子の問題の解決なくして、有効な神経幹細胞移植の確立は不可能といえる。

現在までに発見された中枢神経系に存在する軸索伸展阻害因子は、中枢神経軸索を取り巻くミエリン関連タンパク質と、セマフォリンやコンドロイチン硫酸など損傷部に形成されるグリア癒痕組織に由来するものに大別される。

すでにBregmanらは脊髄損傷に対する胎児脊髄移植にミエリン関連タンパク質に対する抗体を併用して、損傷軸索の良好な再生と運動機能の回復を報告している。今後は、このような胎児脊髄移植で得られた効果が神経幹細胞移植においても可能かどうかを検討する必要がある。さらにグリア癒痕組織に存在する軸索伸展阻害因子として注目を集めているセマフォリンなどを抑制する化合物の開発も期待される。

### おわりに

近い将来に、これらの基礎的実験で得られた結果を臨床応用するためには、よりヒトに近い霊長類を用いた実験系の確立も急務であり、現在われわれはこの問題に取り組んでいる。これらの山積する問題を解決できれば、神経幹細胞を用いた脊髄損傷に対する再生医療も可能となる日が必ず訪れるものと確信している。

< 図は省略 >

## Profile 筆頭著者プロフィール

中村雅也：1987年慶應義塾大学医学部卒業、同大学整形外科教室入室。現在同大学整形外科助手。'98年より米国ジョージタウン大学神経科学教室研究員としてBregman教授のもとで脊髄損傷に対する胎仔脊髄移植、さらに'99年より当時大阪大学神経機能解剖学岡野教授（現慶應義塾大学生理学教授）との共同研究で、脊髄損傷に対する神経幹細胞移植の研究に従事し、現在に至る。基礎的研究が臨床に結びつき1日も早く脊髄損傷が治癒できる日が来ることを願い研究を続けている。

## 医学のあゆみ Vol.201 No.5 2002.5.4 より

### 第1土曜特集 神経幹細胞研究の最前線

## 神経幹細胞

What's new on neural stem cells and other stem cells?

慶應義塾大学医学部生理学教室 岡野栄之

ヒトを含む哺乳類の中樞神経系はニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトといった多様な細胞集団から構成されている。発生過程において多分化能と自己再生能力を有する神経幹細胞から、非対称性分裂や分泌性因子を含む巧妙な細胞間相互作用の結果として、これらの多様な細胞系列に属する細胞群が生じてくる。また、神経幹細胞は胎生期ばかりでなく、ヒトを含む成体哺乳動物の脳にも存在することが明らかになっている。これらの事実は神経幹細胞研究が神経発生の機構解明へ寄与すると同時に、成体の高次脳機能の維持の制御機構の解明へ貢献することや、神経幹細胞の中樞神経機能再生に向けての臨床応用が期待される。

本特集においては、さまざまな角度からの神経幹細胞研究について多くのエキスパートの方々に解説いただいている。本稿では巻頭言に代えて、とくに神経再生への応用面を考えたうえで、神経幹細胞とほかの細胞を比較した考察を試みたい。

従来、損傷を受けた中樞神経は新しいニューロンが産生されないために、機能再生は不可能であると考えられていた。これはニューロン自体に分裂能がないためと、成体脳

内にはニューロンを新しく産み出す幹細胞あるいは前駆細胞が存在しないためと考えられてきたからである。しかし著者らのグループは、ヒト成体の脳内にも神経幹細胞・神経前駆細胞が存在することを示し、これらの細胞を分離する技術開発にも成功している。このような発見と相まって、中枢神経系のような再生能力の低い臓器においても幹細胞システムを駆使し、これを組織学的にも再生させようという研究（再生医学）が近年注目されてきている。再生医学の一般的な戦略は、組織幹細胞（神経幹細胞）を用いたもの、胚性幹細胞を用いたもの、分化した細胞の脱分化・分化転換を利用したものに大別できる。

### 組織幹細胞（神経幹細胞）の利用

成熟した個体の多くの臓器において、特有の幹細胞（組織幹細胞）の存在が確認されている。幹細胞とは、多分化能と自己複製能力を有する未分化な細胞である。さらにこれに加え、損傷後の組織修復力をその定義に加えることもある。これから組織肝細胞の各臓器の再生医療への応用の潜在的可能性が高いことが理解されるであろう。

組織幹細胞システムを利用した臓器再生の最初の成功例は、骨髄移植である。造血系に加え、肝、腸管、骨格筋、乳腺、神経堤（末梢神経系と平滑筋）、皮膚、中枢神経系など、多くの臓器において幹細胞の存在が示唆されてきている。神経幹細胞は中枢神経系の組織幹細胞である。現在では細胞表面抗原、あるいは特殊なレポーター遺伝子とセルソーターによる細胞分離法を組み合わせ、これら臓器からの幹細胞の prospective な同定と調整法の確立が重要な研究テーマとなっている。

著者らの研究グループは、中枢神経系の幹細胞の同定技術の確立に手がけてきた。今後、組織修復、臓器再生に切り札として各臓器の幹細胞の製品化が推し進められていくものと考えられる。また、臓器に内在する組織幹細胞を活性化することにより臓器再生を行うということも重要な研究の方向性であり、今後この方向の研究成果も増えてくることが期待できる。とくに中枢神経系の再生医学において、これが重要な戦略であることはすでに述べたとおりである。

すでに著者らは、ラット脊髄損傷モデル（頸椎圧迫モデル）に *in vitro* で expand したラット胎仔脊髄由来の神経幹細胞を移植し、組織学的にも行動学的にも回復させることに成功している。今後、霊長類のホストとドナーを用いた研究が必要になってくる。また、中枢神経系の再生をめざした神経幹細胞の応用範囲は、移植による細胞治療にとどまらない。どのようにして内在性の神経幹細胞を活性化し、自己修復させるかということも重要な研究テーマである。

## 胚性幹細胞 (ES 細胞) の利用

胚性幹細胞(ES 細胞)とは、胚盤胞とよばれるステージの初期胚の内部細胞塊(inner cell mass) から樹立された未分化な幹細胞株である。

内部細胞塊は発生過程において体を形成する三胚葉に分化する部分であり、三胚葉に分化することが可能な幹細胞である。ES 細胞は培養下のいろいろな条件下で三胚葉のそれぞれに由来するさまざまな細胞へと分化誘導できることや、ヒトの ES 細胞が樹立されたことから、再生医学的な観点からもおおいに注目される存在となっている。

現時点で ES 細胞からは、神経系、脂肪細胞、平滑筋、骨格筋、造血・血管系細胞、心筋など、各種の細胞が誘導されている。

神経系ではマウス ES 細胞から誘導されたグリア前駆細胞をミエリン髄鞘形成不全ラットの中樞神経系に注入したところ、ミエリン特異的蛋白マーカーの PLP に対する抗体で染色されたという報告がされている。

また、京都大学のグループはマウスあるいはサルの ES 細胞を PA-6 (ストローマ細胞) と共培養するとドパミン産生ニューロンが形成され、これを Parkinson 病モデルマウスの線条体に移植して、ES 細胞由来のドパミン産生ニューロンが生着したことを報告している。

なお、この方法により ES 細胞からドパミン作動性ニューロンを誘導することが可能になったが、誘導されたドパミン作動性ニューロンはほかの種類細胞と混在している。

このため、もし治療に応用することを考えるならば、ドパミン作動性ニューロンを鈍化する必要がある。このため、著者らはドパミンの生合成の key enzyme であるチロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase) のプロモーターの制御下に、蛍光蛋白質である green fluorescence protein をコードする cDNA をおいたレポーター遺伝子 (TH-EGFP) を開発し、この TH-EGFP レポーター遺伝子とセルソーターを用いて TH 陽性ニューロンを鈍化するシステムを開発した。

今後、ES 細胞由来のドパミン作動性ニューロンが *in vivo* に導入したさいに functional であるかどうかは重要な研究課題となるであろう。Parkinson 病をはじめとして多くの神経変性疾患では特異的なニューロンが選択的に脱落している〔筋萎縮性側索硬化症 (ALS); 運動ニューロン、Huntington 舞踏病; GABA 作動性ニューロン、小脳変性症; Purkinje 細胞〕ため、これらのニューロンを ES 細胞から効率よく誘導し、選択的に分離するという 2 段階の戦略が必要になってくる。

将来的にヒト ES 細胞が使えるようになったとして、これを用いた医療については次のような点に留意すべきであろう。

ES 細胞の特色として、SCID マウスなどの免疫不全動物への移植でもみられるように直接 ES 細胞を移植すると奇形腫を形成することがあげられる。そのため、ES 細胞を直接移植するのではなく、できるだけ体を形成している細胞に近い形に分化誘導して移植するのがよいと思われる。

さらに分化誘導を行ったとしても、とくに胚様体 (embryoid body) の形成を経て分化誘導を起こした場合、さまざまな細胞が誘導されてくるため、疾病治療に必要な細胞だけを分別してくる必要がある。

免疫学的拒絶という問題は、無論、自家移植以外の移植医療にかならずついて回る問題である。これについては HLA のタイプごとの (ヒト) ES 細胞のプールをつくるか、あるいは未受精卵を脱核し特定の人物の体細胞の核を注入し、胚盤胞まで培養下におき、このクローン胚を内部細胞塊から特定の人物の ES 細胞を樹立する (therapeutic cloning) などのことが理論的には可能となる。

アメリカのベンチャー会社の Advanced Cell Technology 社のグループがヒトクローン胚の作製を報告したことは、まだ読者の方々の記憶に新しいであろう。

同グループが作製したヒトクローン胚は 6 細胞までにしか分裂せず、ES 細胞樹立のために適当と思われる胚盤胞まで発生が進まなかった。しかし、同グループは第 2 減数分裂を終えた未受精卵をサイトカラシン B 処理とカルシウムイオノフォアを用いて単為発生させたところ、これは胚盤胞まで発生が進むことが明らかとなった。

ここから樹立される ES 細胞は、卵提供者に対して再生医学的な適応ができるのかどうかは、医学的にもいまだ議論のあるところである。ヒト ES 細胞を用いた研究には倫理面からの議論が必要であり、各国間で受け止め方が異なっている。

## 脱分化・分化転換の利用

組織幹細胞は種々の臓器において見出されており、各臓器で生理的な turn over、あるいは損傷によって失われた分化した細胞を補うのが各臓器に存在する幹細胞である。したがって、各臓器に内在する組織幹細胞はその臓器に特異的な細胞種のみをつくりだすことしかできないというのが、2～3年前までの常識であった。

ところが、なんと神経幹細胞から血液細胞の分化増殖が起こったという衝撃的報告がなされた。これ以来、以下のような哺乳類の細胞のリプログラミング(分化転換、脱分化)に関する衝撃的な報告があいついでいる。

筋肉と血液系細胞の相互分化転換、

胚盤胞に注入した神経幹細胞が神経系以外のさまざまな細胞へ分化する、

神経幹細胞が骨格筋になる、

オリゴデンドロサイト前駆細胞が培養条件により神経幹細胞へと脱分化する、

皮膚の細胞(真皮)から神経細胞、グリア細胞、脂肪細胞が分化してくる、

臍帯血の細胞が神経分化する、

造血幹細胞が肝細胞へと分化する。

これらは組織特異的と考えられていた幹細胞の分化能力が予想以上に可塑性に富んだものであることを示している。また、これらの現象は成熟した個体の各臓器にはES細胞のような多能性に富んだ細胞が微量ながら存在しており、それらの細胞が特定の環境下で特定の細胞へと分化するためであるという考え方も提唱されている。

しかし、ここ2～3年くらいの間に報告された組織幹細胞の論文には、再現性に問題のあるものがいくつかあることが分かってきている。残念ながら、マウスの神経幹細胞を静脈注入した別のマウスにおいて神経幹細胞由来の血液ができるという報告は、現在のところ追試確認されていない。また、これまで幹細胞の可塑性と思われていた現象のあるものについては、たんに移植細胞とホスト細胞の融合(cell fusion)をみていただけにすぎないという反省もされはじめている。今後、この問題については慎重な検討が必要であろう。

さて、リプログラミングとして扱ってよいのかは難しいところであるが、骨髄間質の間葉系幹細胞（mesen-chymal stem cells：MSC）や皮膚由来前駆細胞（skin-derived precursors：SKP）に驚くべき多能性があることが示されてきている。

MSC から本来の骨芽細胞に加えて肝細胞、骨格筋、心筋、軟骨、脂肪細胞、神経系の細胞が培養下で分化してくることが報告されている。

また、SKP からはニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、脂肪細胞、平滑筋細胞などの細胞が分化することが示されている。

これらの胚葉を越えた分化とMSCの多様性と多分化能が現時点では区別できていないなど、今後の課題は多いものの、MSCの採取は骨髄穿刺という形で外来でも行うことができ、多くの臓器不全への自家移植へと応用することが期待できる。

再生医療の実現をめざした研究の多くは、まだ基礎的な段階にあり、今後その臨床応用をめざして世界的な開発競争がはじまるものと予想される。

現在までの基礎研究成果はアメリカを中心とした欧米諸国からのものが多いが、ゲノムプロジェクトのときのようにアメリカが圧倒的に優位な地位を占めている状況にはいまだ至っていない。

しかし来年度ES細胞研究に1億ドル、体性幹細胞研究に2億ドルの巨額の連邦予算を幹細胞研究開発費用として投入することが決定しており、今後、研究のスピードの加速が予想される。わが国においても上記の3つのそれぞれのストラテジーを今後医療へ応用することを現実化するためにも、サルなどを用いた動物実験で有効性と安全性を確認するチェックシステムの確立と、有効性と安全性が確認された場合にはインフォームドコンセントを十分とりながら実際に少数の患者への先端医療的なトライアルを行うシステムができることが望まれる。

# ヒト神経幹細胞

金村米博 山崎麻美 産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング  
研究細胞工学チーム

国立大阪病院臨床研究部、同脳神経外科

**【要約】** 神経幹細胞 (neural stem cell) とは、自己複製能と同時に、神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトという、中枢神経系を構成する3種類の細胞に分化する多分化能を有する未分化な神経系の細胞であると定義づけられる。近年、神経幹細胞を難治性中枢神経疾患の再生医療に応用しようとする研究が精力的に行われている。ヒト胎児脳からの神経幹細胞の分離・培養にも成功しており、この胎生神経幹細胞は現時点で移植用ヒト神経幹細胞としてもっとも有望な細胞である。さらに、ヒト成人脳の脳室周囲組織、海馬・歯状回、嗅球からも神経幹細胞の分離に成功しており、この成人神経幹細胞に関する研究も急速に進行している。現在までの基礎的研究の成果は、ヒト神経幹細胞の臨床応用の実現に期待をもたせるものであり、今後その実現のための体制の整備が望まれる。

中枢神経組織は一度損傷を受けると、その後はいかなる手法をもってしても再生させることは不可能であるというのが長い間の常識であった。疾病や外傷などで大きく損傷した中枢神経組織をいかに修復・再生させるかという問題は、現代医学においてもいぜん有効な治療方法がなく、未解決な大きな問題として存在する。しかし近年、Parkinson病のような神経疾患の治療に胎児神経組織の移植が効果的であることが報告されはじめた。しかし、この方法では1人の患者の治療にすくなくとも5~10体もの中絶胎児のドナーが必要であり、ドナーの絶対数の不足のみならず、倫理的な観点からも一般的な医療として普及させるには問題がある。

この問題を解決する方法のひとつとして、近年脚光を浴びているのが神経幹細胞 (neural stem cell) である。神経幹細胞とは、分裂・増殖することができ、継代を繰り返すことができる (自己複製能) と同時に、神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトという、中枢神経系を構成する3種類の細胞に分化する能力 (多分化能) を有する未分化な神経系の細胞である、と定義づけられる。現在、胎児神経組織の代わりに、生体外で培養・増幅した神経幹細胞を移植することで、中枢神経系の機能再生を行うことをめざした研究が盛んに行われている。ヒト神経幹細胞の分離・培養にも成功しており、それをういた難治性神経疾患の再生医療の実現が現実味を帯びつつある。

そこで本稿では、ヒト神経幹細胞に関する最近の知見をレビューし、ヒト神経幹細胞の医療応用の可能性とその問題点について考察する。

## ヒト神経幹細胞の分離・同定技術

自己複製能と多分化能を有する神経幹細胞の選択的培養法としては、現在までに、1992年、カナダ Calgary 大学の Weiss 博士らのグループにより開発された neurosphere 法、1994年、アメリカ Albany 医科大学の Davis 博士らにより開発された低密度単層培養法、1995年、アメリカ Salk 研究所の Gage 博士らのグループにより開発された高密度単層培養法などが知られている。その代表は neurosphere 法である。

neurosphere 法は epidermal growth factor (EGF) と fibroblast growth factor2 (FGF2) を含む無血清培地で細胞を浮遊培養することで、球状の細胞塊 (neurosphere) として神経幹細胞を増殖させる方法である。Neuro-sphere は継代可能であり、かつ増殖因子を除いてコーティングを施した培養皿に接着させると、神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの3種類の細胞をつくりだすことが可能である。ヒト神経幹細胞の選択的マーカーとしては現在、Nestin と Musashi1 が汎用されている。Nestin は1990年に同定された中間径フィラメントのひとつであり、現在世界的にもっとも汎用されている神経幹細胞の選択的マーカーである。Musashi1 は1994年に同定された、分子量約 38kDa の RNA 結合蛋白質である。神経幹細胞に発現する Musashi1 の機能としては、細胞の生存と増殖能の維持に関与していると考えられており、これには Musashi1 による Notch シグナルの活性化のメカニズムが関与すると推察されている。

## 胎生神経幹細胞

Nestin および Musashi1 は、胎生期のヒト中枢神経組織内では脳室上衣層ならびに上衣下層に強く発現している。この脳室上衣層ならびに上衣下層に存在する Nestin ならびに Musashi1 陽性細胞の数はその後の神経発生の進行に応じて減少することが知られている。*in vitro*での検討では、胎児脳の脳室上衣層ならびに上衣下層を含む領域の組織の培養から neurosphere を形成させることが可能であり、neurosphere を形成する細胞のほとんどが Nestin および Musashi1 に対して二重陽性であることが知られている。これらの事実から、胎児脳の脳室上衣層ならびに上衣下層に神経幹細胞 (胎生神経幹細胞; embryonic neural stem cell) が存在すると考えられる。

胎生神経幹細胞の研究は Cambridge 大学の Svendsen 博士 (現 Wisconsin 大学) のグループ、イタリア国立神経研究所の Vescovi 博士らのグループを中心に精力的に行われており、neurosphere 法にいくつかの改良を加えて生体外で1年以上の長期培養に成功した報告もある。この neurosphere 法をヒト胎生神経幹細胞の培養へ応用するときの改良点のひとつとして、leukemia inhibitory factor (LIF) の添加がある。Carpenter らはヒト胎生神経幹細胞の培養時に EGF および FGF2 に加えて LIF を添加することで、細胞の長期培養が可能になることを報告している。また、同時に LIF の添加された状態で培養された neurosphere 形成細胞からは神経細胞への分化率が向上すると報告し

ている。 *ex vivo* で培養されたヒト胎生神経幹細胞が *in vivo* でどのような機能を発揮するかを検証するため、実験動物の脳内に移植して解析した報告がある。ラットを用いた解析では、線条体や海馬、脳室周囲領域に移植したヒト胎生神経幹細胞は宿主中枢神経内に定着し、必要に応じて移植部位より遊走して定着部位の周囲環境に応じた神経細胞に分化することが確認されている。移植細胞が神経機能の回復に及ぼす効果についてはまだ十分には検証されていないが、すくなくとも培養ヒト胎生神経幹細胞は一定の神経組織修復能を有する細胞であると考えられ、現時点では移植用細胞として臨床応用がもっとも有望な細胞であると考えられる。

### 成人神経幹細胞

現在までに、出生後、成人になってからも一部の領域では神経細胞の新生が確認されている。Gage 博士らのグループは癌治療の目的で生前に BrdU の投与を受け、その後死亡した患者の剖検脳を用いた解析から、成人脳の海馬・歯状回に BrdU で標識された新生神経細胞が存在することを証明している。大阪大学の岡野博士(現・慶應義塾大学)およびアメリカ Cornell 大学の Goldman 博士らの共同研究グループは、難治性てんかんなどの外科手術で摘出された側頭葉脳室周囲組織に存在する Musashi1 陽性細胞に注目し、同部位の組織を培養することで *in vitro* で神経細胞の新生に成功している。

また、同グループは脳室周囲組織を含まないヒト成人の海馬・歯状回組織からの後述の選択的プロモーター活性を利用した方法で未分化細胞を分離し、*in vitro* で神経細胞の新生に成功している。成人の脳室周囲組織や海馬から神経幹細胞の分離の報告はさらに複数のグループから行われており、死後脳からの分離に成功した報告もある。イタリア国立神経研究所の Pagano 博士らは外科手術で摘出された成人脳嗅球を培養し、そこから神経幹細胞を含む未分化細胞の分離・培養に成功している。また、アメリカ Louisville 大学の Roisen 博士らは、死後 6 ~ 18 時間までの剖検脳より嗅上皮細胞を分離し、neurosphere を作製することに成功している。

これら一連の報告は、ヒト脳において出生後も一部の領域(嗅球、側脳室周囲、海馬・歯状回)には生涯にわたり内在性の神経幹細胞(成人神経幹細胞; adult neural stem cell)が保持され続け、そこから神経新生が行われている可能性を強く示唆するものと思われる。さらに最近の報告では、これら従来から神経幹細胞の存在が示唆されている領域を含まない大脳皮質内にも多分化能を有する神経系の未分化細胞が存在することが報告され、ヒト成人中枢神経組織には従来から考えられていた以上の、多くの未分化細胞が存在する可能性が示唆されている。これら成人神経幹細胞が胎生神経幹細胞と同じ能力を有するかどうかについては、現在さまざまな角度から検証されている。

## ヒト神経幹細胞の prospective な分離方法

ヒト神経幹細胞は中枢神経再生医療に応用できる有望な細胞であることが明らかになりつつあり、その実現に大きな期待がもたれるところである。しかし、neurosphere 法など、選択的培養法で増幅された細胞はヘテロな細胞集団であり、すべてが神経幹細胞であるわけではない。より効果的な神経幹細胞の移植を行うためには移植前にできるだけ多くの神経幹細胞を選択的に分離することが効果的であり、そのためには造血幹細胞のように prospective な分離方法の開発が望まれるところである。以下にヒト神経幹細胞の pro-spective な分離方法の実例をあげる。

### 1. 選択的プロモーター活性を用いた効率的分離法

現在汎用されている神経幹細胞の選択的マーカーの Nestin ならびに Musashi1 はいずれも細胞表面抗原ではないため、fluorescence-activated cell sorter(FACS)を用いた prospective な神経幹細胞の選別に使用できない。そこで、前述の岡野博士、Goldman 博士らのグループでは、神経幹細胞におけるこれら選択的マーカー遺伝子の発現を生き残った細胞で可視化するため、そのプロモーター (Musashi1) あるいはエンハンサー (Nestin) 制御下に蛍光物質の enhanced green fluorescent protein (EGFP) を発現するトランスジーンをシステムを開発している。

このトランスジーンをリポフェクション法あるいはアデノウイルスベクターを用いてヒト胎児神経幹細胞あるいは成人神経幹細胞に遺伝子導入し、EGFP 発現細胞を発現強度 (蛍光強度) に従って FACS を用いて分離することで、ヒト神経幹細胞を効率的に分離することに成功している。この方法は遺伝子導入操作を伴うが、ヒト細胞での有効性が確認されており、臨床応用に期待がもてる方法のひとつである。

### 2. 選択的表面マーカーによる分離法

骨髄細胞のように選択的細胞表面マーカーを用いた FACS によるヒト神経幹細胞の分離法のひとつとして、CD133 抗体を用いた方法に関する報告がある。Uchida らは、ヒト胎児由来神経幹細胞に対する選択的細胞表面マーカーの同定を試み、その結果、CD133<sup>+</sup> / CD34<sup>-</sup> / CD45<sup>-</sup> 細胞が効率に neurosphere を形成することを報告している。また、Klassen らは同じくヒト胎児神経幹細胞に発現する細胞表面マーカーの検索を行い、ヒト胎児神経幹細胞では CD9、CD15、CD81、CD95、GD2 ganglioside、major histocompatibility complex (MHC) class の発現が高いことを報告している。将来的には、これら各種 CD 抗原の発現プロファイルに基づいた、ヒト神経幹細胞の分離法の開発が望まれるところである。

## 日本におけるヒト神経幹細胞の研究

上記の多くの知見は、おもに欧米の研究成果であるが、日本においても複数の施設でヒト神経幹細胞の培養が開始されている。著者らの研究グループでは倫理委員会の承認を受け、妊娠 12 週未満の中絶胎児の脳・脊髄より分離したヒト神経幹細胞の培養を 2 年前から開始している。

現在、ヒト神経幹細胞の臨床応用を実現するために、ヒト神経幹細胞の効率的分離法、ならびに安全性の確保された細胞の大量培養法の開発に向けた基礎的研究に着手している。

## おわりに

神経幹細胞の臨床応用に向けた研究はまだその緒についたばかりである。今後、日本において神経幹細胞移植療法を実現するためには、ヒト神経幹細胞に関する基礎的研究に加えて、臨床用ヒト神経幹細胞の分離・培養ならびにその供給体制の整備を行っていくことが必要である。

倫理的な問題も含めて多方面からの活発な議論を行い、日本でこの新しい医療が実現することが望まれる（「サイドメモ」参照）。

## 【サイドメモ】

### 臍帯血から神経幹細胞の分離

ヒト神経幹細胞の臨床応用を考えるうえで、細胞ソースは最大の問題である。胎生神経幹細胞は現時点では移植用細胞としてもっとも有望であるが、基本的に同種移植に伴う拒絶反応の可能性は完全には否定できず、また倫理的な問題も存在する。

成人神経幹細胞は技術的には自己移植が可能であるが、その効果については未知数であり、細胞の採取にドナーに一定の危険が存在する。最近、神経系以外の骨髄や皮膚の細胞に、神経細胞に分化する細胞が存在することが報告されている。

とりわけ注目されるもののひとつが臍帯血である。臍帯血はすでに血液疾患の治療のため、臍帯血移植という形で HLA のタイピングを行ったうえで同種移植を行う技術が臨床応用されている。臍帯血からの神経幹細胞の確保が可能となれば、基本的には細胞確保のためにドナーにはなんら侵襲を加えることなく、自己細胞移植に準じる、より安全性の確保された神経幹細胞移植が実現できるものとして期待される。

# 神経軸索誘導と中枢神経再生

## Rho の活性を制御する受容体

山下俊英 遠山正彌（大阪大学未来医療開発専攻ポストゲノム疾患解析講座）

**【要約】** 成人の中枢神経が再生しない理由のひとつとして、いったん損傷された軸索がふたたび伸展しないことが古くから知られている。現在までに軸索伸展を正や負に制御する因子が数多く報告されており、それらの受容体もみつまっている。さらに、神経細胞の軸索誘導をつかさどる共通の細胞内シグナルとして small GTPase が重要な役割を果たしていることが明らかになりつつあり、軸索再生治療のターゲットとして注目されている。

### 損傷された神経軸索は再生しない

古来より中枢神経は再生しないといわれてきた。脳や脊髄など中枢神経が外傷や出血・梗塞により損傷を受けて神経障害が出現すれば、通常治癒しない。その理由のひとつとして、成人の中枢神経では十分な神経新生が起こらず、損傷された組織を修復する力が不十分であることがあげられる。これに対しては神経細胞を移植する可能性、また内因性の幹細胞を修復に役立てる可能性があり、急速な研究の進歩により再生医学に明るい光を投げかけている。ところが、もうひとつの重要な理由として、中枢神経では細胞が生存していたとしても軸索が再生しないことがあげられる。脊髄損傷のように軸索が損傷された場合、細胞自体が生き残るような状態であっても、やはり治癒しないのである。

哺乳類の中枢神経ではいったんその軸索が切断されると、もはや再生しないということとは、実は古くから知られていた。1911年に Telford は損傷された中枢神経の周囲の環境を末梢神経組織と置換することで軸索が再生することを見出した。さらに、1928年に Cajal は、一度切断されて再生しかけた後根神経が脊髄内に軸索を侵入させることができないことを指摘した。これらの事実から、中枢神経細胞を取り巻く環境が再生に適していないことが示唆された。それ以来長らくこの分野の研究に大きな進展はなかったが、1980年代になって Aguayo らは、損傷による欠損部を末梢神経の周囲組織で架橋することにより、損傷された神経が再生することを示した。末梢神経を取り巻いている Schwann 細胞が、成長を促進する因子を神経細胞に提示しているのではないかと考えられた。一方、Schwab らは、中枢のミエリンに軸索の伸展を阻害する物質が存在することを見出し、中枢性ミエリンに対する抗体 IN-1 がこのミエリンの作用を中和することを見出した。この抗体を脊髄損傷させたラットに投与すると、軸索の伸長が長い距離にわたってみられ、神経症状も改善した。

## 軸索再生阻害物質

最近になってこの抗体 IN-1 が認識する神経再生阻害物質が同定されて、Nogo と名づけられ、さらにその受容体も同定された。Nogo 以外にも、ここ数年でミエリンあるいはグリア細胞より myelin associated glycoprotein、プロテオグリカンなど複数の物質が再生阻害物質として報告されている

(表 1 : 略)

さらに、未報告ながらきわめて強力な突起伸展抑制作用をもった物質も存在するようである (<http://www.migragen.de>)。これらの事実より、中枢神経では軸索伸展を阻害する複数の物質が協調的に再生防御へと働いていることが示唆される。また、このような環境因のみならず、中枢神経は末梢神経に比べて再生する能力が低いことも指摘されている。

## 軸索誘導の分子メカニズム

これらの軸索伸展阻害物質の同定、またその分子レベルでのメカニズムの解明が今後の課題である。その前に、神経細胞の軸索伸展がもっとも顕著である発生期における軸索誘導の分子メカニズムを理解することが、成熟神経細胞の再生を考えるために有効であると思われる。

神経突起の先端には成長円錐があり、それが周囲の物質に反応しながら伸びている方向を決めている。この物質は誘導因子と反発因子に分けられ、軸索は誘導因子に引き寄せられ、また反発因子から逃げていく。

すなわち、軸索誘導が適切に行われるためには誘導あるいは反発因子の適切な配置と、それに対する神経細胞の受容体が必要である。これまでに数多くの誘導因子とそれに対する反発因子がみつき、それらの因子による神経細胞内でのシグナル伝達機構が明らかになりつつある。

とくに反発因子として slit、ephrin、semaphorin などの分子がある。slit に対しては、Robo 受容体、ephrin には Eph 受容体、semaphorin には plexin が対応しており、発生期での複雑な軸索の走行を制御している。

では、これらの分子はどのようなシグナルを神経細胞に送っているのだろうか。Robo の場合は細胞内ドメインに Rho GTPase activating protei 付着し、間接的に small

GTPaseであるcdc42の活性を制御している。EphAのシグナルを形成する因子としてクローニングされた新規の蛋白ephexinは、Rhoを活性化に導くRho guanine nucleotide exchange factorであることが証明された。

また、plexinにはRhoとRacが直接結合し、それらの活性が制御されている。さらに、グリア細胞から分泌されるTNFがその受容体を介してRhoを活性化し、神経突起の伸展を阻害していることを著者らは報告した。

一方、ニューロトロフィンは、発生期に神経細胞の生存や突起伸展、シナプス形成など幅広い作用を有していることが知られているが、この受容体であるp75はリガンド依存性にRhoの活性を抑制することで軸索伸展を促進しており、ノックアウトマウスでは軸索成長が有意に遅れていることを著者らは示した。

興味深いことにplexinとp75はsmall GTPaseと直接付着し、活性制御を行っている。以上、これら複数の受容体に関する知見から、発生期では軸索誘導にsmall GTPaseが深く関与していることがわかる。

さて、それでは発生期を終了し、成熟した神経細胞ではどうであろうか。MAGは成熟神経細胞の突起の伸展を阻害していることが*in vitro*の系で証明されている。この作用はRhoを不活性化するC3の投与により失われるため、Rhoの活性化がMAGの作用のために必要であることがわかる。

MAGの受容体はまだ報告されていないが、著者らはp75が神経細胞内にシグナルを伝える因子として働いていることを最近見出した。MAGはニューロトロフィンとは逆のシグナルをp75を介して伝えているようである。

しかし、MAGはつねに神経突起伸展抑制物質として働くわけではない。幼若な後根神経節神経細胞や網膜神経細胞では抑制効果がないことが知られている。この抑制効果の有無は神経細胞内のcAMP濃度に依存しており、幼若神経と成熟神経の反応性の違いを反映している。

下流のシグナルがわかっていないほかの突起伸展抑制物質についても発生期の軸索誘導受容体が共通の細胞内シグナルを操っていることを考慮すれば、すくなくとも複数存在する再生阻害物質の作用はRhoによって引き起こされている可能性があり、これらのメカニズムの解明が当面の興味深い課題である。

## 神経軸索再生をめざして

再生阻害作用の中和に関しては、さきあげた IN-1、PROGO(<http://www.migragen.de>)などの複数の薬剤が候補にあがっている。

また、活性化マクロファージが脊髄損傷後の神経症状を改善することが明らかとなり、これを用いた治療がイスラエルではじまっている。

しかし、軸索伸展を促すだけで、あらゆる中枢神経障害が機能的に再生するとは予測しにくい。発生の段階で軸索はきわめて繊細な制御を受けながら進むべき道をたどっていることを考えれば、問題はそれほど簡単ではないであろう。

たとえば、Rho の活性を強制的に阻害することで神経細胞は突起を伸展させることができるが、この場合、すくなくとも *in vitro* では突起は抑制を失ってさまざまな方向に自由に伸びていく。したがって、解決すべき問題として大人の神経軸索誘導のメカニズムを明らかにし、進むべき道をたどるための治療法の開発があげられる。

軸索の先端には成長円錐があり、これが周囲の物質の濃度勾配を感知して誘引されたり反発したりしながら行き先を決めている。

成長円錐のなかで受容体よりのシグナル伝達が局所的に生じ、円錐が非対称的に形を変えることで、方向が決定されているのであろうか。

この詳細なメカニズムに関してはまだ明らかではないが、ひとつの細胞のなかで起こっている局所的な現象を追う FRET などの手法が開発されており、近い将来には解答が得られるものと期待される。

いずれは細胞局所のシグナルを制御することで軸索の伸展を操作し、最終的に適切な回路を形成するという目標を達成できるかもしれない。

## 再 生：オデュッセウスの神話とのアナロジー

ワイズ・ヤング (Wise Young M.D. Ph.D.)

脊髄損傷は電気コードや電話線を切断することと同様であると言われる。しかし、電気コードへの比喩はスケールとしても、意味内容としても適切ではない。脊髄は動力を供給するわけではないからである。

その点、電話線への比喩は的を射ている。脊髄が送り手と受け手の（運動神経と感覚神経からなる）双方向コミュニケーションのシステムであるということ適切に描いているからである。また、電話線はシステムの複雑性のニュアンスも伝えることができる。例えば、人間の脊髄の情報伝達量は、ニューヨーク・ボストン間の通信量に相当する。人間の脊髄には約 2000 万の軸索突起が確認できる。

電話線への比喩は機能を回復するのに何が重要かという点になると、うまく説明できなくなる。電話線の場合には、切断された線の端と端をつなぐだけでよい。脊髄はこの決定的な点で異なっている。脊髄の中で信号をやりとりする軸索や神経線維はひとつのニューロンが伸びたものだからである。軸索はニューロンの細胞本体から養分や信号を受け取らなくてはならない。

軸索が損傷を受けると、その軸索のうち損傷部位から末梢にある（離れている）部分は死んでしまう。損傷部位から細胞本体の近くにある部分も死んでしまうが、ニューロン自身は通常生き残っている。したがって、切断する前の目的ニューロンに再接続するために、生き残ったニューロンは損傷部位から軸索を長く再成長させなくてはならない。その作業の道のりが再生のすべてである。

オデュッセウスの有名な神話は、いくつかの点で再生についてのより適切なアナロジーである。知っての通り、オデュッセウスは家からずっと離れたところに置き去りにされた。彼は過酷な旅行条件と敵に悩まされる。それは無風の海であったり、キュクロプスであったりする。同様に、損傷した軸索は自らの場所から遠く離れて、荒涼とした組織帯や、損傷部位に生息するマクロファージ群を無事に通過しなくてはならない。

オデュッセウスは、サイレーンの誘惑に打ち勝つために自らをマストに縛り付け、キルケーの島から離脱した。やっとのことで彼が家に帰ったときには、彼が愛してやまないペネロペーには多くの求婚者がいたのである。

損傷部位を通過してしまうと、今度は、軸索は美しくみずみずしいニューロンたちの誘惑を拒みつづけなければならない。軸索は1日に1mm以下という非常にゆっくりとした速度で成長し、道のりは1mを超えることもあるくらい長いので、旅路は数年を要することもある。しかし軸索は、他のニューロンからの若い軸索が目的地についてしまう前に目的地への道を見つけなくてはならない。

## < 出 発 >

軸索が損傷する時には、損傷部位からの短い距離を残して死んでしまう。細胞本体タンパク質や他の原料を軸索に向かって短時間送りつづける。これらの原料はたびたび軸索の終点に集まり、球状の末端を形成する。これらの末端は細胞の廃品によって満たされて、脊髄の中に何年もの間とどまることができる。しかし、軸索は球の上のさらに枝を発芽させることができ、これらの枝や芽は損傷部位へいくらか伸びることができる。

現在のところ、軸索を成長し始めさせる信号についてはあまりよく分かっていない。これらの信号が激しく損傷した脊髄に存在していることは確かである。なぜなら、損傷を受けた後の数日や数週間の間、軸索が生えて成長しているからである。

激しく損傷した脊髄の中に高いレベルの炎症性のサイトカインやあらゆる種類の成長要素が含まれていることが現在のところ多くの研究によって明らかになっている。私をもっとも気にかけているのは、慢性的に損傷した脊髄である。そのため、激しい損傷を受けた脊髄から出され、慢性的な損傷を受けた脊髄からは出されていない、タンパク質や要素が何であるのかをつきとめる体系的な研究を我々は始めたところである。

損傷を受けた多くの軸索の先端に形成される芽が出ない球について何かを調べるべきだろうか。これはそんなに重要な問題ではないかもしれない。なぜなら、軸索の多くが損傷部位の上から発芽し、その芽は損傷部位に向かって、そして損傷部位を超えてもいくらかの距離を成長することができるのを我々は知っているからである。

成長要素や、IN-1、サイトカイン、そしてその他の要素が、そのような発芽が生じるのを刺激する役割を担っていることが証明されている。組織の修復や成長を刺激するこれらの要素の多くは、活性化したマクロファージや好中球やリンパ球を含む、脊髄を蝕む炎症性の細胞から発生している。

### < 損傷部位を通過する >

損傷部位を通過することは困難を伴う。もし損傷によって損傷部位のほとんど、あるいはすべての細胞が死んでしまったら、組織は空洞化し、嚢種を形成するだろう。このような嚢種は多くの脊髄の中に、小さな嚢種の集合体や、ひとつの大きな嚢種の形で発生する。脳脊髄液がこの嚢種を満たし、それは時間とともに大きくなっていくだろう。嚢種はしばしば脳室上皮細胞と呼ばれる細胞に内張りされて、星状膠細胞や神経膠癭痕の濃い茂みがあるかもしれない。軸索は損傷部位の細胞や嚢種の迷路に侵入しなくてはならない。細胞の多く、例えば星状膠細胞、は軸索の成長を抑制する物質を分泌しているかもしれない。

科学者はこれらの問題をいくつかの点で回避しようとした。発生段階の細胞や、嗅覚の包状になる神経膠細胞、生物原料をも脊髄に移植することで空白のいくらかを埋めることができる。多くの研究所が、損傷部位の端で増殖する星状膠癭痕や、それらが分泌する細胞外基質分子を精力的に研究し始めた。しかし、問題は成長への物質的または化学的障害よりも複雑であるかもしれない。もし損傷部位に移植された細胞によって分泌される物質が、周りの組織の分泌物よりも親和的であるとしたら、軸索はただ単に損傷部位に留まり、先に進まないかもしれない。

親和的ないし反発的指導分子の問題を自然界がどのように解決するかを発達神経生物学は解き明かし始めている。例えば、錐体路は我々の脳から脊髄へと発達した。すべての哺乳動物において、皮質脊髄軸索の大部分は脳幹へと進み、中心軸と交差し、脊髄へと長く伸びていく路を形成する。軸索が中心軸と交差する部分は特に興味深いところである。なぜなら、これは、組織の中に勾配を作るために特定の細胞群から出されるか、分泌された3つまたは4つの接着性分子の結合を伴っているからである。この場合、軸索がどの場所にもくっつかないようにするために、親和的細胞接着性分子に対して受容器を解除することで解決を図る。

### < 家路を旅する >

損傷部位を通過すると、軸索は細胞に満たされた組織を長い間旅することになる。これらの細胞には軸索の成長を抑制する分子を分泌するものもあれば、軸索と親和的な分子を分泌するものもある。もし軸索が、成熟した有髄軸索と接触してしまうと、接触した軸索は成長を停止してしまう。軸索がその道のりにある多くのニューロンのどれかのところで成長を停止してしまうと、もうそこから離れることはないだろう。最終的には、距離の長さが問題になってくる。頸部の脊髄が損傷した場合には、軸索はもとのところに戻るのに1 m近くも成長を続けなくてはならない。胸部の脊髄が損傷した場合でさえ、成長を続ける軸索にまちがいなく合図を送るたくさんのニューロンが存在している。

自然界はこの問題に対して面白い解決策を提示する。成長している間に、軸索は「ハイウェイ」モードとでも呼ぶべきものに入って行く。軸索はハイウェイに乗り、足をアクセルにかけ、できるだけ速く進み、道沿いにある道路標識や停止信号をすべて無視してしまう。目的地をすぎて成長した後で、軸索は道沿いにある目的地へ枝を伸ばすのである。

例えば、錐体路の軸索のほとんどは、様々なセグメントレベルのニューロンに接続する複数の枝を持っている。同様に、脊柱の軸索も、脊髄の上部や下部のニューロンを神経支配する多くの枝を持っている。一般的に、成長中の再接続の戦略はできるだけ多く作り、動かないものは切り捨てていくことにある。

軸索は、成長中に、細胞接着性分子である L1 を分泌する。神経栄養剤は軸索の L1 の分泌を刺激する。実際、ねずみの形をした L1 は、NILE や神経成長分子に誘発された高分子タンパク質として描かれる。L1 は興味深い分子で、受容器であるだけでなく、他の L1 受容器をも刺激する。したがって、軸索が L1 を分泌している時は、成長中の軸索は互いに束になって成長するのが好む。このプロセスは繊維束形成と呼ばれている。抗体が L1 に対して適用されるときには、軸索は繊維束分離をする傾向がある。軸索が束になってそれぞれよく成長している時は、道のりにあるニューロンのサイレーンの誘惑を無視する傾向があるというのが、興味深い可能性のひとつである。

### <家を見つける>

オデュッセウスはどのように自分の家を見つけたのだろうか。神話の中では、オデュッセウスはもちろん家も妻のペネロペーも覚えている。実際、軸索が自分のもといった家の記憶を持っているかどうかは、我々にはまったく分からない。軸索が利用できるものを単に占有し、元の接続が行なってきたことをする新しい接続を作るために脳が変わらなくてはならないこともまったく可能である。軸索が正しいニューロンに出会うまで、単に探索を続け、多くの異なったニューロンを占有することもまた可能である。正しいニューロンは、その時接続を維持する脳によって使われるものと定義される。結局、軸索が元の家を見つける必要はないかもしれない。

再接続はいったん作られると、その適切な接続を維持するニューロンの活動によって大いに援助される。再生のこの側面はあまり真剣に考慮されてこなかった。長く維持される接続が存在しているのに、与えられた手足を使わないことが、手足をまったく動かないものにしてしまうことを示す確かなデータがある。もし本当なら、集中的なりハビリや、麻痺した手足の強制的な使用が、軸索の再生によって生じたどんな接続をも強化し、維持するのに必要であることを示している。接続を強化し維持するためにどんな活

動をするべきか。ある活動を強調しすぎることが、他の接続を失わせる結果にならないだろうか。

出発から数日以内に、オデュッセウスの家は求婚者にひきつがれた。同様に、損傷した部位のローカルな軸索は、損傷した脊髄の中で空白になったシナプス部位を埋めるために、発芽する。脊髄が損傷を受けた後に、ローカルな軸索は接続を奪われた損傷部位よりも下のニューロンを得ることができる。しかしながら、ローカルな軸索は接続が切断されたニューロンを見つけることはほとんどない。この分野で独創的な仕事をした神経科学者のマイケル・ゴールドバーガーは電子顕微鏡を使って、片側切断や背根切断によって神経切断された脊髄の中のシナプス結合の数を数えた。驚いたことに、空白のニューロンはほとんど見られなかった。数時間ないし数日以内に空白化した部位は埋められたのである。

### <家を再建する>

もしオデュッセウスの家が壊されたなら。脊髄への損傷は、筋肉をコントロールするニューロンを損傷するかもしれない。これは、もちろん、ポリオ、筋萎縮性側索硬化症、筋ジストロフィー、および、その他の運動ニューロン欠損によっても起こる。力技の解決法はオデュッセウスに新しい家を建てることである。例えば、失われたニューロンを交換するために、神経幹細胞を移植して、この細胞をうまく扱って運動ニューロンにして、さらに軸索を末梢神経や適切な筋肉の中へと成長させることができる。この仕事は気の遠くなる話なので、ほとんどの科学者は問題の解決法として真剣に考えてはいない。

他の革新的なアプローチがいくつかある。もし運動ニューロン欠損が筋肉の特定の部分に限定されるなら、運動ニューロン軸索を、脊髄の損傷を受けていない他の部位から転換することがひとつのアプローチとして考えられる。例えば、腓腹筋と腓腹四頭筋の運動ニューロンを協働させることによって、筋肉のある部分から他の部分に向けさせることが可能かもしれない。これは実際に動物の膀胱において行なわれている方法である。

別のアプローチは、ピンの中に新しい筋肉とニューロンを成長させ、全体の回路を脊髄に移植することである。または、筋肉にニューロンを移植して、筋肉に刺激を与えさせ、そのニューロンと脊髄を再接続することも可能であろう。最終的には、オデュッセウスの家を再建することは、初めの場所にどのように建てられていたかを理解することから始めないとならない。我々は一度脊髄を成長させ発展させている。軸索の成長とニューロンの移住を方向付けた信号は、おそらく成長した脊髄の中にある程度今も存在している。その信号が何であるかを理解することによって、正しい細胞と接続をもたらす環境を複製することができるようになる。

## < 家に住む >

再生と家に帰ることだけでは十分ではない。オデュッセウスのように、軸索は再び最終的にコミュニティの一部にならなくてはならない。軸索は、調整された動きを生み出すために多くの他の生き残った、もしくは再生された軸索とともに働かなければならない。彼の長い不在の間に、オデュッセウスの家族が変わってしまった。

ペーネロペー、彼のコミュニティ、そして彼の国の全体が変わり、オデュッセウスなしの生活に慣れてしまっていた。再びコミュニティの中で生活することを学び、再び機能を担うことは、多くの仕事と訓練を要するだろう。未永く幸せに生活することは何もせずに与えられるものではない。

多くの再生された軸索は、違う家に帰って、機能を担うよりも痙攣や痛みのもとになるかもしれない。この事態をどうやって防ぎ、転換することができるか。軸索が家にたどり着き始め、適切な接続を促進維持し、好ましくない接続を減退除去するリハビリ活動を始めるかどうか、そしてそれはいつなのかを我々は認知できる必要がある。

現在のところ、我々には、痙攣と痛みを効果的に評価し扱うことができる脊髄の十分な理解も、道具もない。

再生後の機能回復のためのリハビリの重要性は、脊髄損傷研究においては真剣に主張されてこなかった。例えば、再生療法が行なわれた後のラットを運動させるようにしている研究所はほとんどない。

ほとんどの科学者は、再生によって自然に機能を回復すると想定していた。そしてどんな種類や方法のリハビリが行なわれるべきであろうか？リハビリはどのくらい早期に、どのくらいの期間行なわれるべきであろうか？その答えは機能回復の成功に不可欠である。

(1999年12月17日投稿 Wise Wire / Spine Wire のHPより)

(池田和弘 訳)

## 脊髄損傷に関する組織の歴史の概略 (1975 - 1996)

ワイス・ヤング

下記は近年 20 年間の脊髄損傷の研究に関与した科学・臨床・民間それぞれの分野における組織の歴史の概略である。この 10 年間、あらゆる領域に変化がおとずれた。1975 年に脊髄損傷を治療可能だと公言する研究者がいたとすれば、彼は国際的な会合において嘲笑をうけるか、または冷たい視線を浴びたであろう。

当時、科学的であれ、臨床であれ、民間であれ、ほとんどの組織は脊髄損傷に対する治療はおろか、効果的な治療法についても議論しようとしなかった。1995 年には、多くの科学者や臨床家が、効果的な治療が可能であるばかりでなく、10 年以内に、確立する事が出来るのではないかと思っている。

### 科学組織

The Society for Neuroscience は、神経科学研究者の多くが属する主要な組織である。1980 年、Society for Neuroscience は、SCI (脊髄損傷) に関する研究をひとつの領域とみなしておらず、"他方面にわたる"または"体性感覚システム"の領域に分類していた。SCI 研究者は公開討論会をする場さえもたず、また、機関紙もなかった。

1981 年、Society for Neuroscience が始まる前の週末に私的に 10 名程度の SCI 研究者が集まったが、それがいずれ、Neurotrauma Society として、1988 年にスタートすることになったのである。今日、Neuro-trauma Society は脊椎・頭部外傷の先鋭研究者の多くを含む、約 500 人のメンバーを有している。また、機関紙 (the Journal of Neurotrauma) を発行するとともに、毎年一回の会合も今年は 15 回目を迎え、サンディエゴにある神経科学協会にて 400 名以上の参加者を見こんでいる。

1991 年、日本の福島において、最初の国際神経損傷シンポジウムが開催された (神経損傷の研究を日本とアジアに紹介した)。その後、会合はグラスゴーで 1993 年に、トロントで 1995 年に開かれており、1997 年の会合にはソウルが候補地として挙げられている。今年 (1998 年) 年 2 回会合を開催する INTS (International Neurotrauma Society) が結成され、トロントでの INTS の会合には世界中から 800 人が参加した。これらの組織が出来る以前には、SCI 研究者と、頭部外傷を研究する科学者はお互いの領域について、ほとんど無知であったし、話し合おうとしなかった。しかしこれらの組織が、彼らを結び付け、研究室をこえての共同研究がさかんに行われはじめたのである。このようにして、ずいぶん発展の途をたどってきたのである。

## 臨床組織

脊髄損傷の専門家たちもまた、結びつき始めた。世界で最初の脊髄損傷専門組織は、1960年代にイングランドで始まり、年1回定例会を開催する IMSOP (International Medical Society of Paraplegia) であろう。アメリカ合衆国では1980年代初めに、理学療法士や整形外科医が集まり、ASIA (American Spinal Injury Association) が組織された。

また、ほぼ同時に、棘手術に関する会合を年1回行っている国立の神経外科組織2つに属する神経外科医より構成される AANS・CNS 共同の外傷領域が現われた。CSRS (Cervical Spine Research Society) は、リハビリテーション、泌尿器科学や他の専門分野に重きをおいている。今や Japan Paraplegia Society や Korean Neurotrauma Society などのように、このような組織はたくさんの国にみられる。

1979年、脊髄の観察や保護に興味をもつ臨床家を対象に the International Spinal Monitoring Society が組織され、年二回会合を持っている(最近ニューヨークで開かれた)。

## 初期民間組織

1980年、私は PVA (Paralyzed Veterans of America) と SCS (Spinal Cord Society), the Help Them Walk Again Foundation により開催されたアクティビティに参加したことがある。

PVA は主に退役軍人の権利や、会合、そして陳情に関わっていた。SCS は当時ミネアポリスの若い一般群衆より構成されており、Dr.Chuck Carson が作った組織を基礎としていた。そして、脊髄損傷の研究に資金を援助し始めた。PCR はワシントン DC にあるグループで、研究資金を援助しようとする、脊髄損傷者により結成されている。The Help Them Walk Again はラスベガスに本拠地を置く、患者擁護グループであり、1979年には、私自身も参加した、この頃にしては最も盛大ともいえる科学大会を開催した。

\* [ by D.W. ] [ SCS は治療に目的をさだめた脊髄損傷研究の分野で進歩の litany を生み出した。創業者である Dr.Charles Carson はアメリカ合衆国のレーガン大統領による大統領教書のなかで、合衆国の影の英雄として 脊髄損傷治療のために自らすすんで、計り知れない時間をささげたと英雄として言及された(1週間に80時間以上を越えることもしばしばであった)。SCS はたくさんの重要な研究プロジェクトに資金を援助してきた。その中で最も注目に値するものは、60分経つとすぐに、繰り返して特

徴付けられる歩行動作をコンピューター処理することである。また、SCS は月刊で、脊髄損傷治療に関する独自の回報を出している。最後に、SCS は尽力を惜しまない人々が集まった、一般大衆による組織である。詳しい情報は

〔218 739 5252 まで電話して下さい〕

最も古い脊髄損傷基金の一つは脊髄損傷者の夫を持つ Trink Gardner により創設された。1970 年代に脊髄損傷研究に関する Bermuda Conferences に資金を提供し、Walkman Award に寄付をした。この Walkman Award は 1972 年以来 1 年に二回与えられるもので、最も長く続いており、かつ脊髄損傷に関係する研究に対して与えられる、神経科学の中でも最も威信のある賞である。他の国では、イングランドで、1980 年初頭に ISRT (International Spinal research Trust Fund) が創立され、今現在はフランスやスイス、オーストラリアにも活発な支局がある。

### **莫大な数の民間基金**

北アメリカだけで見積もっても、脊髄損傷研究を支援する民間基金は 40 を下ることはない。古くからのグループに、Kent Waldrep Foundation と Steven J. Camhi Fund がある。1980 年代に Marc Buonocanti Foundation と Miami Project がスタートし、SCI 研究専門の世界的本拠地が築かれたのである。1990 年に Miami Project は、ワシントン大学から Bunge 夫妻 (Dick と Mary) をマイアミに呼び寄せた。このようにして、このグループは SCI 研究に関して、先導的な研究室とのひとつとなったのである。

ほとんど全ての州で、地元根ざした基金が設立された。NSCIA (National Spinal Cord Injury Association) が 1980 年代に出来、SCI のケア議論の強力な擁護者となった。1980 年代後半にはニューヨークで Daniel Heumann Fund と Alan T. Brown Foundation が設立され、研究に資金提供をし始めた。

カルフォルニアでは Ameritec Foundation (Tom and Beatrice Hollfelder) が、脊髄損傷研究を対象に、年一回賞を与えるようになった。

カナダやヨーロッパで、いくつかの著名な基金がある。カナダでは CPA (Canadian Paraplegia Association), CSRO (Canadian Spinal Research Organization), Rick Hansen Man-in-Motion Foundation などがそれである。

イングランドでは、ASRT (Australasia Spinal Research Trust) のような支局をいくつかの諸国にもつ ISRT (International Spinal Research Trust) が存在する。同様に、スイスにもいくつかの基金が存在している。

これらのグループを統合しようとする試みのいくつかは失敗に終わった。1987年に、PVAはNCSCIA(National Council for Spinal Cord Injury Association)を構成したが、このグループは決して共に活動しようとはしなかった。また、資金提供に関する言い争いはこのグループを数年役立たないものとしてしまった。

1993年、四肢麻痺であるArthur UllianがNCSCIAの総裁となり、NCSCIAの使命を、脊髄損傷研究の連邦政府基金に関する議会への陳情とした。SCI研究だけに留まるのではなく、むしろ全ての神経学研究を後押しする必要があると認識し、ArthurはNCSCIAの活動に補足して、END(The National Coalition to End Neurological Disorders)を設立した。現場の影や、Dana Allianceのような教育機関と共に研究をしながらENDは議会やホワイトハウスのメンバー大勢と会見を持った。ENDとParalyzed Veterans of AmericaはワシントンDCにおける脊髄損傷研究と神経学研究のもっとも有力な陳情組織である。

### **アメリカ合衆国の麻痺に関する組織**

1981年にPCRグループを本体として、APAが現われた。主にDavid CamhiとKent Waldrepによって支えられ、APAが最初に資金を援助したのはNYU Medical Centerであった。3年間にわたる資金援助によって、ここでの実験は急性の脊髄損傷に対するメチルプレドニソロン治療を導き出した。また、慢性骨髄損傷に対する4AP治療を発展させたDr. Andrew Blightを補充した。そしてNYU Impactor(the now standard rat spinal cord injury)を発展させたDr. John Grunerを支援した。研究の管理者であるAdmiral Dick M.D. Van Ordenと共に、Kent WaldrepはAPAの総裁になった。David CamhiやHank Stifel, Joe/Michelle Aliotoなどに支えられ、APAは一年に5~10の研究資金を与え、またたくさんの科学集会を支持してきた。

1985年に、APAは財政難となり、Henry Stifel Foundation(Hank and Charlotte Stifel)の指導下におかれることとなった。Kent WaldrepはダラスにNPF(National Paralysis Foundation)を組織するためにAPAを去った。AliotosはカリフォルニアにNational Paralysis Projectを組織した。APAは合衆国内外で、たくさんの研究を支援しつづけた。若い研究者たちに3万ドルを援助し、研究に対して6万ドルの賞を設立した。何年にもわたりAPAは150以上の研究者に資金を与え、またこの領域に10名ほどのベテラン研究者(Martin Schwab, Eric Shooter, Carl Cotman, Rusty Gage, Ira Black, and others)を引き込んだ。

APAが研究へ資金援助する時には、同輩による厳しい科学的批評を参考にする。この科学的諮問委員会はこの領域において、もっとも優良である。

## The Alliance and Consortium

1994年、Kent Waldrep は脊髄損傷研究に対して資金援助する資本合同を目的にしてAPAと同盟を結んだ。NPFとAPAはMiami Projectの代理人を含む科学的諮問委員会を併合した。この同盟は科学に資金援助するために共に活動する組織グループを引き合わせる事となった。この資金合同それ自体は、慢性脊髄損傷の新しい治療を発展を目指して合同研究をする7つの主な研究室から構成されている。

Alliance and Consortiumの本部はAPAに置かれている。今のAPA総裁であるMitch Stollerの強い後押し、APAの研究管理者であるSusan Howleyによる立案指導、APAの指導者委員会の強力な指示を受けて、この資本合同は仕事を開始した。これが始まりである。この資本合同の目的は離れた研究室が共に研究をするようになることである。辛抱のある監視委員会が資本合同の活動を観察し、同盟にアドバイスを与えた。

Consortiumの研究室には分子・細胞システムにおいて、トップクラスの研究者が含まれており、彼らの科学技術や責任を考慮して選抜した科学を脊髄損傷治療に適用した。限られたスペースと記憶では、貢献した多くの人々に十分な名声を与えられるとは思わないが、少しでも手がかりになればと思っている。この領域の民間部門サイドについて詳細を述べようとするとすると一冊の本になってしまうだろう。たくさんの影の英雄がいるのだ。

Charles Carson, Sam Maddox,  
Greg Winget, Ron Cohen, Benjamin Reeve,  
Shawn Friedkin, Ray Wickson,  
Larry Johnson, Lisa Hudgins,  
Peter Banyard, Margaret Brown,  
Marilyn Spivak, Bob Yant,  
Mary Ann Liebert, Vivian Smith,  
Cheryl Chanaud, Lesley Hudson,  
Walter Schafer, George Zitnay,  
Vivian Beyda, Tim Hanlin,  
David Mahoney, Gayle Stevenson

他にも、たくさんの人々がこの領域を援助するために義務をこえて、骨を折ってくれた。

Barbara Walters, Katie Couric, Diane Sawyer, Bill Utley,そしてもちろん Christopher Reeve など、何人かの有名人が彼らの時間を割き、心を尽くしてくれた。政府内でも多くの人々が、助言や援助を与え、グループを助けてくれた。Murray Goldstein, Margaret Giannini, David Gray, Doug Walgren らがそれである。本当に大勢の科学者や臨床家たちが、組織のために助言を与え、基金を集めることに、惜しみなく彼らの時間を捧げてくれた。また、私は産業の側面には、言及しないで終わる。

( Spine Wire の HP 1996年1月18日より)

<http://www2.spinewire.com> (訳: 山本 千尋)

## 1999年: 疼痛研究の当り年

ワイズ・ヤング

1999年は、疼痛研究において収穫の多い年であった。以下、ニューロパシー痛とその治療に関する規範的な研究であると考えられる幾つかの論文を取り上げその概要を紹介する。順不同であるが、これらの論文は、痛みに関する研究分野で大きな前進があったことを明示する実践的理論的論点を扱ったものである。

### 脊髄損傷における疼痛発生率

シダール (Sidall) 他のグループによる研究は、脊髄損傷後6カ月に発生したニューロパシー痛に関する最も体系的で系統的な研究の一つである。そこに示されている数字には驚くべきものがある。100人の脊髄損傷者のうち、40%が筋骨格痛を訴え、36%が損傷レベルにおけるニューロパシー痛を、19%が損傷レベル以下におけるニューロパシー痛を訴えている。結論的に言えば、全体の64%が何らかの痛みを抱えており、55%がニューロパシー痛と規定しうる痛みを、そして21%が厳しい痛みを抱えているのである。

また筆者たちは、アロディニアを伴ったニューロパシー痛は不全頸髄損傷に多く見られ、筋骨格痛は胸髄損傷によくみられるとも指摘している。この研究は、長い間推測されてきた、脊髄損傷における痛みの発生率の高さとその厳しさを明確に示すものである。これは、決して脊髄損傷者の少数派に限定される小さな問題ではない。

## ニューロパシー痛におけるニューロトロフィン（神経栄養物質）の役割

ミラン（Millan）は、その論文において、近年における疼痛研究の進歩について検討を行っている。彼は、従来からの炎症メカニズムの考え方に新たに追加された幾つかの疼痛伝達物質の役割を特に取り上げている。それには、陽子（水素イオン）、ATP（アデノシン三リン酸）、サイトカイン、ニューロトロフィン、NO（一酸化窒素）が含まれている。これらは、治療法として痛みの伝達を調整するための新たな目標を提供するものである。

ついで彼は、疼痛研究分野で広く使われるようになりつつある新しい専門用語（例えば“pronociceptive” = 侵害受容に親和的な）を説明し、加えてNMDA受容体の役割を重視する興味深い研究について説明を与えている。すなわち、神経の疼痛刺激に対する閾値の低下と、シナプス後脊髄後角の諸経路および脊髄の疼痛認知センターを含む新たな脊髄疼痛伝達経路とにおけるNMDA受容体の役割である。その上で彼は、ニューロパシー痛の発生亢進におけるニューロトロフィンや他の神経成長因子の役割に焦点を当てている。

この点についての彼の指摘は、われわれにニューロトロフィン治療法の無視してはならない「暗部」（問題点）を気づかせるものである。

## 疼痛遺伝子

バスバウム（Basbaum）は、脊髄の疼痛メカニズムを研究する一流の科学者の一人である。彼はその論文において、彼の研究室が過去10年間に成し遂げた業績を要約している。すなわち、P物質受容体の重要性を明らかにしたこと、動物実験で特異的な疼痛症候群を引き起こす幾つかの遺伝子を発見したこと、である。これらの遺伝子には、動物が痛みとして認知する感覚を強めるプレプロタチキニン（PPK）遺伝子やニューロパシー痛の発生に必要なプロテインキナーゼCガンマ（PKC $\gamma$ ）遺伝子が含まれる。疼痛認知をコントロールする遺伝子の発見は、ニューロパシー痛の遺伝子治療への道を開くかもしれない。

このバスバウムの重要な発見に引き続いて、ポルガー（Polgar）他のグループが、PKC $\gamma$ 遺伝子が発現するニューロンの分布を解明している。これらのニューロンの詳細な分析は、それらが抑制的であるよりも興奮性であること、その大多数はニューロテンシンもしくはソマトスタチンを発現すること、またそのうち5%しかオピオイドミュー受容体をもっていないこと、を示唆している。このことはまた、何故ニューロパシー痛がオピオイド治療法にあまり反応しないのかを説明するものである。それに比べ、ニューロキニン受容体をもつ細胞でPKC $\gamma$ を発現するものは殆どない。

以上のような研究と並行してヴァイリム ( Vilim )、他のグループも別の一連の遺伝子 ( NPPF、NPAF、NPSF ) を解明している。これらは、炎症性疼痛の後に発現が上方調節されるが、ニューロパシー痛ではそのようなことはない。

### 炎症疼痛メカニズム

長い間ニューロパシー痛の展開に炎症が一定の役割を果たしていると考えられてきたが、1999年の研究では、グリア細胞と脊髄におけるサイトカインの発現に焦点が当てられた。

コルバーン ( Colburn )、他の研究グループは末梢神経障害の7種の異なったモデルに対応する脊髄グリア細胞の炎症への反応をそれぞれ比較している。この研究モデルが開発され、今日広く受け入れられたことは、疼痛研究の最も重要な進歩の一つであり、この研究分野のいわばルネッサンスともいえる成果をもたらした。すなわち、さまざまな末梢神経疼痛モデルにおける脊髄グリア細胞の活性化とこれらのモデルにおけるニューロパシー痛発生亢進のための必要十分条件の同定である。

同グループは、別の論文で、ある末梢性炎症疼痛モデルにおいて、疼痛に呼応してグリア細胞が脊髄におけるインターロイキン1-βの発現を変化させる一連の反応関連について記述している。

一方、イグナトフスキー ( Ignatowski )、他の研究グループの以下のような研究成果は決定的な意味を持つものであった。すなわち、TNFα ( 腫瘍壊死因子 ) に対する抗体が末梢神経結紮に伴う疼痛を完全に排除すること、さらに、これとは逆に、この炎症性サイトカインの注入によって脳に変化が生じ、そのことがニューロパシー痛を亢進させかつ疼痛と一致する神経興奮を誘発すること、を明らかにした点である。

これまで多くの科学者たちが、ニューロパシー痛を発症させている動物に産生する炎症性サイトカインがニューロパシー痛に一定の役割を果たしているのではないかと疑ってきたが、この研究は主要なサイトカインの一つが原因物質の役割を果たしていることを初めて確認し、直接論証したのである。

インターロイキン1-β、同IL-6、インターロイキン6は密接に関連しているので、これらの炎症性サイトカインのグループは治療上のターゲットになると考えられる。これらは従来適切な取り上げ方はされてこなかった。

## 神経伝達物質と疼痛

今日の鎮痛治療法の中心をなすのは、疼痛伝達物質の調節である。例えば、オピオイド治療法、三環系抗うつ剤の投与等。疼痛に関連する神経伝達物質としては、オピオイド、P 物質、グルタミン酸、GABA 等が著名である。しかし近年新しいプレイヤーたちが登場しつつある。ディキンソン (Dickinson) とフリートウッド ウォーカー (Fleetwood-Walker) らは、脊髄における疼痛伝達に二つのペプチド (VIP と PACAP) が重要な役割を果たしているとして述べている。これらは、その機能が不明であったためにこれまで殆ど無視されてきたあまり知られていない神経伝達物質である。

一方、グルタミン酸受容体拮抗剤への関心があらためて再燃している。例えば、フィシャー (Fisher) とハーゲン (Hagen) は、麻酔医が麻酔を行う際よく使ってきた古くから知られているグルタミン酸受容体拮抗剤であるケタミンが、ニューロパシー痛を軽減することについて述べ、多くの臨床文献を論評している。この種の臨床文献は目下増え続けている。またファング (Huang) とシンプソン (Simpson) は、ケタミンが脊髄における c-fos 癌遺伝子の発現を抑制すること、今やラットを使った疼痛研究の主要手段になりつつあること、を明らかにしている。

いずれ、疑いもなく、疼痛モデルにおけるこれらの神経伝達物質に関する研究が膨大な規模で行われるようになるであろう。そして、それを追うように、それらの伝達物質の作動を調整する薬剤が生まれてくるに違いない。

## 物理的治療法

古くから行われている物理的治療法に強い関心を向けた研究が幾つかある。ムングラニ (Munglani) は、痛みに対して目ざましい効果をもつと思われる電磁波刺激の新しい治療法があると指摘している。過去 20 年以上もの間に、さまざまな研究グループから、このあまり理解されていない方法が他の治療法では手に負えない患者の痛みをコントロールするという報告が行われてきている。この治療法が有効か否かの正式で厳密な判断はまだないが、ある信頼できる科学者が一流専門誌上で、この治療法の研究をさらに進めるべきであると主張している。これは侵襲的ではなく実用的な方法である。

ラフィ (Laffey) 他の研究グループは、脊髄刺激が横断性脊髄炎に伴う痛みを軽減する、と報告している。これは、脊髄刺激治療法をより多く試してみる必要性を示唆する多くの報告の一つである。シーマン (Seaman) とクリーブランド (Cleveland) の論文によれば、脊髄に何らかの刺激を与える臨床治療の対象の大半は脊椎 ( 髄 ) 疼痛症候群である。

## 痛みはうつ病のせいではない

幾年もの間、ニューロパシー痛は精神医学的状况によるもの、何か現実のものではなく、頭の中で起きた想像された痛みと考えられてきた。痛みをもつ人々はしばしば抑うつ状態に陥るため、痛みにも効く三環系抗うつ剤の優れた効き目は、しばしば誤ってうつ病の予防の結果とされる。

一つの答えの出ない問題として、ニューロパシー痛をもつ動物はうつ病も患うかどうかという問題がある。ニューロパシー痛をもつ動物は動きが鈍くなる傾向があるため、その判定は困難である。コンティネン (Kontinen)、他のグループは最近の研究でこの問題を取り上げ、ニューロパシー痛をもったラットの不安と抑うつを評価分析する作業を行った。この研究によると、ニューロパシー痛をもったラットは何ら判断しうる抑うつや不安を示さなかったばかりでなく、抑うつや不安があるという判断基準の下でそのラットがニューロパシー痛の徴候を示すかどうかを明らかにすることもできなかった。

## 要約すると

科学者や臨床医たちの痛みの問題に対する姿勢に大きな転換が生じてきた。ニューロパシー痛は、以前考えられていたよりもはるかに一般的であることが今日では明らかになってきている。脊髄損傷だけでも大多数の人が深刻な痛みを苦しんでいる。これは重大な求心路遮断を引き起こす他の神経傷害にも起こりうる。多発性硬化症、末梢神経損傷、四肢切断、卒中、横断性脊髄炎もそれに含まれる。科学者たちは、ニューロパシー痛のメカニズムの理解において大きな前進を成し遂げた。

新たな神経伝達物質、疼痛伝達経路、痛みの原因等がほぼ週ベースで発見されつつある。神経栄養因子が痛みの増進の一因となっていることの発見、ニューロパシー痛に介在する遺伝子の同定、痛みの伝達物質である新しいペプチドの発見等によって、痛みを治療するための強力な生物学的基礎が与えられた。今広く認められている動物実験の疼痛モデルがニューロパシー痛のメカニズムと治療法を解明、評価分析する重要な手段となっている。さらになお物理的治療法への関心も高い。これは痛みを調整するさまざまな戦略へのよりオープンな姿勢が必要であることを物語っている。

ニューロパシー痛は、もはや精神状況によるものとは見なされなくなっている。実際に起こっている生物学的現象である。これはまさに本質的な前進である。私は、以上でみてきたような研究の進歩の成果のうちで、多くのものが近い将来臨床治験可能な治療法へと移行していくのは十分期待できる、と考えている。

(ホームページ Wise Wire 掲載 2000年1月7日) (阿部 由紀 訳)

## 脊髄修復における神経幹細胞

マイアミ医科大学マイアミプロジェクト

会報 8 - 2 (2000 年夏号)

Dr. Pantelis Tsoufas

マイアミプロジェクト (The Miami Project to Cure Paralysis, a Center of Excellence at the University of Miami School of Medicine) は、麻痺に関する世界最大、極めて包括的な研究センターで、せきずいの損傷から生じる麻痺の有効な治療方法の確立、究極的には治癒を目的とした研究プロジェクトを推進している。

設立 1985 年。会長 バース・グリーン博士 (Dr. Bath Green 神経外科医)。

科学雑誌または最近の大衆向け雑誌でさえも、開くと必ず幹細胞に関する記事を目にする。この数十年の中で最も有望で最先端科学の一分野が、社会的に強い関心を呼んでいる。組織工学、移植、神経科学の研究者たちは、胎児および成体の神経系細胞の研究をしており、それらは治療の決定打へと繋がる可能性をもっている。

あらゆる科学的な探求でみられるように、この研究分野も急速に変動し、その分野の研究はより初期の情報の上に築かれていく。

すなわち、この流れは、中枢神経系 (CNS) を修復するための細胞置換術への道を開いた研究から始まっている。

この概説は、脊髄損傷により引き起こされる諸問題や研究の新たな段階の突破口となった初期の発見に関連付けながら、今や大きな関心事となったこの研究について説明する試みである。

## 幹細胞とは何か

幹細胞は我々の身体にある全ての細胞の母と呼ばれている。幹細胞の正式な定義は極めて明確なものであるが、その言葉はより広範囲に使われることがよくある。幹細胞は未成熟なもので、新しい幹細胞を形成するために際限なく分割して行くが、一方、その分割がまた、いくつかの分化した細胞タイプに成長するように設計された細胞、プロジェニター (pro-genitors) をも形作る。

一つの重要な特徴は、胚性幹細胞 (ES 細胞) の中には全能性 (totipotent) のものがあることである。それらは、子宮内に着床するものも含む新たな有機体を作り出すのに必要とされる細胞全てを形成することができる。この可能性のため、人間の ES 細胞の使用が、(特に連邦政府出資の研究所での使用に関する規則を決定する政府レベルにおいて) 大きな議論的となっている。

今日研究されている幹細胞のほとんどが、成長の後期に現れる。幹細胞は多能性 (multi-potent) すなわち細胞分裂により、全てではないが多くの種類の細胞を形成することができるのである。多能性細胞は損傷された器官の再生治療に対して大きな可能性を有しており、それらを適用することにより倫理上の反対意見は減少して行くであろう。その可能性を実現するには、まず、分化した部分を適切な細胞タイプへと誘導するのはどんな要素なのかを見つけ出さなければならない。理想的なのは細胞が未熟な状態 (分裂段階) で獲得でき、それがその後適切な成熟をすることである。更に、移植後に、細胞は損傷された神経系へと集積し、安定した機能を果たす状態を維持しなければならない。

多能性神経プロジェニター細胞 (multi-potent neural progenitor cells) はより成長した胚や、成体から取り出すことが出来る。マイアミ・プロジェクトの研究者パンテリス・ツールファス博士 (Pantelis Tsoulfas M.D.) は、ES 細胞ではないが、胚から取り出した幹細胞について研究している。「我々が研究している幹細胞は神経系自体からのものであり、それらは、中枢神経系に特有の細胞を生じる」と同博士は説明している。

全く最近まで、中枢神経系でのこの分化は最終的なものであると考えられていた、と彼は指摘する。細胞の運命を支配するのは、かつて考えられていた程厳密なものではないのかもしれない、ということのを他の研究者達は気付きはじめた。実験室内では神経細胞は他の組織から形成され、中枢神経系の組織は血液系の細胞を含む他の細胞タイプを生じることを示してきている。今までのところ、神経系細胞 (ニューロン、及びそれを支持するグリア細胞のアストロサイト、オリゴデンドロサイト等) の最も生産的な源となるのは胚性の神経組織であることが証明されている。

## 脊髄損傷の修復：幹細胞はどこに適合するか？

脊髄への損傷は、特殊領域に損傷を引き起こす。つまり、損傷による影響ははその原因や度合により変わってくる。機能が失われるのは、細胞がその領域で死ぬこと 脊髄神経上を自由に情報を運ぶ神経繊維が切断されること、の二点が原因である。

頸髄損傷後における腕の特異的筋群の萎縮は、以前それらの筋群をコントロールしていた脊髄神経細胞の死が原因であろう。しかし、脚や膀胱のコントロールを失うことは、損傷部位以下の領域に以前到達していた神経繊維（軸索-axon）に損傷を与えることによるものである。現在の治療戦略は、失われた神経細胞を置き換えるのに幹細胞を用いることである。

しかし、軸索にその損傷部位を越えて再生させるための橋渡しをさせるには、他の戦略が必要となる。軸索が髄鞘（myelin）に正確に機能してもらいたい領域では、髄鞘を作り出すオリゴデンドロサイトへと成熟する幹細胞も役に立つであろう。

「我々の目標は細胞をニューロンやオリゴデンドロサイトになるよう方向づけることである。なぜなら、それらが損傷した脊髄を回復する助けとなるのに最も必要とされる細胞だからである。」「もし、異なる運命に向かうこれらの細胞の成熟をどのようなメカニズムがコントロールしているかを発見すれば、そのとき、移植にとって必要となる多くの細胞を我々は再生することができる」とツールファス博士は説明する。

幹細胞はまた、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症を含む中枢神経疾患に対し、大きな希望となるが、細胞の運命を制御する方法についてほとんど解明されていないために、幹細胞移植はこれらの症状に対して未だに使用されていない。

## 中枢神経系における細胞置換への可能性の実現

1980年代の初め、いくつかの研究機関は、神経細胞となることができる不死化した細胞株（immortalized cell lines）を開発した。胚の中枢神経系組織に操作した癌遺伝子を加え、際限なく細胞分裂が行われるようにしたのである。

これが有益なものであるためには、この株が神経細胞（またはグリア細胞）にならないければならないし、移植後、腫瘍が形成されないよう癌遺伝子が消えていなければならない。

中枢神経系の細胞へと成熟できる能力を示した最初の神経細胞株は、げっ歯類やウズラの胚から発展させたものである。1990年代の半ばに、ソーク・インスティテュート

( the Salk Institute ) にあるフレッド・ゲイジ ( Fred Gage Ph. D. ) 博士の研究室は、成体のげっ歯類と人間からの細胞株を開発した。成長し続けている脳が、新たな神経細胞を形成し続ける成体脳のある領域のみに存在するニューロンへと、これらの細胞株のほとんどが到達できたのである。

そうでない場合には、神経細胞はグリア細胞のみ ( 殆どアストロサイト ) に変わり、そしてこのことが、脳が成熟すると、新たな神経成長を導くのに必要とされるシグナルを脳が失うという確証を強めているように思える。

マイアミプロジェクトで研究していたスコット・フィットモア ( Scott Whittemore Ph.D. ) 博士 ( 現在は Louisville 大学 ) はニューロンへと独自に発育していく細胞株を開発した。すなわち、宿主の環境に依存した細胞株の発育 ( ニューロン vs. グリア ) と異なり、フィットモア博士の RN33B 細胞は常に ( 正常な ) 神経細胞となった。

成体の中枢神経系に移植した後でさえ、これらの神経様の細胞は明らかに正常に成熟した。これは大変重要な原理を例証した前例のない発見であった。つまり、受容性の細胞を与えれば、成体の中枢神経系は神経細胞が適切に成熟するように正確に指令を与える能力を保持するというものである。

フィットモア博士の研究から明らかになったもう一つの原理は損傷された中枢神経系への細胞移植から得られた。損傷された脊髄や神経細胞を殺す薬剤にさらされた脳の領域に RN33B を移植すると、この細胞は同一の神経細胞には成熟しなかった。それらはずかに残存した宿主の神経細胞が存在する限界領域ではたしかに発達していたが、それらを成熟へと導く神経細胞がない領域では発達しなかった。

最近の彼の論述によれば、別の不死化させた神経細胞株は異なった行動をとるという。すなわち調整規則 ( setrules ) がいないことを同博士は強調している。

ハーバード大学のエバン・シュナイダー ( Evan Snyder M.D. ) 博士によって開発されたある細胞株では、軸索を有髄化するオリゴデンドロサイトを形成することが示され、神経が損傷された領域で神経細胞の形成が可能があることさえも示された。

だが、これらの実験上の発見が人間の脊髄損傷に応用される前に、細胞の運命がどのように決定されるのか、また損傷によって生じた生体環境における諸変化等に関して、更に多くのことを学ばなければならない。免疫学上の問題と同様、組織工学的に培養された細胞株で検出された遺伝学上の異常性も、もう一つの問題である。

## 幹細胞に着手する

遺伝子工学技術および腫瘍を形成する可能性のある細胞により引き起こされる染色体異常が、研究者達を幹細胞研究へと向かわせた2つの理由である。

しかし、多能性 (multi-potentiality) には恩恵とジレンマの両面がある。「細胞の運命がどのようなものであり、細胞の成熟する方向性の制御メカニズムを細胞がどのように決めているかを我々は解明するよう努力している。」

「ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへと成熟すべく神経幹細胞に情報を与えているいくつかの成長因子を我々は研究している。」「異なる成長因子が細胞の成熟を方向付け、異なる運命へと導いている。残念ながら、損傷された脊髄が神経幹細胞のほとんどをアストロサイトとなるような環境を創り出しているように思える。」

「他の研究室でも同じような問題に取り組んでいるが、多くの研究室が同時に神経幹細胞に関する研究をすることは無駄だとは思わない。」と前述のツールファス博士は語っている。「細胞の成熟過程を我々はまだ知らない。そのことを発見することにより、細胞の運命を方向付けるための異なった、効果的な方法を創出することが出来るだろう。」

我々全員が、お互いの結果から学ばなければならない。」とも彼は述べている。例えば、人間の脱髄疾患または脊髄損傷の動物モデルの脊髄に移植された細胞(培養内でオリゴデンドロサイトになるべく操作されたもの)が、髄鞘を作ること、また細胞がアストロサイトになるのを妨げる方法にも大きな進展があったこと、が報告されている。

同博士は次のような注意を促している。「今のところ、この技術には大きな制約があると思う。それは、異なる細胞タイプへ成熟するという幹細胞の能力のために、有益な細胞を得るだけでなく、脊髄にとって好ましくない細胞までも得てしまう可能性がある。アストロサイトがニューロン再生を阻害する瘢痕を創り出すと考えられている。これは好ましくない事実である。」

ほとんどの共同研究者達と同じく、同博士も慎重に見ており、次のように締めくくっている。「治療的使用を検討するより前に、研究室段階および移植後の段階の両者における幹細胞の行動を理解するため、より多くの研究が必要であり、この技術は一層の研究努力により前途有望なものになるう。」

(渡邊 誠 訳)