

神経再生

—再生誘導と細胞補充療法—

桜田 一 洋

高齢化社会を迎え有効な根治療法のない痴呆症をはじめとする神経変性疾患の増加は、非常に切実な社会問題となってきた。このような背景のもと、我が国の国際産業競争力強化を目的としたミレニアムプロジェクトでは医療分野においてゲノム解析と再生医療が柱として掲げられ、中枢神経系の再生はプロジェクトの重要なターゲットの一つとなっている。脳の再生医療が現実の治療法として一般化できれば、患者とその家族の QOL (Quality of Life) は劇的に向上するであろう。

Ramon y Cajal (1852-1934) 以来、成体脳ではニューロンの新生はないというドグマが1世紀近く信じられ、脳の再生、修復は不可能であると考えられてきた。ところが、1980年頃からパーキンソン病患者の脳に中絶胎児の脳を移植する細胞補充療法が多数実施され、近年高い有効性が報告されるようになった。¹⁾パーキンソン病は中脳の黒質と呼ばれる場所から線条体に向かって投射するドーパミン作動性ニューロン (dopaminergic neuron) が特異的に変性することで発症する疾患で、さまざまな運動障害を発現する。現在の治療法は、ドーパミン前駆物質である L-DOPA の投与などの対症療法に限定され、長期投与による副作用や無効が観察される。これと比較すると、中絶胎児の脳から取得したドーパミン作動性ニューロンの前駆細胞を移植する治療法では患者によって長期にわたる症状の改善が報告されている。その最大の特徴は移植したドーパミン作動性ニューロンの前駆細胞が脳内で成熟し、標的部位である線条体とシナプスを形成する点にある。²⁾すなわち、Ramon y Cajal のドグマに反して我々の脳には修復力が保存されていることを意味

協和発酵工業(株)東京研究所再生医療 G (主任研究員)

〒194-8533 東京都町田市旭町3-6-6

Tel: 042-725-0619 Fax: 042-726-8330

E-mail: ksakurada@kyowa.co.jp

http://www.kyowa.co.jp

1988年 大阪大学大学院理学研究科修士課程修了, 博士(理学)

現在の興味: 体性幹細胞の生理、再生医療の実現

している。しかし、残念ながら一人の患者を治療するのに約10体の中絶胎児が必要なことから一般的な医療へとは応用されていない。言い換えれば、中脳ドーパミン作動性ニューロンや、その前駆細胞を大量に *in vitro* で調製できれば、多くの患者に再生治療(細胞治療)を施すことが可能となる。最近、京都大学の笹井教授らにより ES 細胞から効率的に中脳ドーパミン作動性ニューロンを誘導する画期的な方法が開発された。³⁾本技術がヒト ES 細胞に応用されれば、近い将来パーキンソン病の細胞補充療法が現実のものとなることが期待される。

一方、成体脳においても、海馬、嗅球、大脳皮質連合野においてニューロンの新生が観察され、また側脳室や海馬に神経幹細胞が存在することが示された。⁴⁾我々の脳では1日に数千の新しいニューロンが脳で生まれていると推定され、海馬でのニューロンの新生は、記憶、学習といった脳の高次機能と関係していることが示唆されている。このような生理的なニューロンの新生に加えて、通常はニューロンの新生が観察されない部位のニューロンに選択的に細胞死を誘導すると、成体脳に存在する神経幹細胞から新しいニューロンが誘導され障害が修復する現象も観察されている。⁵⁾この結果は、細胞移植を行わずに脳に内在する成体神経幹細胞を標的とした再生誘導薬を開発できる可能性を示している。我々は、成体脳の海馬領域より単離、培養した成体神経幹細胞から、ドーパミン作動性ニューロンを効率的に誘導する方法を検討し、核内受容体の一つ Nurr1 を強制発現することで、ドーパミン合成酵素の一つである TH (Tyrosine hydroxylase) 遺伝子が誘導発現することを見いだした。⁶⁾今後、ドーパミン作動性ニューロンの分化を制御するマスター遺伝子を明らかにすることで、パーキンソン病の再生誘導治療へと応用できると考えている。

- 1) Bjorklund, A. and Lindvall, O.: *Nature Neurosci.*, **3**, 537 (2000).
- 2) Piccini, P. *et al.*: *Nature Neurosci.*, **2**, 1137 (1999).
- 3) Kawasaki, H. *et al.*: *Neuron*, **28**, 31 (2000).
- 4) Gage, F. H.: *Science*, **287**, 1433 (2000).
- 5) Magavi, S. S. *et al.*: *Nature*, **405**, 951 (2000).
- 6) Sakurada, K. *et al.*: *Development*, **126**, 4017 (1999).

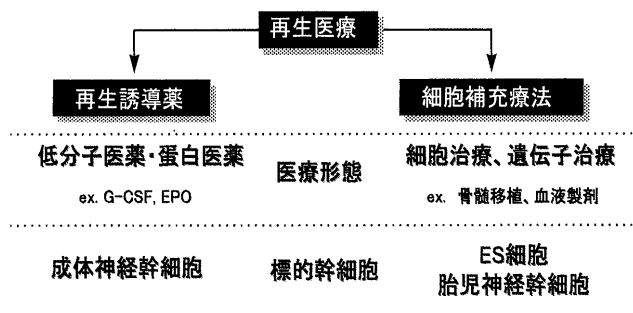


図1. 神経再生を目指した二つの戦略