

# 脳卒中に打ち克つ

脳卒中は数百万人の健康を損ない、会話能力や歩行能力を奪う。  
 将来の患者は、新しい脳細胞の伸長を促す治療法の恩恵に浴するだろうか。  
 Alison Abbottが報告する。

原文：Striking back

Nature Vol.429 (338-339)/27 May 2004; www.naturejpn.com/digest

**脳** 卒中は、無慈悲で、気まぐれで、致命的な疾患である。米国だけで年間約70万人が脳卒中で倒れる。そしてこの20%が3か月以内に命を落とす。約30万人に障害が残り、その多くは、話したり歩いたりする能力や、物を扱う能力を失う。

それでも有病者はほぼ全員、失われた機能の少なくとも一部を時間をかけて取り戻す。卒中時に血栓の形成や血管の破壊によって、脳の一部から酸素が奪われることで喪失した機能は、多くの場合、脳が他の神経回路を引き込むことで再び獲得される。しかし最近では、損傷を受けた脳が、新たなニューロンを伸長できることも明らかになってきた。この知見は、数十年来の生物学の定説に反する。そこで神経学者たちは考えを改めるようになった。

このような自然の機構を強化することができれば、卒中で損なわれた脳が自己修復に向かうのではないかと。

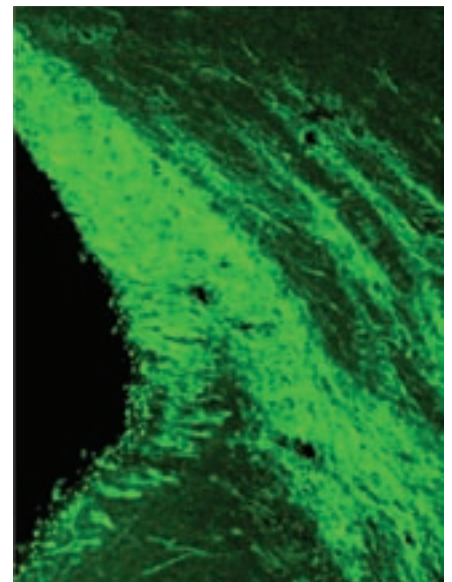
こうした考えが生まれたのは、成体脳で神経幹細胞が見つかったことがきっかけだ<sup>1</sup>。神経幹細胞は分裂して、2つの主なクラスの脳細胞に分化する。ニューロンは神経信号の伝達にかかわり、アストロサイトはニューロンの機能を支える環境を整える。

## 自己修復系の発見

通常、神経幹細胞の増殖は非常に遅く、作られる分化後の細胞の大半はアストロサイトである。だが2001年、脳卒中を原因とするような外傷性脳損傷が、幹細胞に対して新しいニューロンを産生するように働きかけるこ

とが齧歯類で報告された<sup>2</sup>。また、このようなニューロンが損傷部位に移動することも報告されている<sup>3-5</sup>。この機構それだけでは、卒中に起因する広範囲に及ぶ損傷を修復する過程には至らない。しかし、適切に調節を行って刺激を加えることで、修復の効率を高めることはできないだろうか。

ニューロンへの分化能力をもつ幹細胞は、成体脳の主に二つの部位に存在すると考えられている。その一つが脳室下領域(SVZ)である。齧歯類では、この領域は嗅球に新しいニューロンを送り込んで嗅覚を絶え間なく調整している。もう1か所は、学習と記憶にかかわる脳領域である海馬の周辺である。この部位で幹細胞は、少量の新たなニューロンを、特に能動的な学習中に海馬に供給する<sup>6,7</sup>。幹細胞は、脳の他の部位にも散在するが、こうした幹細胞はアストロサイトに分化する傾向がある。



定説に反して、脳内の神経幹細胞が、補充的なニューロンを産生し、これが一部の損傷部位へ移動することが報告されている。

2002年にルンド大学病院(スウェーデン)のOlle Lindvallの研究チームと、ミシガン大学医療センター(アナーバー)のJack Parentのチームは、脳卒中ラットモデルの研究を独立に行った。このモデルは、中大脳動脈における血流を短時間遮断して、脳室下領域近傍の線条体と呼ばれる領域を損傷することで作られた。結果として生じた損傷は、脳室下領域における新しいニューロンの伸長を促した。また伸長後のニューロンは損傷領域へ移動することがわかった<sup>3,4</sup>。

### 反応は不十分

しかし、損なわれた細胞の補充は広範囲にみられるわけではない。例えばLindvallは、卒中発生から数週間後の時点で、破壊された細胞のわずか0.2%しか補充されなかったこと、また新たに作られたニューロンの80%もが死滅したことを報告している<sup>3</sup>。「しかし、自己修復反応の存在は確認された」とLindvallは語る。

ほぼ同じ頃に、当時東京大学にいた中福雅人は、別の脳卒中ラットモデルで得た結果を報告した。中福のチームが、脳に至る全血流を短時間遮断することで海馬を損傷させたところ、新たなニューロンが海馬近傍領域で作られて損傷領域へ移動することがわかった<sup>5</sup>。また心強いことに、幹細胞の増殖を導くEGFとFGF2と呼ばれる2種類の成長因子を脳内に注入すると、新たに作られるニューロンの数が、例えばEGFの場合であれば約10倍増大することも同チームの研究で明らかとなった。

このような新しいニューロンは、既存の神経回路と結合を形成していた。また成長因子を投与した個体では、卒中直後に失われた学習能力が、ある程度回復するようであった。現在はシンシナティ小児病院医療センター(オハイオ州)に所属する中福は、学習能力の回復が、新しいニューロンによって形成された結合の結果であるとは断言できないとしている。しかし最近の研究で、放射線を照射して幹細胞を破壊した後に卒中を誘導したラットでは、学習能力の回復が弱いことが報告されており<sup>6</sup>、ニューロンの結合と学習能力の回復との間に相関関係がある可能性が示唆されている。

以上の結果を追い風として、多くの研究グループが現在、こうした作用の増強に取り組

んでいる。「卒中後に成長因子を注入する時期と期間の両方が重要だ」と中福は示唆している。またParentは、「卒中後に誘導された新しいニューロンが統合されて適切に機能するかどうかを確認したい」と語っている。これは重要な問題である。というのも、てんかん発作後に伸長するニューロンが、脳の神経回路に適切に統合されないと、症状の進行を事実上止められない恐れがあるからだ<sup>7</sup>。

卒中後に作られるニューロンが、少数しか長期間生き延びられない原因が何なのかということは、研究者たちの注目的である。この答えを得るためには、卒中で損なわれた脳を取り巻く環境を深く理解する必要がある。Lindvallは、卒中に伴う炎症が疑わしいと考えている。確かに炎症は、海馬における新しいニューロンの増殖を妨げる<sup>8,9</sup>。

線条体や海馬以外の脳内領域でニューロンの産生を誘導することも重要だ。卒中で損なわれることが多い脳皮質におけるニューロンの補充に成功した例は、現時点でほとんどない。「しかし不成功の原因は、技術的な問題にあるのかもしれない」とLindvallは語っている。「皮質の詳細な検討を可能とする動物モデルの開発を試みている研究グループもある」

バック研究所(カリフォルニア州ノヴァト)のDavid Greenbergは、生物学上の重要な手がかりは、アルツハイマー病やハンチントン病などの神経変性疾患の動物モデルの研究から得られるだろうと考えている。これらの疾患では、細胞死を起こしたニューロンの一部が補充されることが最近報告されている<sup>10,11</sup>。「卒中は急激な脳障害であり、細胞の集団死に伴って、あらゆる問題が一気に現れる」とGreenbergは語っている。「神経変性疾患でみられるニューロンの損傷と補充について、より穏やかな過程を調べることで、関連する生物学的因子の見極めが容易になるはずだ」

### 齧歯類から患者へ

脳の修復に関する研究の多くは、今後とも齧歯類モデルを中心に進められてゆくだろう。しかし研究者たちは、ヒトにおけるニューロンの産生現場も捉えたいと考えている。陽電子放射断層撮影による脳画像解析を利用して、幹細胞の分化と新規ニューロンの移動を追跡可能な細胞マーカーの開発が、複数の研

究室で進められている。このようなマーカーはDNAの構成要素と構造が似ている可能性が高く、分裂時の細胞が遺伝情報を複製する際に一緒に取り込まれると考えられる。

基礎生物学分野の研究の進行と並行して、治療用リード化合物の数も増えている。EGFやFGF2のほかにも多種多様な成長因子を対象に、神経細胞の産生を促す能力の検討が進んでいる。また成長因子の実体は、薬剤としての投与が難しいタンパク質であり、脳内に直接注入する必要があることから、同様の作用をもつ小分子の探索も進められている。

「候補となる化合物はたくさんある」とNeuroNova社(ストックホルム)の標的探索部門を率いるAlex Mercerは語る。現在使用されているいくつかの治療薬が薬剤開発の出発点となるかもしれない。このような薬剤が成長因子と同程度に強力かどうかは不明だが、抗うつ薬<sup>12</sup>、コレステロール低下薬のスタチン<sup>13</sup>、さらにはバイアグラ<sup>14</sup>が、新しいニューロンの伸長を誘導することが報告されている。

基礎生物学と薬剤開発の領域でなすべき仕事の多さをふまえて、脳卒中治療の革命が起きるのはまだまだ先であると慎重な姿勢を崩さない研究者もいる。「悲観しているわけではない」とLindvallは語る。「ただ、基礎研究で得られた結果を臨床現場に持ち込むまでには、とてつもなく長い時間が必要なのだ」 ■

### Alison Abbottはネイチャーのヨーロッパ上級特派員。

1. Gage, F. H. *Science* **287**, 1433–1438 (2000).
2. Jin, K. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98**, 4710–4715 (2001).
3. Arvidsson, A., Collin, T., Kirik, D., Kokaia, Z. & Lindvall, O. *Nature Med.* **8**, 963–970 (2002).
4. Parent, J. M., Vexler, Z. S., Gong, C., Derugin, N. & Ferriero, D. M. *Ann. Neurol.* **52**, 802–813 (2002).
5. Nakatomi, H. *et al. Cell* **110**, 429–441 (2002).
6. Raber, J. *et al. Ann. Neurol.* **55**, 381–389 (2004).
7. Parent, J. M. *Neuroscientist* **9**, 261–272 (2003).
8. Ekdahl, C. T., Claassen, J.-H., Bonde, S., Kokaia, Z. & Lindvall, O. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 13632–13637 (2003).
9. Monje, M. L., Toda, H. & Palmer, T. D. *Science* **302**, 1760–1765 (2003).
10. Curtis, M. A. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 9023–9027 (2003).
11. Jin, K. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 343–347 (2004).
12. Santarelli, L. *et al. Science* **301**, 805–809 (2003).
13. Chen, J. *et al. Ann. Neurol.* **53**, 743–751 (2003).
14. Zhang, R. *et al. Stroke* **33**, 2675–2680 (2002).