

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20791045

研究課題名(和文) 細胞接着因子の操作による慢性期脊髄損傷治療法の開発

研究課題名(英文) Development of the treatment of patients with chronic spinal cord injury using operating the cell attachment factors.

研究代表者

鈴木 秀典 (SUZUKI HIDENORI)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30393432

研究成果の概要(和文)：

慢性期脊髄損傷ラットに対して、脊髄損傷部をコラーゲンフィラメントで置換を行った。また細胞接着因子に作用して、Cell cycle を上げることにより、組織修復を促進する Compound A を添加した。In vitro においては神経系細胞に対する Compound A の分化・誘導作用を認めた。しかし、In vivo では、主に周囲の Fibroblasts に作用することで、瘢痕組織の増性を招き、十分な脊髄機能の再建にはつながらなかった。神経系細胞へ特異的に作用するような遺伝子改変などの工夫が必要と考えている。

研究成果の概要(英文)：

We substituted damaged spinal cord in rats with chronic spinal cord injury for Collagen Filaments (CF). In addition, we impregnated with a Compound A which effected on the cell cycles and stimulated the repairs of tissues. In our vitro study, Compound A acted on the neural cells to promote mature differentiations. However, in vivo study, Compound A effected mainly on the Fibroblasts. So surroundings fibroblasts migrated across to the damaged spinal cord. In results, enough functional recovery were not shown in rats with chronic spinal cord injury. We think that additional ideas were necessary that genetically modified drugs etc effecting on neural cells specificity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：再生医学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科

キーワード：脊髄損傷、コラーゲンフィラメント、細胞接着因子

1. 研究開始当初の背景

重度脊髄損傷患者の機能予後は極めて不良である。患者の精神的な苦しみはもとより、

社会的・経済的損失も甚大である。しかし臨床現場において、十分な機能回復を可能にする治療法は未だにない。

これまで、脊髄損傷ラットに実際に施行した、急性期でのコラーゲンフィラメント(CF)の移植実験での成果を踏まえ、慢性期にて活性の低下した脊髄組織細胞の賦活化と cell migration (細胞遊走) を促進する薬剤 (Compound A) の投与を本 CF 移植と併用すれば、慢性期脊髄損傷治療の新たな開発につながると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒト慢性期脊髄損傷患者への臨床治験を開始する前段階として、十分な脊髄機能の回復と安全性が期待できる新規治療法の効果について、動物実験段階で検証することである。

3. 研究の方法

基礎データの収集として、in vitro にて神経系細胞の培養を行い、濃度調整を行った Compound A を添加した培養液中で培養を行う。神経系細胞の動態を把握し、最適な投与濃度を把握する。

次にこれまでと同様の手法にて、脊髄損傷ラットを作成し、コラーゲンフィラメント移植と並行して腹腔内に留置した浸透圧ポンプに充填された Compound A の持続投与を行った。最終的に組織学的、電気生理学的、行動学的な評価を行った。

4. 研究成果

In vitro での検証では、神経前駆細胞は Compound A の濃度依存性にグリア系細胞への分化・誘導が促進された。また濃度依存性に神経突起の伸長促進を認めた。またグリア系細胞のうち、アストログリアへと分化する傾向を認めた。神経系細胞への毒性などは示さなかった。

Vivo の移植・投与実験結果は、こうした vitro での結果を反映したものとなる予想していたが、結果としては修復をおこなった脊髄部分に対し、旺盛な fibroblasts の進入が周囲組織から生じる結果を Compound A 投与が招く結果となっていた。神経系組織の軸索伸展作用には大きく貢献していたものの、脊髄を横断するような形での瘢痕組織の進入も併せて生じていたため、結果としては不十分な機能回復、組織学的な回復しか得られなかった。今後は、周囲瘢痕の進入防止のために、修復脊髄部の周囲を被覆したり、遺伝子操作による、神経系組織特異的に作用するような薬剤操作が必要となると考えて、現在さらなる研究を推し進めている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Hidenori Suzuki, Toshihiko Taguchi, Yoshihiko Kato, Tsukasa Kanchiku, Takashi Imagama, Takahiro Yara, Atsushi Moriya, Keiichi Muramatsu, Hiroshi Tanaka, Toshikazu Gondo
Transplantation of neurospheres derived from bone marrow stromal cells promotes neurological recovery in rats with spinal cord injury.
Med Mol Morphol. 2011 in press.
査読有り
- ② 鈴木 秀典, 田口 敏彦, 好井 覚
コラーゲンフィラメント補填を用いた脊髄再生
整形外科 Vol. 60 No. 5 pp450 2009.
査読無
- ③ 鈴木 秀典, 田口 敏彦
椎間関節性腰痛 整形・災害外科
vol51 No10 2008 1231-1237 査読無
- ④ 鈴木 秀典, 田口 敏彦
「山口県の先端医療コーナー」
重度脊髄障害に対する最新治療 ～神経再生治療の現状と展望～
山口県医師会報 2008、10 月号
- ⑤ 鈴木 秀典, 田口 敏彦
脊髄損傷 医学と薬学 第 59 巻第一号
2008 年 1 月 45 - 51 査読無

[学会発表] (計 2 1 件)

- ① 鈴木 秀典, 田口 敏彦, 加藤 圭彦, 寒竹 司, 今城靖明, 船場真裕
頸椎後縦靭帯骨化症重症例に対する宮崎式頸椎椎弓形成術の治療成績
第 74 回西日本脊椎研究会 2011. 11. 12
福岡市 大正富山医薬品株式会社福岡支店

- ② **H. Suzuki**, T. Taguchi, H. Tanaka, Y. Kato, T. Kanchiku, K. Muramatsu, T. Gondo, T. Imagama
Transplantation of bone marrow stromal cells combined with neurospheres into injured spinal cord : significant recovery of motor function and electrophysiological evaluation.
ISCOS 2010, New Delhi, Italy,
Oct 29-31, 2010
- ③ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 加藤 圭彦, 寒竹 司, 屋良 貴宏, 今釜 崇, 吉田 祐一郎, 加藤 秀豊, 守屋 淳詞, 好井 覚
脊髄損傷ラットに対するコラーゲンフィラメント補填と神経栄養因子補充療法の検討
第25日本整形外科学会基礎学術集会
2010年10月15日 京都市 国立京都国際会館
- ④ **鈴木 秀典**, 権藤 俊一, 屋良 貴宏, 好井 覚, 田口 敏彦
コラーゲンフィラメント束補填を用いた脊髄軸索再生の試み
第 42 臨床分子形態学会
2010 年 9 月 25 日
三島市 東レ総合研修センター
- ⑤ **H. SUZUKI**, T. TAGUCHI, Y. KATO, T. KANCHIKU, T. YARA, A. MORIYA, S. YOSHII
LONG TRACT RECONSTRUCTION TRANSECTED SPINAL CORD GAP USING ARTIFICIAL COLLAGENFILAMENT SCFFOLD.
National Neurotrauma 2010
Las Vegas, USA, Jun 14-18, 2010.
- ⑥ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 加藤 圭彦, 國司 善彦, 片岡 秀雄, 寒竹 司, 今城 靖明, 富永 俊克,
脊髄損傷運動完全麻痺症例での治療経過の検討
第 73 回西日本脊椎研究会
2010 年 6 月 4 日 福岡市 大正富山医薬品株式会社福岡支店
- ⑦ **H. SUZUKI**, T. TAGUCHI, Y. KATO, T. KANCHIKU, T. YARA, A. MORIYA, S. YOSHII
Long tract reconstruction of transected spinal cord gap using artificial collagen-filament scaffold
第83回日本整形外科学会学術総会
2010年5月29日 東京 東京国際フォーラム
- ⑧ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 加藤 圭彦, 國司 善彦, 片岡秀雄, 寒竹 司, 今城 靖明, 富永 俊克
脊髄損傷運動完全麻痺症例での治療経過の検討
第127回山口県整形外科医会
2010年5月15日 山口県 徳山中央病院
- ⑨ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 加藤 圭彦, 寒竹 司, 今城 靖明, 木村 皇太郎
頸椎後縦靭帯骨化症重症例に対する宮崎式頸椎椎弓形成術の治療成績
第 39 回日本脊椎脊髄病学会
2010 年 4 月 24 日 高知市 高知県立県民文化ホール
- ⑩ **H. Suzuki**, T. Taguchi, Y. Kato, T. Kanchiku, T. Yara, A. Moriya, S. Yoshii.
Long tract reconstruction transected spinal cord gap using artificial collagen-filament scaffold
ISCOS 2009, Firenze, Italy,
Nov 21-24, 2009
- ⑪ **H. SUZUKI**, T. TAGUCHI, Y. KATO, T. KANCHIKU, A. MORIYA, T. GONDO, E. IKEDA, S. YOSHII
Artificial collagen-filaments

scaffold for gap between transected spinal cords

SfN 2009, Chicago, USA,

Nov 17-21, 2009.

- ⑫ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 加藤 圭彦, 片岡 秀雄, 寒竹 司, 屋良 貴宏, 加藤 秀豊, 守屋 淳司, 好井 覚
コラーゲンフィラメントを用いた脊髄再生の試み
～障害脊髄部における局所環境の改善～
第24回日本整形外科基礎学術集会
2009年11月5日 横浜市 パシフィコ横浜
- ⑬ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 屋良 貴宏, 守屋 淳司, 権藤 俊一
脊髄損傷ラットモデルに対する骨髄間葉系由来細胞移植療法の試み
第41回臨床分子形態学会
2009年9月5日 神戸市 神戸国際会議場
- ⑭ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 富永 俊克, 加藤 圭彦, 國司 善彦, 片岡 秀雄, 寒竹 司
脊髄損傷運動完全麻痺症例での治療経過の検討
第82回日本整形外科学会学術総会
2009年5月15日 福岡市 マリンメッセ福岡
- ⑮ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 加藤 圭彦, 片岡 秀雄, 寒竹 司, 屋良 貴宏, 今釜 崇, 吉田 祐一郎, 加藤 秀豊, 守屋 淳司, 好井 覚
コラーゲンフィラメント束補填を用いた脊髄再生
第38回日本脊椎脊髄病学会
2009年4月23日 神戸市 神戸ポートピアホテル
- ⑯ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 加藤 圭彦, 片岡 秀雄, 寒竹 司, 今城 靖明, 今釜 崇

重度痙性麻痺を伴う頸髄損傷患者に対するITB療法の1例

第124回山口県整形外科医会

2009年1月17日

宇部市 宇部全日空ホテル

- ⑰ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 加藤 圭彦, 片岡 秀雄, 守屋 淳司, 好井 覚
生体材料を用いた脊髄再建の試み
第111回中部日本整形外科災害外科学会
2008年10月17日
金沢市 石川県立音楽堂
- ⑱ **鈴木 秀典**, 権藤 俊一, 屋良 貴宏, 好井 覚, 田口 敏彦
コラーゲンフィラメント束補填を用いた脊髄再生の試み
—ラット胸髄切離モデルでの現況について—
第40回臨床分子形態学会 2008年10月3日 福岡市 福岡国際会議場
- ⑲ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 加藤 圭彦, 片岡 秀雄, 寒竹 司, 屋良 貴宏, 今釜 崇, 吉田 祐一郎, 加藤 秀豊, 守屋 淳司, 好井 覚
脊髄損傷ラットに対するコラーゲンフィラメント補填と神経栄養因子補充療法の検討
第27回日本運動器移植・再生医学研究会
2008年9月27日 岐阜市 長良川国際会議場
- ⑳ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 富永 俊克, 加藤 圭彦, 國司 善彦, 関 寿大
脊髄損傷運動完全麻痺症例の長期経過の検討
第81回日本整形外科学会学術総会
2008年5月23日
札幌市 北海道厚生年金会館
- ㉑ **鈴木 秀典**, 田口 敏彦, 富永 俊克,

加藤 圭彦, 國司 善彦, 関 寿大
脊髄損傷運動完全麻痺症例の長期経過の
検討
第 110 回中部日本整形外科災害外科学会
2008 年 4 月 17 日 大津市 大津プリン
スホテル

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

http://ds0.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~y-ortho/03_achi/pg/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 秀典 (SUZUKI HIDENORI)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 30393432

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし