

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：82660

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791677

研究課題名(和文) 脊髄損傷後のニューロン細胞内PTEN/mTORシグナル制御による軸索再生

研究課題名(英文) Strategy for enhancing axonal regeneration after spinal cord injury

研究代表者

金子 慎二郎(KANEKO, Shinjiro)

独立行政法人国立病院機構村山医療センター(臨床研究センター)・整形外科・医長

研究者番号：10327554

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：脊髄損傷後の運動機能の回復が乏しい主要原因として、損傷部に軸索再生を阻害する分子が存在する事が指摘されて来た。我々はその一つであるSemaphorin3Aに着目し、その阻害剤(SI)を完全脊髄切断モデルのラットの損傷部に投与する事で運動麻痺の改善促進効果等が見出されたが、効果は限られていた。その理由の一つとして、再生した軸索が適切にrewiringされていなかった可能性が考えられる。そこでSI投与にtreadmill訓練を併用した。その結果、併用により再生軸索のrewiringの促進と、運動機能改善促進効果が得られ、再生軸索のrewiring促進効果を有する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Rats exhibit extremely limited motor function recovery after total transection of the spinal cord (SCT). We previously reported that a semaphorin3A inhibitor (SI) enhanced axon regeneration and motor function recovery in SCT. However, these effects were limited because most regenerated axons likely do not connect to the right targets. Thus, rebuilding the appropriate connections for regenerated axons may enhance recovery. In this study, we combined SI treatment with treadmill training to determine whether combined treatment would further enhance the "rewiring" of regenerated axons. Although combined treatment did not further improve axon regeneration, hindlimb motor performance was restored, as evidenced by the significant improvement in the execution of plantar steps on a treadmill. This study highlights the importance of combining treatment that promote axon regeneration with specific and appropriate rehabilitation strategies that promote rewiring for the treatment of spinal cord injury.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：脊椎脊髄病学

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷(SCI)後に運動機能などの回復が乏しい主な原因として、中枢神経では損傷後の軸索の再生が極めて乏しいことが挙げられる。その一因として、損傷部に軸索再生を阻害する分子が存在する事が指摘されて来たが、われわれはその一つである Semaphorin3A に着目して研究を行って来た。

2. 研究の目的

脊髄損傷(SCI)後に運動機能などの回復が乏しい主な原因として、中枢神経では損傷後の軸索の再生が極めて乏しいことが挙げられる。その一因として、損傷部に軸索再生を阻害する分子が存在する事が指摘されて来たが、われわれはその一つである Semaphorin3A に着目して研究を行って来た。先行研究でわれわれは、osmotic mini pump を用いて Semaphorin3A 阻害剤(SI)を完全脊髄切断モデルのラットの損傷部に投与することによって運動麻痺の改善促進効果などが得られることを見出した。実際の臨床では、osmotic mini pump を用いて SCI の患者に薬剤を投与することには様々な問題を伴うため、われわれは臨床応用に向けて新規 drug delivery system(DDS)を開発し、本 DDS による SI の薬効に関して検討を行った。また、先行研究で SI の投与効果が限られたものであった理由の一つとして、再生した軸索が適切に rewiring されていなかった可能性が考えられるが、われわれが開発した robotic arm を用いた新規訓練法による treadmill 訓練(RH)を併用することで、運動麻痺の改善などの更なる促進効果が得られるか検討を行った。

3. 研究の方法

新規に開発したシリコンシート状製剤を用いて SI の投与を行った。SI 単独群、併用(SI+RH)群、対照群の 3 群に関して軸索再生

促進効果などに関する評価として組織学的解析を行い、また運動機能の詳細な解析として Rodent Robot 3000 を用いた kinematic study を行った。

4. 研究成果

本 DDS によって、先行研究と同様に SI 投与による 5HT 陽性軸索などの軸索再生促進効果が得られた。併用群では、SI 投与によって得られた軸索再生の更なる促進は認められなかったが、c-Fos に対する染色結果などから、併用群では腰膨大部尾側脊髄回路(CPG)の再構築などが促進されていた可能性が示唆された。kinematic study で併用群では、SI 単独群に比して足関節の extensor などの運動機能の更なる改善促進傾向が認められ、他群で認められなかった(体重を支えた条件下での)plantar step 歩行が可能となっていた。

軸索再生の促進は SCI 後の治療戦略として重要であるが、それと同等に、再生した軸索の rewiring を狙った治療戦略も重要であり、本研究の結果から、損傷後早期の適切なりハビリテーションの併用が再生軸索の rewiring 促進効果を有する可能性が示唆された。

脊髄損傷後、SI 投与とりハビリテーションの併用により再生軸索の rewiring が促進され、運動機能改善促進効果が得られた。

本研究結果より、損傷後早期の適切なりハビリテーションの併用が再生軸索の rewiring 促進効果を有する可能性が示唆された。

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 10 件)

1.Cao K, Watanabe K, Hosogane N, Toyama Y, Yonezawa I, Machida M, Yagi M, Kaneko S, Kawakami N, Tsuji T, Matsumoto M.

Association of Postoperative Shoulder

Balance With Adding-on in Lenke Type II Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 May

20;39(12):E705-12. doi:

10.1097/BRS.0000000000000325. 査読有

2. Zhang L, Kaneko S (equal contribution(ZL and SK)/equal first), Kikuchi K, Sano A, Maeda M, Kishino A, Shibata S, Mukaino M, Toyama Y, Liu M, Kimura T, Okano H, Nakamura M. Rewiring of regenerated axons by combining treadmill training with semaphorin3A inhibition. *Molecular Brain*. 2014 Mar 10;7:14. doi:

10.1186/1756-6606-7-14. 査読有

3. Cao K, Watanabe K, Kawakami N, Tsuji T, Hosogane N, Yonezawa I, Machida M, Yagi M, Kaneko S, Toyama Y, Matsumoto M. Selection of lower instrumented vertebra in treating Lenke type 2A adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Feb 15;39(4):E253-61. doi:

10.1097/BRS.0000000000000126. 査読有

4. Yagi M, Hasegawa J, Nagoshi N, Iizuka S, Kaneko S, Fukuda K, Takemitsu M, Shioda M, Machida M. Does the intraoperative tranexamic acid decrease operative blood loss during posterior spinal fusion for treatment of adolescent idiopathic scoliosis? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Oct 1;37(21):E1336-42. doi:

10.1097/BRS.0b013e318266b6e5. 査読有

5. 金子慎二郎, 朝妻孝仁, 町田正文, 臼井宏: 脊椎・脊髄腫瘍と脊髄圧迫 転移性脊髄腫瘍を中心として, 成人病と生活習慣病, 査読有, 43(4), P.500-P.504, 2013

6. 金子慎二郎, 塩田匡宣, 朝妻孝仁: 胸椎への手術アプローチ 前方進入法, 脊椎脊髄ジャーナル, 査読有, 26(4), P.293-P.303,

2013

7. 金子慎二郎, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 飯塚慎吾, 名越慈人, 三宅敦, 長谷川淳, 臼井宏: 図説 脊椎・脊髄疾患シリーズ 10 脊柱後弯症, IRYO, 査読有, 66(10), P.575-P.584, 2012

8. 金子慎二郎, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 福田健太郎, 八木満, 藤吉兼浩, 飯塚慎吾, 名越慈人, 長谷川淳, 臼井宏: 図説 脊椎・脊髄疾患シリーズ 4 脊髄腫瘍と脊椎腫瘍, IRYO, 査読有, 66(4), P.160-P.166, 2012

9. 金子慎二郎, 塩田匡宣, 臼井宏, 中村雅也, 戸山芳昭, 松本守雄: 【神経内科エマージェンシー 日常診療でどこまで対応できるか】 どのような治療を行うか 実践的アプローチ 脊髄損傷, medicina, 査読有, 49(4), P.676-P.679, 2012

10. 金子慎二郎, 中村雅也, 塩田匡宣, 藤吉兼浩, 千葉一裕, 戸山芳昭, 松本守雄: 【脊椎・脊髄画像診断】 胸椎部疾患 脊髄ヘルニアの画像診断, Orthopaedics, 査読有, 24(11), P.67-P.73, 2011

[学会発表](計 34 件)(筆頭演者のみ)

1. 金子慎二郎, 齊藤正史, 河野仁, 渡邊泰伸, 中道清広, 谷戸祥之, 朝妻孝仁: 成人脊柱変形(後側弯症)に対する矯正固定術前後の全脊柱 alignment の代償性変化に関する検討 非固定椎に於ける矢状面 alignment の変化を中心として. 第 54 回関東整形災害外科学会 (横浜, 2014.3.28-29)

2. 金子慎二郎, 河野仁, 齊藤正史, 谷戸祥之, 朝妻孝仁: 非典型的 atlant-occipital sublaxation(AOS)の 2 例 AOS の新規分類法の提唱. 第 54 回関東整形災害外科学会 (横浜, 2014.3.28-29)

3. 金子慎二郎: 成人脊柱変形に対する手術治療戦略 OLIF の応用も含めて. 第 2 回多摩骨・関節・脊椎懇話会 (招待講演、東京、2014.3.20)

4. 金子慎二郎, 齊藤正史, 河野仁, 渡邊泰伸, 中道清広, 谷戸祥之, 朝妻孝仁: 成人脊柱変形に対する矯正固定術前後の全脊柱 alignment の代償性変化に関する検討 非固定椎に於ける矢状面 alignment の変化を中心として. 第 4 回日本成人脊柱変形学会 (東京、2014.3.2)

5. 金子慎二郎: 成人脊柱変形に対する手術治療戦略. 第 25 回多摩慶應脊椎外科研究会 (招待講演、東京、2014.1.23)

6. 金子慎二郎, 齊藤正史, 河野仁, 渡邊泰伸, 中道清広, 朝妻孝仁: 成人脊柱変形に対する矯正固定術前後の全脊柱アラインメント. 第48回日本脊髄障害医学会(福岡、2013.11.14-15)

7. 金子慎二郎, 齊藤正史, 河野仁, 朝妻孝仁: 成人脊柱変形に対する手術前 simulation としての casting test の有効性に関する検討. 第48回日本脊髄障害医学会(福岡、2013.11.14-15)

8. 金子慎二郎, 河野仁, 齊藤正史, 朝妻孝仁: 非典型的 atlant-occipital sublaxation(AOS)の2例 AOSの新規分類法の提唱. 第48回日本脊髄障害医学会(福岡、2013.11.14-15)

9. 金子慎二郎, 町田正文, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 名越慈人, 三宅敦, 許斐恒彦, 安田明正, 長谷川淳, 朝妻孝仁: 成人脊柱変形に対する術前 simulation としての casting test の有効性に関する検討. 第67回国立病院総合医学会(金沢、2013.11.8-9)

10. 金子慎二郎, 町田正文, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 名越慈人, 三宅敦, 許斐恒彦, 安田明正, 長谷川淳, 朝妻孝仁: atlant-occipital sublaxation(AOS)の1例とAOSの新規分類法の提唱. 第67回国立病院総合医学会(金沢、2013.11.8-9)

11. 金子慎二郎, 河野仁, 齊藤正史, 朝妻孝仁: 非典型的 atlanto-occipital sublaxation(AOS)の2例 AOSの新規分類法の提唱. 第22回日本インストゥルメンテーション学会(高知、2013.10.24-26)

12. 金子慎二郎, 齊藤正史, 河野仁, 朝妻孝仁: 成人脊柱変形に対する手術前 simulation としての casting test の有効性に関する検討. 第47回日本側彎症学会(高知、2013.10.23-24)

13. 金子慎二郎, 齊藤正史, 河野仁, 渡邊泰伸, 中道清広, 朝妻孝仁: 成人脊柱変形に対する矯正固定術前後の全脊柱アラインメントの代償性変化に関する検討 矢状面アラインメントを中心として. 第47回日本側彎症学会(高知、2013.10.23-24)

14. 金子慎二郎, 町田正文, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 三宅敦, 許斐恒彦, 安田明正, 齊藤正史, 朝妻孝仁: 成人脊柱変形に対する手術前 simulation としての casting test の有効性に関する検討. 第20回記念日本脊椎・脊髄神経手術手技学会学術集会(名古屋、2013.9.6-7)

15. 金子慎二郎: 下肢痛を主訴とした半椎を

伴う先天性側弯症の1例. 第29回多摩脊椎・脊髄カンファレンス(東京、2013.6.20)

16. 金子慎二郎, 塩田匡宣, 町田正文, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 飯塚慎吾, 名越慈人, 三宅敦, 長谷川淳, 臼井宏: 近傍椎体に既存(陳旧性)骨折を有する骨粗鬆症性椎体圧潰に対する前方固定術. 第42回日本脊椎脊髄病学会(沖縄、2013.4.25-27)

17. 金子慎二郎, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 飯塚慎吾, 名越慈人, 三宅敦, 長谷川淳, 臼井宏: 成人脊柱変形に対する手術前 simulation としての casting test の有効性に関する検討. 第42回日本脊椎脊髄病学会(沖縄、2013.4.25-27)

18. 金子慎二郎, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 飯塚慎吾, 名越慈人, 三宅敦: 特発性環椎後頭関節亜脱臼の1例. 第53回関東整形災害外科学会(宇都宮、2013.3.28-29)

19. 金子慎二郎, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 飯塚慎吾, 名越慈人, 三宅敦: 成人脊柱変形に対する手術前 casting test の有効性に関する検討. 第53回関東整形災害外科学会(宇都宮、2013.3.28-29)

20. 金子慎二郎, 塩田匡宣, 町田正文, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 飯塚慎吾, 名越慈人, 三宅敦: 近傍椎体に既存(陳旧性)骨折を有する骨粗鬆症性椎体圧潰に対する前方固定術. 第53回関東整形災害外科学会(宇都宮、2013.3.28-29)

21. 金子慎二郎, 町田正文, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 飯塚慎吾, 名越慈人, 三宅敦, 長谷川淳, 塩田匡宣, 朝妻孝仁: 成人脊柱変形に対する手術前 casting test の有効性に関する検討. 第3回日本成人脊柱変形学会(東京、2013.3.3)

22. 金子慎二郎, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 飯塚慎吾, 名越慈人, 三宅敦, 長谷川淳, 臼井宏: Neuron 軸索障害を伴う疾患に於ける軸索保護へ向けた新たな strategy NAD レベルを上昇させることによる軸索保護の疾患モデルへの応用. 第66回国立病院総合医学会(神戸、2012.11.16-17)

23. 金子慎二郎, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 飯塚慎吾, 名越慈人, 三宅敦, 長谷川淳, 臼井宏: 成人脊柱変形に対する手術前 casting test の有効性に関する検討. 第66回国立病院総合医学会(神戸、2012.11.16-17)

24.金子慎二郎,塩田匡宣,町田正文,竹光正和,八木満,藤吉兼浩,飯塚慎吾,名越慈人,三宅敦,長谷川淳,臼井宏:近傍椎体に既存陳旧性骨折を有する骨粗鬆症性椎体圧潰に対する前方固定術.第66回国立病院総合医学会(神戸、2012.11.16-17)

25.金子慎二郎,塩田匡宣,町田正文,竹光正和,八木満,藤吉兼浩,飯塚慎吾,名越慈人,三宅敦,長谷川淳,臼井宏:近傍椎体に陳旧性骨折を有する骨粗鬆症性椎体圧潰に対する前方固定術.第21回日本脊椎インストゥルメンテーション学会(神戸、2012.11.1-2)

26.金子慎二郎,町田正文,竹光正和,八木満,藤吉兼浩,塩田匡宣:成人脊柱変形に対する手術前 casting test の有効性に関する検討.第47回日本脊髄障害医学会(静岡、2012.10.25-26)

27.金子慎二郎,町田正文,竹光正和,八木満,藤吉兼浩,塩田匡宣:近傍椎体に既存骨折を有する骨粗鬆症性椎体圧潰に対する前方固定術.第47回日本脊髄障害医学会(静岡、2012.10.25-26)

28.Shinjiro Kaneko, Masafumi Machida, Masakazu Takemitsu, Kentaro Fukuda, Mitsuru Yagi, Shingo Iizuka, Narihito Nagishi, Atsushi Hasegawa, Masanobu Shioda: Evaluation of Kyphosis Correction and Correction Loss by Anterior Spinal Fusion for Patients of Tubercular Spondylitis.19th International Meeting on Advanced Spine Techniques (Istanbul, 2012.7.18-21)

29.Shinjiro Kaneko, Masanobu Shioda, Masafumi Machida, Masakazu Takemitsu, Kentaro Fukuda, Mitsuru Yagi, Kanehiro Fujiyoshi, Shingo Iizuka, Narihito Nagoshi, Atsushi Hasegawa, Morio Matsumoto: Anterior Spinal Reconstruction Surgery with Iliac Autograft for Osteoporotic Vertebral Collapse for Patients with Adjacent Old Vertebral Fractures. 19th International Meeting on Advanced Spine Techniques (Istanbul, 2012.7.18-21)

30.金子慎二郎,塩田匡宣,町田正文,竹光正和,福田健太郎,八木満,藤吉兼浩,飯塚慎吾,名越慈人,長谷川淳,臼井宏:近傍椎体に既存陳旧性骨折を有する骨粗鬆症性椎体圧潰に対する前方固定術.第41回日本脊椎脊髄病学会(福岡、2012.4.19-21)

31.金子慎二郎,町田正文,塩田匡宣,竹光正和,福田健太郎,藤吉兼浩,飯塚慎吾,名

越慈人,長谷川淳,臼井宏:Neuron 軸索障害を伴う疾患に於ける軸索保護へ向けた新たな strategy NAD レベルを上昇させることによる軸索保護の疾患モデルへの応用.第41回日本脊椎脊髄病学会(福岡、2012.4.19-21)

32.金子慎二郎,塩田匡宣,町田正文,竹光正和,福田健太郎,八木満,藤吉兼浩,飯塚慎吾,名越慈人,五十嵐一峰,臼井宏:近傍椎体に既存陳旧性骨折を有する骨粗鬆症性椎体圧潰に対する前方固定術.第65回国立病院総合医学会(岡山、2011.10.7-8)

33.金子慎二郎,町田正文,塩田匡宣,竹光正和,福田健太郎,八木満,藤吉兼浩,飯塚慎吾,名越慈人,五十嵐一峰,臼井宏:結核性脊椎炎に対する前方揺爬固定術による後弯変形矯正に関する検討.手術高位や移植骨の種類による傾向.第65回国立病院総合医学会(岡山、2011.10.7-8)

34.金子慎二郎,町田正文,塩田匡宣,竹光正和,福田健太郎,八木満,藤吉兼浩,飯塚慎吾,名越慈人,五十嵐一峰,臼井宏:Neuron 軸索障害を伴う疾患に於ける軸索保護へ向けた新たな strategy NAD レベルを上昇させることによる軸索保護の疾患モデルへの応用.第65回国立病院総合医学会(岡山、2011.10.7-8)

〔図書〕(計3件)

1.金子慎二郎,戸山芳昭,Zhigang He,岡野栄之,中村雅也:改訂第3版 脳神経科学イラストレイテッド 分子・細胞から実験技術まで,第4章 神経系の再生 脊髄損傷後の軸索再生制御機構の解明と軸索再生促進へのストラテジー,羊土社,P.162-P.168(2013)

2.金子慎二郎,塩田匡宣,臼井宏,中村雅也,戸谷芳昭,松本守雄:運動器診療 最新ガイドライン,部位別のガイドライン Chiari 奇形の診断・治療指針,総合医学社,P.351-P.353(2012)

3.金子慎二郎,塩田匡宣,臼井宏,中村雅也,戸山芳昭,松本守雄:運動器診療 最新ガイドライン,部位別のガイドライン 脊髄空洞症の診断・治療指針,総合医学社,P.351-P.353(2012)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:

出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金子 慎二郎 (KANEKO Shinjiro)
独立行政法人国立病院機構
村山医療センター（臨床研究センター）・
整形外科・医長
研究者番号：10327554

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：