

## 平成 23 年度美原賞受賞講演要旨

### 「虚血性脳損傷後の神経再生に関する研究」

横浜市立大学大学院医学研究科脳神経外科学  
川原信隆

脳組織が極めて虚血に弱いことは広く知られている。なかでも海馬 CA1 領域、線条体背外側部などは特に脆弱な部位とされ、数分の短時間虚血であっても、神経細胞だけが選択的に細胞死に陥り、記憶力障害、運動障害などが後遺する。これらの神経細胞死を予防する保護療法の開発が進められてきたが、未だに画期的治療法の実現には至っていないのが実情である。一方、1990 年代に哺乳類の成体脳にも神経幹細胞が存在することが報告され、損傷脳において新たに神経細胞を再生・誘導できる可能性が示唆されたことから、虚血性損傷後の機能再建にむけた神経再生研究が世界的な注目を集めることとなった。

哺乳類成体脳において、前脳室下帯から嗅球に至る系および海馬歯状回の 2 カ所で、生理的かつ持続的に神経新生が生じており、これらの部位で初めて神経幹細胞の存在が同定された。一方、これらの 2 部位の限局的存在では、広範に生じうる虚血障害後に神経細胞を再生させることは、極めて困難であろうとも想定されていた。しかし、その後の研究によって、神経幹細胞はより広い領域に存在していること、損傷に応答して障害部位に遊走してゆくこと、また電気生理学的にも成熟して失われた機能の再建に寄与し得ることなどが、様々な実験系で示されてきた。

例えば、海馬 CA1 領域では生理的な神経新生は生じておらず、神経幹細胞も存在しないと考えられていたが、齧歯類を用いた虚血モデルでは虚血後に同部位の神経幹細胞が刺激されて神経を新たに再生することが分かった。特に、神経の増殖を刺激する成長因子を短期間投与することで、失われた神経細胞の 40% が再生されて、機能的にも記憶力が改善することが示された。これらは、生理的状态では休止しているものの、虚血に応じて動員可能な神経幹細胞が広く存在している可能性を示した。また、線条体における細胞死後には、前脳室下帯の神経幹細胞が遊走し、神経再生と機能再建が可能であることも実験的に

示された。特に再生部位に応じて神経分化の方向性が決定され、表現系が変化し得ることも分かってきた。また、神経分化を抑制する因子の研究も進み、それらを制御することで効率性の高い再生を促す治療法の研究も急速に進歩している。

これらの急速に発展してきた神経再生療法の知見を概説し、さらに今後の発展が期待される神経回路網再建療法についても展望を紹介する。哺乳類成体脳における神経再生機構の解明が、将来の臨床的神経再生療法へと発展することを期待したい。