

# Long-distance growth and connectivity of neural stem cells after severe spinal cord injury.

Lu P, Wang Y, Graham L, McHale K, Gao M, Wu D, Brock J, Blesch A, Rosenzweig ES, Havton LA, Zheng B, Conner JM, Marsala M, Tuszynski MH

Cell 150 : 1264-1273, 2012

神経幹細胞は脊髄損傷で失われたニューロンとオリゴデンドロサイトを補填し、軸索再生をはかる細胞ソースとして期待されている。しかし動物モデルを使用した実験では、神経幹細胞のみでの軸索再生と細胞分化誘導は限られ、臨床応用への見通しは立っていない。本研究では、T3レベルの脊髄完全離断モデルラットを作製し、損傷2週間後にラット胎児脊髄由来神経幹細胞と10種類の神経栄養因子のカクテルを含有したフィブリンゲルを離断部位に移植した。そして損傷9週後に組織学的、機能的、電気生理学的評価を行った。

移植幹細胞のおよそ1/4がそれぞれニューロンとオリゴデンドロサイトに分化した。分化したニューロンは、軸索

を頭尾側方向に25 mm伸長した。C7レベルでの電気刺激により、損傷部位を越えたT6レベルで誘発電位を観測した。BBB scale scoreはコントロール群の2点に対し、移植群は7点で、移植群の脊髄再離断にてコントロール群と同レベルに低下した。

癌抑制遺伝子として知られるPTENは、Akt-mTOR経路を抑制する。pten遺伝子の欠損は脳皮質脊髄路(CST)軸索の再生・伸長を促す。本研究でもmTOR阻害剤は軸索伸長を減少させ、軸索再生メカニズムにmTOR経路の関与が示唆された。ミエリン関連軸索阻害物質であるNogo-, MAG-, and OMgp欠損マウスでは軸索再生への影響は少ないが、本研究でもグリア瘢痕やミエリン関連軸索阻害物質の影響は少ないものと思われた。

【コメント】 本研究において移植神経幹細胞をニューロンへ分化誘導し、著明な軸索再生を促したことは特筆すべきことである。しかし、本研究で認めた後肢機能回復は、10種類の強力な神経栄養因子により後肢神経回路が賦活化され、生じた可能性がある。また、CSTとは異なる再生軸索線維が後肢神経回路を賦活化した可能性もある。さらにtrans-synapseでのCST再生を示すには、運動皮質野刺激による後肢筋電図波形の検出が必要である。今後の課題として、再生CSTが移植ニューロンと2次運動ニューロンを介して随意運動に至ったかを明らかにすることが考えられる。(大西論一郎 大阪大学脳神経外科)

# Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial.

Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM

Lancet Neurol 12 : 37-44, 2013

パーキンソン病に対する深部脳刺激療法(DBS)では、一般に視床下核(STN)もしくは淡蒼球内節(GPi)を刺激するが、STNのほうが運動症状改善の効果が高く、薬も減量できるため選択されることが多かった。しかし、最近の両者の効果を比較したrandomized controlled trial(RCT)では、運動症状への効果は同等で、精神症状などの副作用がSTNに多いため、総合的にはGPiのほうがよいという結果が示された。本論文も元々GPiの優位性を予測して計画されたというオランダからのRCTの報告である。

128例のParkinson病患者を術前の投薬量と施設が均等になるようにSTN群(63例)とGPi群(65例)に振り分け、DBS後1年の“functional health”を比較した。その指標としてALDS(Academic Medical Center Linear Disability

Scale)という、ある時間ごとに質問表にある日常的な活動(掃除をする、リンゴの皮がむけるなど)ができるかを患者自身が日記形式で記入するものを用いた。主要評価項目としてweighted-ALDS(ON/OFFの時間を調整し1日全体の点数を算出したもの)とALDSで認知、感情、行動面の障害を示した患者数を比較した。副次評価項目として、UPDRSなどの各種評価スケール、合併症の頻度などを比較した。その結果、主要評価項目では両群に差はなかった。しかしOFF時のALDSはSTN群のほうが有意に改善していた。具体的には、術前のOFF時に何とかシャワーを浴びることができた患者が、術後GPi群では自力で階段を降りられるような状態に改善したのに対し、STN群ではさらにレストランに食事に行けるまでになっていたという。ただ、術後OFF時間が両群とも短縮したため、weighted-ALDSの差には反映されなかった。副次評価では、STN群においてOFF時のUPDRSが、GPi群はON時のdyskinesiaが改善しており、合併症の内容には差がなかった。これらよりGPiの優位性は示されず、DBSの刺激部位としてSTNが推奨されると述べられている。

【コメント】 本RCTの結果はDBSに対する一般的な印象とほぼ合致していると思われる。先のRCTの結果と異なった理由について、本研究では患者がSTN、GPiのどちらの群かを知っている医師が投薬を調整したためと考察されている。DBS後の投薬調整の重要性がわかる一方、先のRCTではblindで投薬が調整されていたということにも驚かされる。さまざまな分野でRCTが報告されているが、エビデンスとしての結果だけでなく、日常診療とどのように異なった条件下での比較かに注意する必要があると再認識させられた。(押野 悟 大阪大学脳神経外科)