



高木 岳彦

21世紀COEプログラムRA →
 JSPS DC(GCOE) →
 国立成育医療研究センター病院 →
 小郡第一総合病院 →
 Christine M. Kleinert Institute for Hand and Microsurgery

1. 拡散テンソル画像を用いた末梢神経損傷後回復過程における再生軸索の可視化 2. 再生に必要なシュワン細胞の選定と栄養因子を加えた人工神経の開発

21世紀COE/グローバルCOEにRAとして参加し、以下の研究成果を得ました。

1. 拡散テンソル画像を用いた末梢神経損傷後回復過程における再生軸索の可視化

MRIは非侵襲的な検査法で中枢神経系の診断において欠くことのできない検査ですが、末梢神経系の診断ではその描出が困難なため、理学所見、電気生理学的所見等による補助診断に頼るところが大きいです。そこで、我々は水分子の拡散係数の最大方向を追跡する拡散テンソル画像を用いて、末梢神経損傷後の回復過程の可視化に成功しました。写真はこの成果の一部ですが、8週齢ラットを安楽死処置後、股関節～大腿部について拡散テンソル画像を撮像しトラクトグラフィーを構築したところ、坐骨神経のみの描出に成功しました。この実験を皮切りにこの撮像法が末梢神経損傷後の組織の微細な変化を反映しうることや生きた個体モデルでも末梢神経回復の描出が可能であることを証明し、新たな画像診断のツールとなる可能性を示しました。(Takagi T et al. Neuroimage 2009)

2. 再生に必要なシュワン細胞の選定と栄養因子を加えた人工神経の開発

交通外傷等により末梢神経を切断された患者にはその欠損部の架橋が必要になります。自家神経移植に遜色ない人工神経は現在開発されていないため、我々は栄養因子の徐放システムを構築して人工神経を作成し、効果器への早期到達という重要な目標を達成すべく実験を行ってきました。しかしながら、機能評価、組織評価ではいずれも自家神経移植にみられるほどの再生はみられませんでした。(Takagi T et al. Plast Reconstr Surg 2012)

この結果より栄養因子のみを用いた人工神経の開発には限界があり、細胞移植の併用は欠かせないと考えました。末梢神経線維においては胎生期を除き未だ幹細胞は同定されていませんが、末梢神経損傷後に成熟シュワン細胞が脱分化を生じ組織修復過程に関与している事実より、成体においても末梢神経損傷後であれば未分化かつ分裂能の高い細胞が回収される可能性があると考えました。このような仮説のもと一定の培養条件下で圧挫損傷した成体マウス坐骨神経を培養したところ、損傷後一定期間の坐骨神経より細胞塊が形成されました。この細胞塊の特性を各種免疫染色やRT-PCRによる評価をしたところ、未分化かつ分裂能の高い細胞集団であることが証明され、さらにニューロンとの共培養実験では、intactな坐骨神経から採取したSchwann細胞より神経突起を伸ばす結果を得ました。成体自家組織由来の末梢神経損傷に対する細胞移植における新たな供給源となりうる可能性を示しました。(Takagi T et al. PloS One 2011)

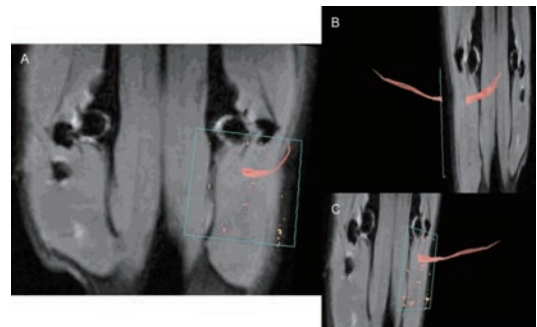


図 ラット股関節～大腿部における拡散テンソルトラクトグラフィー(安楽死処置後) 撮像条件を適切に設定させることで坐骨神経のみを抽出させることができる

代表論文

1. Takagi T, Nakamura M, Yamada M, Hikishima K, Momoshima S, Fujiyoshi K, Shibata S, Okano HJ, Toyama Y, Okano H. Visualization of peripheral nerve degeneration and regeneration: Monitoring with diffusion tensor tractography. Neuroimage 2009;44:884-892.
2. Takagi T, Ishii K, Shibata S, Yasuda A, Sato M, Nagoshi N, Saito H, Okano HJ, Toyama Y, Okano H, Nakamura M. Schwann-spheres derived from injured peripheral nerves in adult mice: Their in vitro characterization and therapeutic potential. PloS One 2011;6:e21497.
3. Takagi T, Kimura Y, Shibata S, Saito H, Ishii K, Okano HJ, Toyama Y, Okano H, Tabata Y, Nakamura M. Sustained bFGF-Release Tubes for Peripheral Nerve Regeneration: Comparison with Autograft. Plast Reconstr Surg 2012;130:866-76.

21世紀COE/グローバルCOEに参加して

末梢神経を1つのキーワードに、イメージング、人工神経、シュワン細胞生物学関連の3つのテーマで研究を進めてきました。改めて振り返り、多くのことを学び、多くの人に支えられた期間であったと思います。大学院卒業後は整形外科医として臨床の現場に戻り、さらに専門分野の手の外科の研鑽を積むため海外留学していますが、世界中からstaff、fellowが集まり切磋琢磨する環境の中、いい治療法、手術法が見つからない疾患をみる機会もありますが、一つの疾患をみていく上での幅は広がった気がします。今後も臨床の現場で多くの患者さんの診療にあたると思いますが、ここで学んだことを是非とも今後に生かしていきたいと思っています。