

平成 27 年 12 月 6 日

<研究課題> 交通事故による脊髄損傷に対するリハビリテーションの効果を増強しうる新たな薬物療法の開発：脊髄損傷動物モデルに対する神経可塑性促進薬 cutamesine（選択的シグマ受容体 1 型作動薬）併用リハビリテーションの後肢麻痺回復促進効果

代表研究者 千葉大学大学院医学研究院整形外科 特任准教授 國府田正雄
共同研究者 千葉大学大学院医学研究院整形外科 助教 古矢 丈雄
千葉県リハビリテーションセンター理学療法科 甲斐 千尋

【まとめ】

脊髄損傷に対する神経可塑性促進薬 cutamesine 併用リハビリテーションの効果を明らかにすることを目的とした。脊髄損傷モデルラットに 2 週間より投薬群には cutamesine 3mg/kg を対照群には同量の生理食塩水を 14 日間皮下投与した。両群の後肢運動機能を BBB score にて評価した。両群間に後肢麻痺回復の有意な差はなかった。今後はリハビリテーションとの併用療法実験を開始予定である。

1. 研究の目的

1-1 背景

脊髄を含む中枢神経系は一度損傷されると再生しないことが知られているため、脊髄損傷に対する現時点での根本治療はない。

しかし近年、脊髄損傷の機能再建のためには必ずしも長索路の軸索再生が必須ではなく、代償性に脊髄内に形成される神経回路が脳からの信号をリレーすることでも麻痺の回復が得られることが明らかにされてきた。すなわち神経可塑性に基づく機能回復である。脊髄損傷に対するリハビリテーションは従来残余機能を有効に使うための訓練とされてきたが、神経可塑性による神経回路再構成を通じて脊髄損傷の麻痺回復そのものを促進しうる「治療」になりうる可能性を秘めている。本研究もこの流れに沿って神経可塑性を促進することで脊髄損傷の麻痺回復を図るものである。

1-2 目的

本研究の目的は、脊髄損傷に対して神経可塑性促進薬 cutamesine（選択的シグマ受容体 1 型作動薬）併用リハビリテーションを施行し、麻痺回復促進効果を明らかにすることである。本研究で脊髄損傷に対するリハビリテーションの効果を cutamesine の併用により増強できれば、有効な治療法がなく麻痺に苦しむ交通事故による脊髄損傷患者さんに対する福音とな

りうる。

2. 研究方法と経過

2-1 Cutamesine 至適投与量決定

Cutamesine の至適投与量決定のため、正常ラットに Cutamesine を 0.3mg/kg/d、1mg/kg/d、3mg/kg/d の濃度でそれぞれ 2 週間皮下投与して、脊髄内の神経可塑性マーカーの一つと言われている Brain derived neurotrophic factor (BDNF) を Western blot analysis で測定した。

2-2 脊髄損傷モデル・治療介入

SD ラット雌 8 週齢を全身麻酔下に第 9 胸椎椎弓切除、IH impactor を用いて 150kdyn の脊髄圧挫損傷を加えた（中等度麻痺）。脊髄損傷後急性期には導尿を行い、また鎮痛薬・抗生剤の投与も行った。投薬は cutamesine 1mg/kg/d 皮下注を 2 週間おこなった。損傷後 2 週に、ラットをランダムに 2 群に分け (n=15/群)、投薬群には cutamesine 3mg/kg/d を 14 日間皮下注射し、対照群には同量の溶媒（生理食塩水）のみを同様に 14 日間皮下投与した。4) 両群の後肢運動機能を BBB score にて経時的に評価した。

2-3 倫理的配慮

実験はすべて千葉大学大学院医学研究院動物実験小委員会の承認のもと、動物愛護に十分配慮して施行した。

3. 研究の成果

3-1 正常ラット脊髄における Cutamesine 投与の効果

正常ラットに Cutamesine を 0.3mg/kg/d、1mg/kg/d、3mg/kg/d の濃度でそれぞれ 2 週間皮下投与して、投与終了時に胸髄および脊髄腰膨大部を摘出、タンパクを抽出して Western blot analysis を施行、BDNF を測定

した。Cutamesine 3mg/kg/d 投与群において胸髄・脊髄腰膨大部ともに有意な BDNF 発現増加を認めた。この結果より以下の実験は cutamesine の投与量は 3mg/kg/d を 14 日間皮下注射とした。

3-2 ラットは脊髄損傷直後両後肢麻痺を呈した。麻痺は 2 週間で徐々に回復した。投薬群と対照群の間に有意な差はなかった。

4. 今後の課題

免荷式トレッドミル歩行トレーニングを併用して、Cutamesine との相加・相乗効果を検討する。免荷式トレッドミルトレーニングに用いるラット吊り下げ式強制歩行器は、(有)シバタシステムサービスに作成依頼し、平成 27

年月末にようやく完成したので、近日中に併用療法の実験を開始する予定である。

また、将来的な臨床応用を考えた際に、cutamesine 投薬の開始時期およびリハビリの介入時期を広く検討することは極めて重要であるため、さらなる検討を予定している。

5. 研究成果の公表方法

来年度開催される National Neurotrauma Society Symposium (米国ケンタッキー州) にて発表予定。その後さらに実験を追加して Peer review のある雑誌 (現時点でのターゲット = J Neurotrauma など) に投稿予定である。

以上