4. 哺乳動物中枢神経伝導路の再生

井上 辰志・栗栖 薫

Regeneration of the Mammalian CNS Pathway

Tatsushi Inoue, Kaoru Kurisu

Department of Neurosurgery, Hiroshima University School of Medicine

Contrary to the current concept of abortive regeneration of mammalian central axons, marked and functionally active regeneration of the mammalian CNS pathway has been found to occur. In addition, the concept seems to be now widely accepted that the axonal environment is non-permissive for regeneration because of inhibitory activity derived from oligodendrocytes and CNS myelin, and that therefore, those procedures that render the environment permissive for regeneration are essential, e.g., graft of peripheral nerves, Schwann cells or olfactory ensheathing cells, and application of antibody for neurite growth inhibitors with or without neurotrophic factor. However, this idea is not true. These procedures led to sparse, dispersed and largely aberrant regeneration. By contrast, in our experiment using a young rat, a very sharp cut of the pyramidal tract at the level of the medulla produced edema-free lesions without subsequent formation of either cysts or scars, and eventuated marked regeneration, very close to normal in the amount, extension, path, formation of a compact bundle, and termination. This manner of marked regeneration was also observed in the cerebellifugal projection, auditory pathway, vestibulospinal tract, and dorsal column axons. Thus, we conclude that whether or not axonal regeneration occurs depends on local condition of lesion rather than the global CNS axonal environment.

Even in adult animals, embryonic brain tissue grafts introduced into the lesion site, which presumably contain axonal guidance cues by excising homotopic embryonal structure, induce marked and functionally active regeneration. The graft contains comprehensive axonal guidance cues, although the detailed mechanism of axonal guidance have yet to be elucidated sufficiently. The best treatment for brain and spinal cord injury is obviously to reconstruct the damaged neural connections. The enormous potential for regrowth and self-organization arouse a great hope for therapeutic breakthroughs in the near future.

Key words: CNS pathways, unrestricted axonal regeneration, guidance cues, axonal environment, pyramidal tract

目 次

1. はじめに
2. 再生の証明の困難さ
3. 再生にとって「良い条件」とは？
4. Guidance cues の実体は何か？
5. おわりに
1. はじめに

脊髄損傷、脳挫傷、脳卒中による対麻痺、片麻痺、意識障害、言語障害などの神経症状は、急性期の回復期を過ぎ、プラトーの状態に達すると以後殆どの場合回復しない。機能回復の神経機構は、損傷を受けた直後と、それ以降では異なっている。直後は非損傷部のシナプス伝達効率に変化するなどの代償機能が発揮され、それ以降（2～3週間）では側枝発芽や軸索再生が重要な機能を担うものと思われる¹⁾。哺乳動物の中枢神経伝導路の再生は近年漸く受け入れられるようになった²⁾が、それまではCajalの観察³⁾に基づいて、永きにわたって再生しないものと広く信じられてきた。実際Cajalの再生を否定する宣告から予想されるように、神経症状の重篤さに比して、機能回復の幅は小さい症例は多い。しかし動物実験で詳細に調べてみると、幼若な動物では、切断が鋭利であれば著明な自然再生が起こることが明らかとなった^{4)~7)}。これは臨床の現場での実感と合致する。例えば小児モヤモヤ病で、広範な左大脳半球の梗塞を来した場合、比較的容易に右片麻痺と言語障害の回復が起こり得る一方で、成人モヤモヤ病のそれは神経症状を後遺する。症状回復のメカニズムは、軸索再生のみではないけれども、幼少であるほど、損傷に対する回復力は大きいのは事実である。しかし、この点を克服し、成人で損傷を受けた中枢神経伝導路を再建し、神経機能を回復することは最も理想的で、徹底した治療であることは自明である。また私達の実験結果はこうした治療戦略の可能性を支持するものである。筆者がかつて所属した京都大学認知行動脳科学講座では、脳神経外科、整形外科、耳鼻咽喉科の研究者が本領域の研究に従事した。本研究は各診療科で難渋する神経疾患病態に対する治療研究に他ならないのである。

最近20年程の間に、中枢神経伝導路は一旦損傷されると再生しないという旧来のドグマを覆し、様々な手法で再生することの確証が挙げられ、中

枢神経系に胎仔中枢組織を移植すれば、移植した組織は宿主の中枢神経系の中で成長し、分化し、宿主の中枢神経組織との間に神経結合を形成することも明らかになった^{8)~10)}。幼若動物を用いて、鋭利な切断を行い、人為的処置を行うことなく自然再生を確認したもの¹¹⁾¹²⁾、再生を誘導するために損傷部に末梢神経を架橋したもの¹³⁾¹⁴⁾、胎仔中枢神経組織を移植したもの¹⁵⁾、遺伝子工学的に作成された神経栄養因子産生細胞を移植したもの¹⁶⁾、軸索の成長を抑制する因子を証明し¹⁷⁾、その抗体を投与したもの¹⁸⁾¹⁹⁾、中枢神経髄鞘を回避する意図で、再生軸索を白質から灰白質に誘導したもの¹³⁾、シュワン細胞を移植したもの²⁰⁾、oligodendrocyte ensheathing cell（シュワン細胞とastrocyte双方の性格を有する）を移植したもの²¹⁾など様々な試みがなされた。しかし、「治療を念頭に置いた伝導路の再建」と呼べるような、線維量と線維伸長を示したものは殆どない。これは、再生実験における証明の困難さと、軸索再生の機構が単純ではないことを意味していると思われる。

2. 再生の証明の困難さ

神経解剖学の巨星Ramón, Cajalが、神経の変性と再生に関して否定的な見解を下し³⁾、これに追従する論文も繰り返し報告され²²⁾²³⁾、彼の見解が、末長くドグマとして定着した。一方、再生したとする論文も数多く出された^{24)~26)}が、承認されるに至らなかったのは、確証に欠けていたからである。確証に欠ける論文が繰り返し報告されることに対して、アメリカのNINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) の特別委員会は再生が起こることに対して極めて否定的な立場から脊髄伝導路の再生の判定基準として以下の5項目を挙げて、それらを満たすことを要求した²⁷⁾。

1. 損傷による神経突起の離断
2. 中枢神経突起による離断部の架橋
3. 再生した神経突起による接合部形成
4. 再生した神経線維による後接合部応答
5. 再生した結合に起因する機能の変化

この判定基準は当然のことを述べているに過ぎないと思われるかもしれない。しかし第2項の証明については、離断部を架橋する線維の起始細胞がもともと離断部を通るような線維を出していたという保証は要求されていないので、健全な神経細

胞の側枝発芽に由来する可能性は排除されておらず、むしろ厳密さに欠ける。一方、第1項は極めて当然な前提であるが、再生したのであれば検索時には架橋されており、離断という所見はないにもかかわらず、この〈ないものの存在〉を証明しなければならないというパラドックスにぶつかる。さらに、伝導路の完全切断も実は意外と難しい。実験の当事者は伝導路を完全に切断したつもりであっても、伝導路がゴムのように著しく変形・変位し、容易に切り残しの現象が起こることが分かっている。切り残しを否定するために、二度切りをすとか、切断部に針金を通すとか、引っ張りによって切断部の空隙を確認すとか、様々な試みがなされるが、そのような手術をすると切断部の条件が悪くなり、通常確かに再生は起こらなくなる。結果的に中枢神経伝導路は再生しないという結論を強化してきた。これは間違っている。科学的な表現ではないが、状況を理解した術者一切り残しなく、一刀のもとに竹を輪切りにするように脳脊髄を切断できる術者一が巧みな切断を行えば、切断部の条件が良く著明な再生が起こる。そうした術者であれば、離断の所見を残すための針金を通すような悪条件の behind を背負っても、確率は低くなるが、再生が起こる⁴⁾。Kawaguchi ら⁴⁾ は仔ネコの小脳遠心投射の再生に関する論文で、軸索切断の際、U字型の針金を加工し、ナイフとして用いたが、これはそのまま脳内に留置して切断範囲のマーキングとしても用いられた。結果は、切断部の条件が良ければ切断された線維は、正常な投射に匹敵する再生を示した。これは再生が起こることの確証であり、哺乳動物の中枢神経伝導路の再生として初めて教科書にも記載された²⁾。1987年のことである。

3. 再生にとって「良い条件」とは？

代表的な下行性脊髄伝導路の1つである錐体路について、私達の切断実験⁷⁾を例にとると、“一刀のもとに竹を輪切りにするように”切断すると、著明な再生が起こり、正常と同じく脊髄下端まで線維が観察される。そうした例を組織学的に検索すると、浮腫や出血が殆どなく、切断面は離解やズレを来さない。一方で浮腫や出血が著しい例では、局所に著しい瘢痕を形成し、線維はそこで止まり、再生しないか、場合によっては切断部を迂回する。迂回した場合、走行経路は異所性で

あり、頸髄 (dorsal column nucleus) まで下行するが、腰・仙髄には及ばない。つまり、部分的で限定的な再生となる。ちなみにこの場合頸髄での終止部位そのものは正常である。錐体路のみならず、幼若ラットでは、後索路²⁸⁾であれ、聴覚路²⁹⁾であれ、前庭脊髄路⁶⁾であれ、切断が鋭利であれば、著明な再生が起こり、それぞれに正常な投射と同じ経路を辿って正しい標的に終止する。再生にとって「良い条件」とは、切断部局所に瘢痕という物理的障壁が形成されず、再生軸索が発生の繰り返しとして元来の経路を忠実に辿ることが出来るときであり、これが満たされたとき、著明な再生が起こるものと考えられる。

従来の再生実験の歴史は、「哺乳動物の中枢神経伝導路は再生しない」というドグマに対峙しながら、いかにして再生にとって「良い条件」を導入し、再生を誘導するかの試みの繰り返しであった。その条件内容は各研究者によって異なるが、真の「良い条件」は実験結果が示している。中枢神経が再生しにくいに対して、末梢神経は良好な再生を示すことが背景となり、末梢神経¹³⁾や、培養したシュワン細胞²⁰⁾を移植すると、中枢神経軸索が、これを足場として伸びてくることが知られている。Aguayo ら¹⁴⁾は脊髄髄節を末梢神経で置換した。確かに宿主脊髄から移植末梢神経に再生線維が豊富に入るが、移植末梢神経から、再度宿主脊髄に入る線維は極めて少数である。また、この背景から、中枢神経ミエリンや oligodendrocyte に由来する軸索進展を抑制する因子が予想され、Schwab ら¹⁷⁾により実際に *in vitro* の実験でこの因子が証明された。*In vivo* の実験では、この因子の抗体の投与により確かに錐体路の再生は誘導されるが、線維は本来の束を形成せず、ばらばらになって、10~20 mm 程度異所性に投射するのみである¹⁸⁾。Cheng ら¹³⁾は、中枢神経ミエリンが軸索の伸長を許容しない組織環境(拒絶的軸索環境)であるとの考えから、成熟ラットの脊髄髄節を切除した後の空隙を、複数の肋間神経を用いて、白質から灰白質へとつないだ。Raisman ら²¹⁾は、Olfactory ensheathing cell (schwann cell と astrocyte 双方の性格を有する)を移植した。いずれの実験も再生が起こることの確証を示すものである。以上の実験では、錐体路はばらばらに異所性の経路をとったり、異質のグ

リア環境を通過するので、先に述べたパラドックスに悩む必要もない。しかし、いずれの実験においても再生した投射は量的に少なく、距離的にも短い限定的な再生である。「良い条件」とは拒絶的軸索環境を許容的にすることで得られるのであろうか？ In vitro の実験で見いだされた、oligodendrocyte や中枢神経ミエリン由来の軸索成長抑制因子が、in vivo で本当に軸索の再生を妨げているのであろうか？おそらくそうではない。その理由は、1つには錐体路線維が髄鞘による反発

を受け、進む領域が限定されていることで、その走行経路が定まるという Schwab の仮説も、髄鞘形成不全マウスの *jimpy* マウスで錐体路の走行は大きく変わらない³⁰⁾ ことにより、否定的とされているからである。またラットの錐体路 (C4 レベル) の髄鞘化は生後10~15日後にはじまり、生後20日目には著しく進行し、その後生後120日までゆっくりと進行し完成する³¹⁾ が、髄鞘が既にかなり形成されている生後20日目以降でも著明な自然再生は起こる⁷⁾ からである。例えば、生後

図1 切断部を乗り越える再生した錐体路

(A) 脳幹の矢状断切片, WGA-HRP により標識された再生した錐体路, 暗視野像 (右下挿入図の枠で囲んだ部分), 左が腹側, 上が吻側, 28日齢ラットで延髄錐体路を切断し術後28日目に検索。矢印は切断部, 矢頭は切断痕を示す。再生線維は切断痕を乗り越え下行する。(B) 同一切片のニッスル染色。切断面に沿ってグリオーシスを認める。表面の再生線維が通過する部分はグリオーシスは弱く, 切断面深部では強い。(C) 脊髄 L1 レベルでの水平断, 暗視野像 (右上挿入図の枠で囲んだ部分)。再生した錐体路は後索の腹側を下行する。これは正常と同様の所見である。しかし, 線維には, 波打ったような走行の乱れがあり, まっすぐな正常な線維とは対照的である。これは *waving* と呼ばれる再生線維に特有の所見である。(D) この例における切断範囲を斜線で示す。矢状断切片の切断痕から, 錐体路の切断方向 (図Aの矢印の方向) での脳の断面図に再構築した。切断部より尾側は著しい萎縮を示す。(E) 鋭利な切断を行った直後の脳幹の矢状断切片 (ニッスル染色)。吻尾背腹方向は図A, Bと同様, 矢印は切断部。20日齢ラットを術後3時間で灌流。浮腫や細胞浸潤等の組織反応は見られない。僅かに線状の出血を認める (矢頭)。Py; 錐体, VII; 顔面神経核。スケール (A, E); 500 μ m, (C); 200 μ m。 (文献7より)

28日目でも、橋・延髄移行部で鋭利に切断されて再生した錐体路は密な線維束として延髄錐体をつくり、正常と同様な錐体交叉を形成して対側の後索に移り、全髄節で Rexed の3～7層に終末を与えつつ、後索の最深部を下行して仙髄の尾端に至る(図1)。さらに成熟動物においても切断部に胎仔組織を移植すれば、幼若動物におけるのと同様な再生が誘導される⁵⁾³²⁾。幼若例であれ、成熟動物への胎仔組織移植例であれ、著明再生例に共通した所見は、i) 切断部局所に離解やズレがなく、切断前と同様の状態の接合が得られていること、ii) 切断部に殆どグリア瘢痕を生じていない(図2)、iii) 一旦切断部を通過し、正しい走

行経路をとれば、量的にも距離的にも、正常と同様の再生を示す、ということである。こうしたことから、髄鞘とは関係なく、あるいは髄鞘の他にも、予定経路にはあらかじめ投射線維を誘導するような手掛かり(axonal guidance cues)が存在し、そのような手掛かりは個体発生時の線維だけでなく、成体における再生線維の誘導にも働くのではないかと推測される。逆に、軸索環境が乱れたり変化したりすると一線維が異所性の経路をとったり、末梢神経の中を通ると一軸索は guidance cues を見失い、量的にも少なく距離的にも短い異所性投射にならざるを得ないであろう。実際、こうした軸索環境の影響を調べる目的で、新

図2 著明な錐体路の再生

(A) 脳幹の矢状断切片、WGA-HRPにより標識された再生した錐体路、暗視野像、吻尾背腹方向は図1と同様、8日齢で延髄錐体路を切断し術後23日目に検索。矢印は切断部位と方向を示す、僅かに窪みとして認められる。著明な再生を示し線維量はコントロールに匹敵する。写真ではわかりにくい、線維束の背側に、コントロールには見られない微細な異所性の線維が伸びており、この所見を図Bにイラストで示している。(C) 隣接切片のHolzer染色。切断面に沿った軽微なグリオシス(矢頭)により切断部がcausingて同定される。矢印は図Aと同様。(D, E) 再生し脊髄を下行する錐体路、暗視野像。錐体路は後索の腹側を下行し、後角に終末を形成する。(D)はL2、(E)はS2-3のレベルで、コントロールとはほぼ同様の所見を示す。スケール; 500 μ m。A～Eに共通。(文献7より)

生ラットの脊髄髄節を切除し、その空所に、末梢神経あるいは胎仔ラット脊髄髄節を移植すると、胎仔ラット脊髄髄節の中を通った線維は宿主脊髄に再び進入したのち、さらに腰膨大に向かって伸びていくのに対して、末梢神経の中を通った線維の大部分は移植片と宿主脊髄の境界でとどまり、宿主脊髄に再び進入したのは一部の線維のみであった。後者の線維も境界部の近傍に終止し、腰膨大に向かって伸びることはなかった³³⁾。この結果は、中枢神経軸索が正しい経路を見だし、正しい標的を探し出す能力は胎仔脳組織を通過しても失われないが、末梢神経のグリア環境を通過すると失われることを示唆していると思われる。従って、再生にとって「良い条件」とは、切断部近傍の guidance cues (細胞外基質やグリア細胞などに存在すると推定される) が乱されないことも言える。具体的には、鋭利な切断であったり、移植によってそのような手がかりを宿主の中枢神経組織に導入することを意味する。

4. Guidance cues の実体は何か？

中枢神経系の個体発生過程において、軸索を正しい経路に導き、正しい標的に終止させるような手掛かり (axonal guidance cues) は、概念的に 4 種類のものが想定されている³⁴⁾ : i) 軸索の通過予定経路に沿って途切れることなく存在し、軸索が伸長の都度接触認識して、それを誘因するもの (膜型誘因因子), ii) 同じく予定経路の極近傍でその都度認識され、予定経路をはみ出ないよう軸索を反発するもの (膜型反発因子), iii) 軸索とは離れた部位で、標的、若しくは経路途中の組織から分泌され、その濃度勾配により軸索伸長を誘因するもの (分泌型誘因因子), iv) 同じく離れた部位から分泌され、軸索伸長を反発するもの (分泌型反発因子) である。実際にそれぞれ存在して、i) 神経系 Ig スーパーファミリーの NCAM (neural cell adhesion molecule), LI など, ii) 神経突起が異種神経細胞に接触すると、反発する現象³⁵⁾³⁶⁾, iii) 脊髄交連線維に対して誘因活性をもつ netrin³⁷⁾ や, iv) 感覚線維に対して反発活性をもつ semaphorin などが同定・観察されている。netrin は、脊髄のフロープレートから分泌される蛋白質で、誘因活性と併せて、滑車神経運動ニューロンに対しては反発活性をもつことが明らかになっている。また脊髄のフロー

プレートは、中脳の連合神経細胞に対しては反発活性をもつことが明らかになっている³⁷⁾。こうしたことから、複数の神経系が、共通の軸索ガイド機構を効率よく共有し、かつ異なった作用を受けているものと考えられる。錐体路に限ってみると、LI, NCAM などの膜型誘因因子と、錐体路の一部である皮質橋路には、橋組織に由来する分泌型誘因因子が明らかとなっている³⁸⁾。フロープレートを欠損した変異体でも脊髄交連線維は誘因される³⁷⁾、髄鞘形成不全マウスで錐体路の走行は大きく変わらない³⁰⁾ ので、同一の神経系に複数のガイド機構が作動しているものと考えられる。これは何か 1 つ欠けても大丈夫のような多重安全機構とも見える。複数の神経系で同じガイド機構を共有する一方で、単一の神経系に複数のガイド機構が作動する—そのようにして神経回路網は形成されるのであろう。

5. おわりに

永らく、広く信じられてきた「哺乳動物の中枢神経伝導路は再生しないか、たとえ再生したとしても極めて微々たるもので機能的意義を有しない」という通説が間違いであり「哺乳動物の中枢神経伝導路においても機能的意義を有する再生は可能である」ことが多くの人々に受け入れられるようになってきた。これは Kawaguchi のチームによる「新生ラットにおける脊髄髄節置換」³⁹⁾ がその先がけとなり、これと後に続く Cheng¹³⁾ の「脊髄への肋間神経移植による後肢機能の回復」によるところが大きい。Schwab¹⁸⁾, Raisman²¹⁾ らの研究は成熟動物でも再生が起こることの確証と言える。Cheng, Schwab, Raisman らの研究の背景に共通するものは、「哺乳動物の中枢神経の軸索環境は全体として再生軸索の伸長に対して拒絶的であり、再生に導くためにはそれを許容的に変えなければならない」という新たなドグマとも言えるものである⁴⁰⁾。これは本当であろうか？恐らくそうではない。彼らの示した再生線維は、異所性で、疎にばらばらに分散し、正常の投射とはかけはなれている。一方、成熟動物においても切断部に胎仔組織を移植すれば、幼若動物と同様、正常な投射に匹敵する著明な再生が起こる⁵⁾³²⁾。これは「哺乳動物の中枢神経伝導路の再生を妨げるのは切断部の局所的要因であって拒絶的環境という全体的要因ではない」ことを示してい

る。神経回路網形成のメカニズムが解明される過程で、新知見が得られると、それに着目した再生誘導の試みは当然なされるであろう。しかし先に述べたように、単一の伝導路に複数のガイド機構が時間的・空間的に複雑に関与しているのは確実である。新知見を単独で適応して、再生が誘導できたとしても、極めて部分的となる可能性が大きいことを、これまでの研究史が示している。神経外科臨床の現場からの要望は、十分な機能回復を期待できる量的、距離的に限定のない正常と同様な投射の再構築である。胎仔組織移植は、いわば axonal guidance cues の包括的導入とも言えよう。その分子生物学的意義は判明しているものだけでも多岐にわたり、また不明の点も多く、その意味で black box 的である。しかし一定の条件を満たせば結果として十分な再生が得られるのも事実である。中枢神経伝導路の再建による脳・脊髄損傷患者の治療は現実的な研究目標となっている。

文 献

- 1) 川口三郎: 脳損傷後の神経回路網の再構成—小脳関連脳組織に関して—。神研の進歩 30: 1079-1090, 1986
- 2) McGeer PL, Eccles JC, McGeer EG: Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain, 2nd Ed. pp 448-450, Plenum, New York, 1987
- 3) Ramón Y, Cajal S: Degeneration and Regeneration in the Nervous System. Transl May R M, 1959. pp 750, Hafner, New York, 1928
- 4) Kawaguchi S, Miyata H, Kato N: Regeneration of the cerebellofugal projection after transection of the superior cerebellar peduncle in kittens: Morphological and electrophysiological studies. J Comp Neurol 245: 258-273, 1986
- 5) Ito J, Kawaguchi S, Murata M: Regeneration of the auditory pathway in adult rats by transplants of fetal brain tissue. Neuroreport 9: 3815-3817, 1998
- 6) Ito J, Kawaguchi S, Nakajima K, et al: Axonal regeneration with functional restoration in the vestibulospinal tracts in young rats. Neurosci Res 32: 149-156, 1998
- 7) Inoue T, Kawaguchi S, Kurisu K: Spontaneous regeneration of the pyramidal tract after transection in young rats. Neurosci Lett 247: 151-154, 1998
- 8) Bjöklund A, Stenevi U: Intracerebral neural implants: Neuronal replacement and reconstruction of damaged circuitries. Annu Rev Neurosci 7: 279-308, 1971
- 9) Bjöklund A: Neural transplantation -an experimental tool with clinical possibilities. Trends Neurosci 14: 319-322, 1991
- 10) Gonzalez MF, Sharp FR, Loken JE: Fetal frontal cortex transplanted to injured motor/sensory cortex of adult rats: Reciprocal connections with host thalamus demonstrated with WGA-HRP. Exp Neurol 99: 154-165, 1988
- 11) Kalil K, Reh T: Regrowth of severed axons in the neonatal central nervous system: Establishment of normal connections. Science 205: 1158-1161, 1979
- 12) Kalil K, Reh T: A light and electron microscopic study of regrowing pyramidal tract fibers. J Comp Neurol 211: 265-275, 1982
- 13) Cheng H, Cao Y, Olson L: Spinal cord repair in adult paraplegic rats: partial restoration of hind limb function. Science 273: 510-513, 1996
- 14) Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ: Peripheral nerve autografts to the rat spinal cord: studies with axonal tracing methods. Brain Res 237: 147-162, 1982
- 15) Reier PJ, Bregman BS, Wujek JR: Intraspinal transplantation of embryonic spinal cord tissue in neonatal and adult rats. J Comp Neurol 247: 275-296, 1986
- 16) Rosenberg MB, Friedmann T, Robertson RC, et al: Grafting genetically modified cells to the damaged brain: restorative effects of NGF expression. Science 242: 1575-1578, 1988
- 17) Schwab ME, Caroni P: Oligodendrocytes

- and CNS myelin are nonpermissive substrates for neurite growth and fibroblast spreading in vitro. *J Neurosci* 8: 2381-2393, 1988
- 18) Schnell L, Schwab ME: Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature* 342: 269-272, 1990
- 19) Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, et al: Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature* 378: 498-501, 1995
- 20) Kuhlengel KR, Bunge MB, Bunge RP, et al: Implantation of cultured sensory neurons and schwann cells into lesioned neonatal rat spinal cord. II. Implant characteristics and examination of corticospinal tract growth. *J Comp Neurol* 293: 74-91, 1990
- 21) Li Y, Field PM, Raisman G: Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells. *Science* 277: 2000-2002, 1997
- 22) Barnard JW, Carpenter W: Lack of regeneration in spinal cord of rat. *J Neurophysiol* 13: 223-228, 1950
- 23) Feigin I, Geller EH, Wolf A: Absence of regeneration in the spinal cord of the young rat. *J Neuropath Exp Neurol* 10: 420-425, 1951
- 24) Gerard RW, Koppanyi T: Studies on spinal cord regeneration in the rat. *Am J Physiol* 76: 211-212, 1926
- 25) Freeman LW: Return of function after complete transection of the spinal cord of the rat, cat and dog. *Ann Surg* 136: 193-205, 1952
- 26) McMasters RE: Regeneration of the spinal cord in the rat. Effects of Piromen and ACTH upon the regenerative capacity. *J Comp Neurol* 119: 113-125, 1962
- 27) Guth L, Brewer CL, Collins Jr WF, et al: Criteria for evaluating spinal cord regeneration experiments. *Exp Neurol* 69: 1-3, 1980
- 28) Kikukawa S, Kawaguchi S, Mizoguchi A, et al: Regeneration of dorsal column axons after spinal cord injury in young rats. *Neurosci Lett* 249: 135-138, 1998
- 29) Ito J, Murata M, Kawaguchi S: Spontaneous regeneration and recovery of hearing function of the central auditory pathway in young rats. *Neurosci Lett* 254: 1-4, 1998
- 30) Stanfield B: The corticospinal tract attains a normal configuration in the absence of myelin: observations in jimpy mutant mice. *Neuron* 7: 249-256, 1991
- 31) Matthews MA, Duncan D: A quantitative study of morphological changes accompanying the initiation and progress of myelin production in the dorsal funiculus of the rat spinal cord. *J Comp Neurol* 142: 1-22, 1971
- 32) Kawaguchi S, Kojima K, Hasebe T, et al: Spinal cord repair in adult rats: restoration of corticospinal and rubrospinal tracts to almost normal extent. *Keio J Med* 46 Suppl 1: A65, 1997
- 33) Asada Y, Kawaguchi S, Hayashi H, et al: Neural repair of the injured spinal cord by grafting: comparison between peripheral nerve segments and embryonic homologous structures as a conduit of CNS axons. *Neurosci Res* 31: 241-249, 1998
- 34) Goodman CS: Mechanism and molecules that control growth cone guidance. *Annu Rev Neurosci* 19: 341-377, 1966
- 35) Kapfhammer JP, Raper JA: Collapse of growth cone structure on contact with specific neurites in culture. *J Neurosci* 7: 201-212, 1987
- 36) Baird JL, Raper JA: A serine proteinase involved in contact mediated repulsion of retinal growth cones by DRG neurites. *J Neurosci* 15: 6605-6618, 1995
- 37) 村上富士夫: 脳幹での交叉性神経回路の形成機序. *細胞工学* 15: 162-171, 1996
- 38) Sato M, Lopez-Mascaraque L, Heffner CD, et al: Action of a diffusible target-derived chemoattractant on cortical axon branch induction and directed growth. *Neuron* 13: 791-803, 1994

- 39) Iwashita Y, Kawaguchi S, Murata M: Restoration of function by replacement of spinal cord segments in the rat. *Nature* 367: 167-170, 1994
- 40) 川口三郎：中枢神経系の再生の困難さとその

克服. 脳の科学 20: 1165-1173, 1998

(原稿到着：平成11年 6 月23日
別刷請求先：井上辰志
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3
広島大学医学部脳神経外科学教室)