



脳移植の現状と展望（特集）

玉木, 紀彦
近藤, 威
松本, 悟

(Citation)

神戸大学医学部神緑会学術誌, 6:79-81

(Issue Date)

1990-06

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.24546/81007149>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007149>



特 集——

脳移植の現状と展望

神戸大学医学部脳神経外科学教室

玉 木 紀 彦
近 藤 威 悟
松 本 悟

1982年、スウェーデンのカロリンスカ研究所で、Backlundらは世界で初めてのヒト脳移植術を行った¹⁾。かねてより、パーキンソン病モデルラットにて、精力的に脳移植実験を行ってきた彼らは、2例の実際のパーキンソン病患者において、自己副腎髄質を脳内の被殻部近傍に移植した。結果はラットモデルの実験結果から期待されていたものより、はるかに劣っていた。しかし、この報告は、それまで解剖学・生理学の分野で扱われてきた『神経細胞の脳移植』に対し、世界中の脳神経外科医・神経内科医の注目を集める大きな契機となったのである。以下、脳移植をめぐる臨床応用の流れを簡単にまとめてみる。

Breakthrough ?

Backlundらの試みを受け継いだのが、メキシコのMadrazoらである。彼らは、1987年までに40例を越すパーキンソン病患者に対して、同様の手術を行った。特に、彼らの最初に手術した2例の報告では、脳移植が劇的に効果があったとされ²⁾、1987年学会で発表された彼らのその症例のビデオは、多くの脳神経外科医に『やる気』を起こさせたのである。そのビデオとは、30歳代の患者で、術前、内科的治療だけでは車椅子の生活だったものが、術後、息子とサッカーができるまで良くなった、という衝撃的なものであった。

『breakthrough』という表現で、彼らの発表は受け入れられたのである。

これを期に、各国の脳外科医が追試を行った。文献で報告されていない症例も含めると、10か国近い国々で、計200を越す手術が行われたものと思われる。本邦においても、1987年福井赤十字病院で47歳の女性で同様の自己副腎脳移植術が行われている。

容易な手術

短期間の内にこのように臨床応用が広まった理由はいくつか挙げられる。Madrazoらの報告した手術の劇的な効果が、なによりも大きな勇気づけになったこと

はいうまでもない。また、もともと神経組織由来の副腎髄質に目をつけ、自己移植というかたちで、donorにまつわる多くの倫理的問題をクリアーしたことも大きな要因である。さらに、移植術自体が『有能な脳外科医なら誰でもできる』容易な手術であることも挙げられよう。

具体的には、以下のごとく4つの医師団により手術は進められる³⁾(図1)。第一は神経麻酔科医で、一般の開頭術に準じて全身麻酔がかけられる。第二のグループは腹部外科のグループで、腹膜外より右側副腎を摘出する。第三のグループは、取り出された副腎を、手術室内で顕微鏡下に数mmスライスの切片にし、皮質を除去、3mm程度の髄質のブロックを7~8個得る。この時、一部の組織は迅速診断へ回され、病的所見がないか確認される。脳神経外科医からなる第四のグループは、これらの進行にあわせて開頭を始める。到達法は、右側前頭経脳室法、穿頭定位脳手術法、正中経脳梁法などである。移植部位は、尾状核頭部、被殻部などがある。移植片を脳脊髄液に浸すように工夫したほうが、脳脊髄液が培地として働くため生着が良くなり、移植片から分泌されるドーパミンも髄液系を介して全身へ循環しやすい、といわれている。全操作は4~5時間で終了する。

糾弾された Madrazo

メキシコのMadrazoらのほか、積極的に症例数を重ねていったのは、米国および中国である。中でも米国では、Madrazoらが簡単な症例報告しか出さなかったのに対して、厳密な術前後の神経学的評価を基とした神経内科医とのco-operative study³⁾、あるいは多施設間でのmulti-center study⁴⁾などを行い、より客観性の高い報告を出し始めた。しかし、ここで奇妙なことが起こったのである。それは、米国でやった手術ではすべて、Madrazoらが言うような劇的な効果は得られないのである。米国のstudyでは、移植により『寡黙状態』の時間は多少短くなるものの、患者は術

後も依然として術前と同量の抗パーキンソン病薬の服用を必要とし、詳細な神経学的評価でわずかに差が出るか出ないかという程度の効果しか認められなかったのである。また国境を越えてメキシコまで手術を受けにいった米国患者を診てみても、なんら症状が改善していないことがあったりした。また、いくつかの米国での剖検例では、パーキンソン症状の改善があったはずにもかかわらず、移植した副腎組織が壊死状態で生着していなかった、という笑えない話も伝わるようになってきた⁵⁾。

臨床家の間では、Madrazo らの、報告の信頼性が疑われるようになった。この頃より、いままで慎重に臨床応用を見守っていた基礎学者の間からも、『?』のついた論文が出されるようになった。その中には、多くの科学的な疑問のほか、サルなど大動物での実験をほとんど行わず、ラットの実験からいきなりヒトへの応用に向かった脳神経外科医たちへの『?』も少なからず含まれていたはずである。そして、1988年3月シカゴのパーキンソン病ワークショップにおいて、Madrazo は多くの科学者から糾弾されることになった⁶⁾。会場からの痛烈な質問に対し、彼は納得いく回答を出せず、以後、彼らの行った手術については、歴史的には引用されることはあっても、科学的論文としては黙殺されるようになったのである。そして、現在のところ米国ではしばらくの間、手術を控えて、今までの手術例の長期 follow-up study の結果を見守ろうという流れが主である。

ヒト胎児脳の移植

以上のように、自己副腎髄質の脳移植について評価が激動している間、わずかであるが、人工流産で得られたヒト胎児脳の黒質細胞をパーキンソン病患者の脳被殻部に移植する試みもされてきた。もともと、ラットの実験では、自己副腎髄質の移植の生着率が50%前後であるのに対して、再生能に富んだ胎児の神経細胞の移植では、100%に近い生着率が得られることがわかっていたのである。ただ、donor としてヒト胎児脳が手に入りにくいことより、実際に胎児脳の移植手術が行われたのは、現在まででも10例前後ではないかと思われる。スウェーデン・カロリンスカ研究所のグループは、この胎児脳の移植の面でも、貴重な報告をしている⁷⁾。彼らは、1987年の暮れ、2例の重症パーキンソン病患者に対して、妊娠9～11週のヒト胎児脳の中脳腹側部から摘出した神経細胞を細胞浮遊液として、被殻部、尾状核部などに移植した。結果は、やはりラットで認められたような劇的な症状の改善は示さなかったのである。ただし、PET study で移植部位が

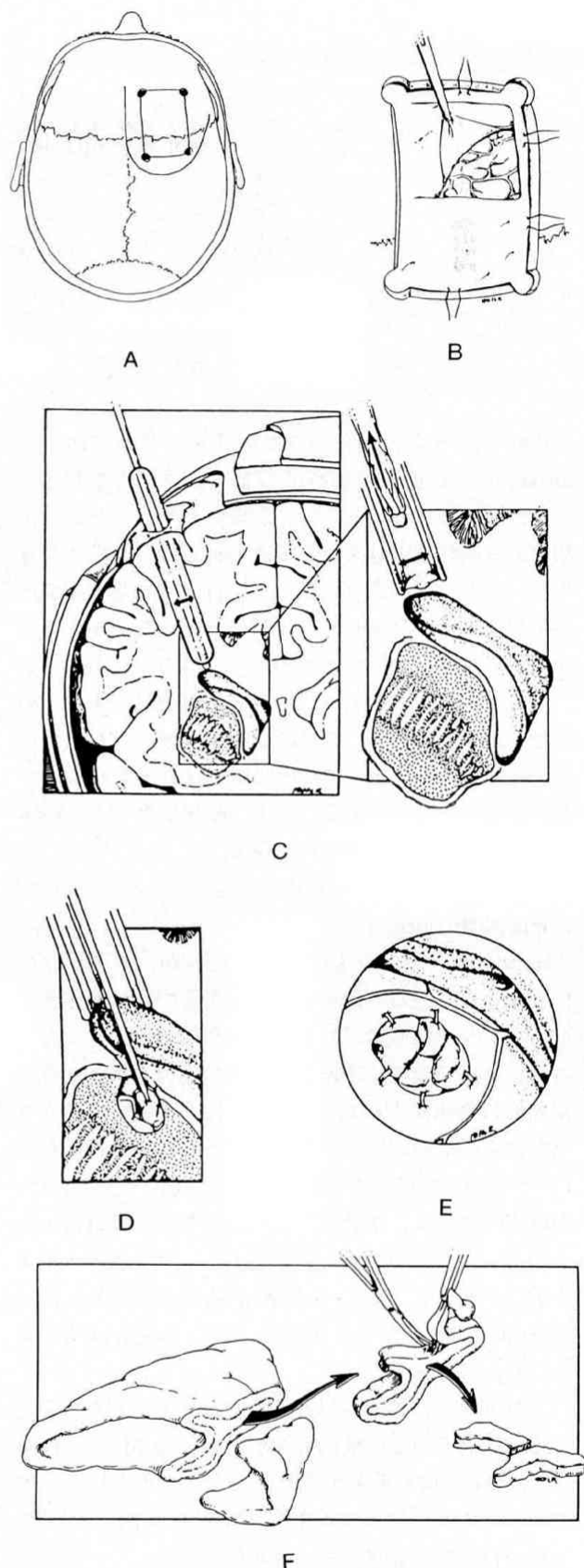


図1 副腎髄質—脳移植の手順

A. 開頭。B. 硬膜切開。C. 脳室到達（本法ではバルーンカテーテルで到達路を拡大している。）。D. 尾状核に移植のための腔をつくる。E. 副腎髄質をクリップで固定する。F. 副腎髄質の摘出。（Penn らより引用。）

長期間にわたりドーパミン陽性を示しており、自己副腎髄質の移植よりは生着率が良い印象を与えている。

脳外科医の手

さて、以上述べてきたのが、現在までのヒトでの脳移植の経過である。今のところ、疾患対象としては、パーキンソン病患者だけに限られている。また、donor 細胞はドーパミンの生物学的ポンプ、一種の drug delivery system として働いているだけで、host 側の神経細胞とシナプス形成を作るまでには至らないようである。移植が効果をもたらす機序について、host 自身の神経細胞が持つ可塑性が働く可能性や、移植操作に伴って各種栄養因子が分泌される可能性など、いまだ解明されずに残っている疑問点も多い。精巧かつ緻密に構成されたヒト脳神経組織に対して、手術により再構築をはかろうとするには、我々脳神経外科医の手は、まだあまりにも rough すぎるのである。

10年後の脳移植

基礎的な研究は、現在世界中で精力的に行われている。まず、より理想的な donor 神経細胞を求めて、例えばヒト胎児脳組織を凍結保存して、host の条件の最もよいときに移植を行うとか、患者の自己繊維芽細胞を採取して、それに遺伝子を導入して必要な物質を分泌させるようにしたものを移植するなど、である。また、対象疾患としては、パーキンソン病患者のほか、アルツハイマー病や、脊髄外傷（切断）例、ハンチントン舞踏病などの遺伝性疾患に対する応用が考えられる。アルツハイマー病モデルラットでは、アルツハイマー病で脱落・変性するとされるコリン作動性神経細胞を移植する方法のほか、コリン作動性神経細胞に栄養因子として働く神経成長因子（NGF）を分泌する遺伝子導入細胞を移植すると、NGF の働きにより host 側のコリン作動性神経細胞の再生が促されるという効果があり、今後の応用が期待される。また、脊髄外傷（切断）例では、人工脊髄とでも呼ぶべき空管移植術のほか、切断部位に神経細胞を移植して新たなシナプスをつくり、この橋渡しを介して、神経路を再生しようとする試みも注目される。さらに、成人よりも再生能の点で条件の良い新生児などの幼若脳において、先天性中枢神経奇形などの疾患に対しても、今後いくつかの先駆的な臨床例が行われるであろう。

さて、それでは、今後10年の間に、これらの多くの可能性に対して、どれだけ社会的コンセンサスが得られるであろうか。脳移植は、他の臓器移植、すなわち臓器をまるごと取り替えるのとは違い、細胞レベルで、不足した細胞を移植細胞で補うものである。が、人間

の脳は「こころ」の座である。donor の神経細胞が host 内に新しい神経ネットワークを構築した時、host の「こころ」がどう変化をするのか、誰も予想し得ないのである。この点で、脳移植は脳死問題とは別の倫理問題をはらんでいる。たとえ、治療法として有効だとしても、社会的コンセンサスを得ることは早急には無理である。新しいライフサイエンスの可能性を両肩に背負って、脳移植にたずさわる科学者の果たす責任は重い。

こうして、1982年以来のヒトへの応用で一気に臨床の側へ振られた脳移植の『振子』は、今再び基礎の側へ大きく振り戻されたのである。そして、ヒトでの貴重な経験を基に、より現実的な治療法としての道を、慎重に探り始めたといえよう。

参考文献

- 1) Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B et al.: Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. *J Neurosurg* 1985; 62: 169-173
- 2) Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V et al.: Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 831-834
- 3) Penn RD, Gritz CG, Tanner CM et al.: The adrenal medullary transplant operation for Parkinson's disease: Clinical observation in five patients. *Neurosurgery* 1988; 22: 999-1004
- 4) Goetz CG, Olanow CW, Koller WC et al.: Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 337-341
- 5) Peterson DI, Price L, Small CS: Autopsy findings in a patient who had an adrenal-to brain transplant for Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:235-138
- 6) Lewin R: Could over Parkinson's therapy? *Science* 1988; 240: 393
- 7) Lindvall O, Rehncrona S, Brundin P et al.: Humanfetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease: A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol* 1989; 46: 615-631