

総説

## 脊髄の再生—再考—

井出千束<sup>1\*</sup>, 中野法彦<sup>2</sup>, 兼清健志<sup>2</sup>, 安部征哉<sup>1</sup>, 塚越千尋<sup>3</sup>, 宮本陳敏<sup>3</sup>, 玉地雅浩<sup>4</sup>,  
横山雛子<sup>5</sup>, 林部美紀<sup>6</sup>

1. びわこリハビリテーション専門職大学 リハビリテーション学部 作業療法学科
2. びわこリハビリテーション専門職大学 リハビリテーション学部 理学療法学科
3. 藍野大学 医療保健学部 作業療法学科
4. 藍野大学 医療保健学部 理学療法学科
5. 藍野大学 医療保健学部 看護学科
6. 大阪保健医療大学 保健医療学部 作業療法学科

### 【要 旨】

脊髄損傷の治療法として、細胞移植は広く研究されている。我々は、骨髄間質細胞や脈絡叢上皮細胞の移植の効果を調べ、その有効性について報告してきた。

最近、脊髄損傷の研究、特に細胞移植では、考慮しなければならない問題があることが分かってきた。脊髄損傷によって、脊髄の中樞神経の環境（以下、中樞環境）は破られ、多くの脊髄組織が非中樞神経の環境（以下、末梢環境）にさらされるということである。そして、中樞環境が保持されるように速やかに両環境間にシールドが築かれる筈である。シールドとは、具体的には恐らく基底膜の形成であろう。中樞環境では、オリゴデンドロサイトのようなグリア細胞が中心として軸索のための環境を保持するであろう。一方、末梢環境に露出された軸索はシュワン細胞によって保持されるであろう。

移植細胞が中樞神経由来の場合は、残存する中樞環境内に生存し、非中樞神経由来の移植細胞の場合はコラーゲン線維などの結合組織成分の支持によって末梢環境に生存する。この現象は2010年に発表した我々の論文で示されている。

移植細胞の挿入場所はこの組織学的な原則に従う必要がある。上衣細胞のような中樞神経由来の細胞は中樞環境へ、骨髄間質細胞のような結合組織由来の細胞は末梢環境に入れなければならないことを考慮すべきであろう。

中樞環境にはコラーゲンのような支持組織が存在しない。見たところ、グリア細胞のような細胞同士の繋がりによって組織構造が保たれているようである。一方の末梢環境では、コラーゲンが組織の骨格を作り、シュワン細胞が主な支持細胞となっている。

我々は、脊髄中心管を作る上衣細胞が脊髄の損傷によって自己増殖することを明らかにした。脊髄の内在性細胞が幹細胞として作用することを示唆する所見である。これは、中樞神経が再生する可能性を示唆する重要な所見である。移植に用いる細胞として考えるなら、この細胞は中樞環境に移植しなければ生存し得ない細胞である。

## はじめに

脊髄損傷によって患者さんは四肢麻痺や対麻痺になり、ベッドあるいは車椅子に拘束された形で過ごさざるを得ない。現在日本では毎年新たに5,000人程が脊髄損傷患者として入院し、全体では10万人前後の患者さんがいると推定されている。麻痺した四肢の筋の機能回復を目指して、様々な研究テーマの下で脊髄損傷の治療の研究がなされてきた。その中で「脊髄の再生」は最も注目され、広く研究されてきたテーマであろう。

我々も「脊髄の再生」を目指して、細胞移植の研究を中心にやってきた。我々が脊髄再生を目指して移植に用いた細胞は、骨髄間質細胞 [5, 6, 9]、骨髄単核球細胞 [8]、脈絡叢上皮細胞 [3, 4, 7]、中心管上衣細胞 [2, 10] である。このうち [10] は直接移植に関係しないが、終糸を扱ったものである。この他、脊髄損傷とリハビリの効果を扱ったもの [11] がある。他の研究グループが移植に用いているのは、嗅粘膜上皮細胞、シュワン細胞、ミューズ細胞、iPS細胞、歯髄細胞など、多彩である。

細胞移植の研究は、移植細胞が宿主の脊髄組織に生着・増殖し、ニューロンあるいはグリア細胞などに分化しながら宿主組織に組み込まれ、脊髄の再生に寄与することを期待するのが一般的である。しかし最近、我々は果たして、細胞移植を始めとする脊髄再生研究で、宿主脊髄

\*Corresponding Author: 井出千束  
E-mail: c-ide@ot-u.aino.ac.jp

を構成する細胞の反応、移植細胞の運命など、組織学的に厳密な組織再生のメカニズムを解析してきたであろうか？基本的な点を見逃してきたのではないか？という疑問に囚われるようになった。この研究報告を良い機会として、何が問題なのかを明らかにし、今後の再生研究の在り方を考察してみたい。

これまで行われてきた「脊髄の再生研究」は、実は「脊髄組織の再生」を直接目指した研究ではない。では一体何を目指してきたのか？多くの研究が目指したのは「機能の回復」を指標にした研究である。動物実験でいえば、被験動物の歩行機能がどれだけ回復したかを指標にして、その方法の適否を評価するというパターンである。これは脊髄再生の目的が臨床応用であることを考えれば当然の成り行きとも言える。我々の研究においても、研究結果のメルクマールを機能的な回復に置いてきた。残念ながらそのために、脊髄の組織修復のメカニズムへの関心が薄れてしまった。

## 脊髄再生の実態

少し視点を変えて、まず始めに“末梢神経”の再生に目を向けてみよう。末梢神経では再生のメカニズムは良く研究されている。しかし末梢神経の再生メカニズムをそのまま中枢神経に適用することはできない。神経組織の修復メカニズムには中枢神経と末梢神経では大きな違いがある。それは基底膜の有無である。末梢神経線維はその起始から停止に至るまで基底膜に裏打ちされているが、中枢神経の軸索は基底膜を持たない。末梢神経の再生軸索は基底膜に沿って伸びる、つまり末梢神経では基底膜は再生軸索の支持体として働いている。この現象はかなり以前に我々が明らかにしたところである [1]。では中枢神経ではどうか。中枢神経の軸索には基底膜がない。つまり、中枢神経は再生軸索の伸長を支える支持体を持たない。これが組織形成の基本的な相違点である。もう一つの相違点は、中枢神経はシュワン細胞を持たないことである。シュワン細胞は末梢神経のみにあり、基底膜とシュワン細胞は表裏一体のものである。シュワン細胞は軸索を囲み、自身の外表面に基底膜を形成する。末梢神経の軸索は、シュワン細胞に囲まれないで露出している場合でも軸索表面は基底膜に囲まれている。この基底膜は神経軸索が産生するものではないかと考えられる。シュワン細胞と基底膜が再生軸索伸長の支持体になることを考えれば、末梢神経は二重に保証された再生環境にあるといえる。

一方、中枢神経は基底膜を持たない、つまり軸索の再生を積極的に維持・促進する構造を持たない。中枢神経では、損傷された神経軸索は再生の可能性がないということになるのだろうか。ここで問題にしている再生は、損傷されたグリア細胞やニューロンの生存と再生、軸索の伸長などに

ついてである。

## 損傷した脊髄組織の修復

基底膜が中枢神経の再生機能にも重要な役割を果たしていると考えられる所見が我々の論文 [5] から見てとれる。この論文を発表した当時はここに見られる所見の意味合いには気付かなかったが、改めて見直してみると、中枢神経再生における基底膜の重要性を示唆していることに思い至った。

図 1、図 2、及び図 3 に示した写真はこの論文から取ったものである。この論文は、ラットに脊髄損傷を与えて 2 週後に骨髄間質細胞を移植した実験で図 1 は移植して 1 週間後の所見である。骨髄間質細胞には緑色の標識が付いているので判別しやすい。図 1 の a-1, a-2, a-3 は脊髄の横断像で、丁度移植した骨髄間質細胞のあるレベルで横断された像である。a-1 のバックとして赤く染まっているのはアストロサイトを、a-2 の赤のバックは神経線維を、a-3 の薄いバックはオリゴデンドロサイトをそれぞれ染めだしたものである。（このような染色は免疫組織化学と一般に呼ばれ、例えばアストロサイトの場合は GFAP を用いて染め出す方法が一般的である。）

図 1 のポイントは、a-1 で赤く染まらず、空洞化と思われた部分（\*の部分）に、a-2 で見れば神経が伸びている所見があり、その部分を拡大したものが b で、確かに移植した骨髄間質細胞の周りに無数の神経が存在しており、この部分は空洞ではなく神経の伸びる通路になっているということがはっきり示されたことである。

脊髄の損傷部はアストロサイトが崩壊して完全に空洞化するのかと思ったが、アストロサイトの代わりに無数の神経線維が伸びていることが分かって当時驚いた記憶がある（図 2 の a-2, a-3 も参照）。今回改めて見直してみると、電子顕微鏡写真の所見から、そこに出てくる神経線維は形態的にも末梢神経であることがはっきり分かった（図 3a と b 参照）。これは、アストロサイトの欠損部位（つまり脊髄損傷部位）に残存した（あるいは新たに伸びた）神経線維が末梢神経タイプになっていることを示すもので、大きな意義があることに気がついた。

この脊髄空間をどのように説明するか？ここでは一応次のように説明しておく：損傷部に見られるこれらの軸索は新たに形成されたものというよりは、多くは脊髄内に存在していた軸索そのものではないか。損傷部位では、多くの軸索は変性消失するであろうが、生き残る軸索もまた多いと考えられる。すでに見たように損傷部にはアストロサイトが全くない、つまり損傷部は中枢神経領域外になっていると考えられる。軸索周囲のマトリックスはコラーゲン線維である。これらの所見は、脊髄の中枢神経部位が損傷されると、それに続く修復過程は、中枢神経環境の回復では

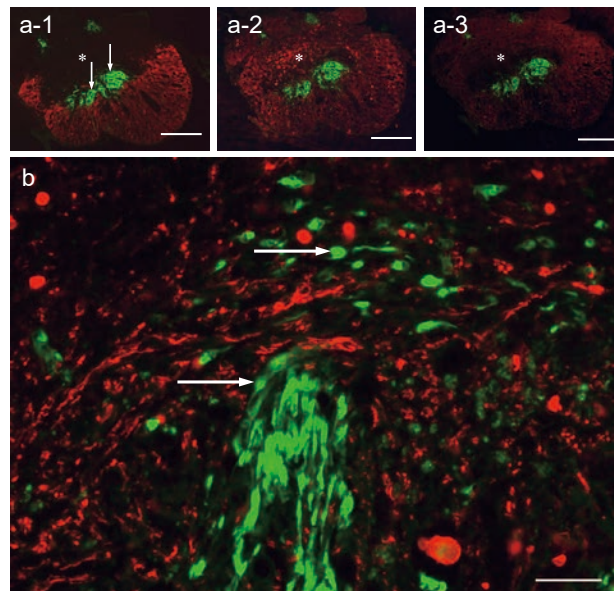


図1 この標本の作成は次の通りである：まず、ラットの脊髄に10gの金属棒を落して脊髄損傷を作る。その2週後、脊髄損傷部に、培養した骨髄間質細胞を移植する。この細胞には緑に光る蛍光遺伝子が人工的に組み込んである。これによって移植細胞を同定することができる。細胞移植1週後にラットを還流固定して脊髄損傷部を取り出して標本とする。

a-1：脊髄の横断。緑（矢印）が移植細胞。赤がアストロサイト。\*印の部位は空洞に見えるが、a-2、a-3でこの部位に神経が伸びていることがわかる。

a-2：緑が移植細胞。赤が神経線維。a-1の空洞と思われた部位（\*の部位）に神経が伸びている。

a-3：緑が移植細胞。赤がオリゴデンドロサイト（弱く染まっている）。

b：高倍の写真。a-2の\*印の部位に相当するところを高拡大で見たもの。緑が移植細胞(矢印)。赤が神経線維。a-1で示すように、ここにはアストロサイトは存在しない。移植細胞の周りに無数の神経線維が伸びている。（この写真はBrain Research誌の表紙を飾った。）

スケール a-1, -2, -3 : 500  $\mu$ m, b : 50  $\mu$ m

文献 [5] に掲載された写真を一部改変

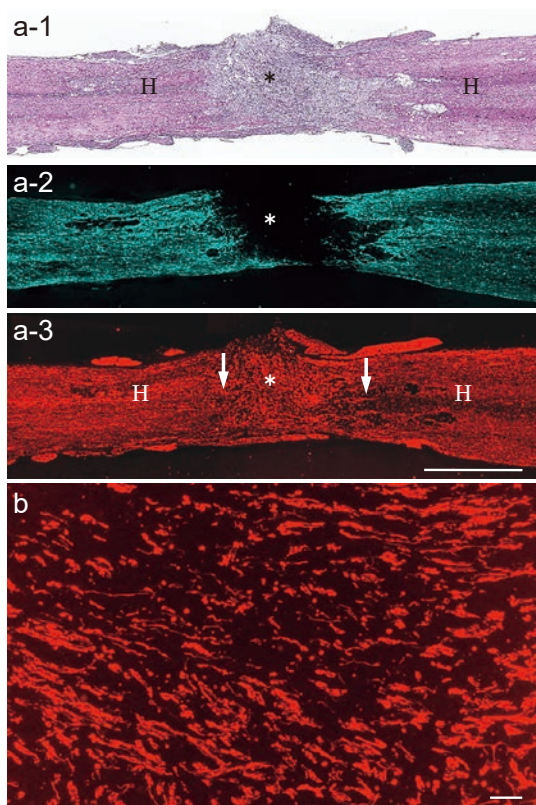


図2 図1と同列の実験で、こちらは移植2週後のものである。

a-1：脊髄を長軸方向に切ったもの。HE染色（一般的な組織染色法）を施したもの。損傷部に組織成分が存在することを示す。Hは損傷されていない脊髄部分を指す。\*印は損傷部位を示す。

a-2：ここでは緑に染まっているのがアストロサイトである。\*印の部位は空洞に見える。空洞部位にアストロサイトが無いことを示している。

a-3：神経を赤く染めたもの。脊髄損傷の部位（\*印）にも多くの神経線維が伸びている。これらの線維は正常の脊髄部位（H）と連続しているように見える。矢印は移植細胞。

b：a-3の\*印の部位を拡大したもの。無数の神経線維（赤）が伸びている。

スケール a-1, -2, -3 : 2 mm, b : 50  $\mu$ m

文献 [5] に掲載された写真を一部改変



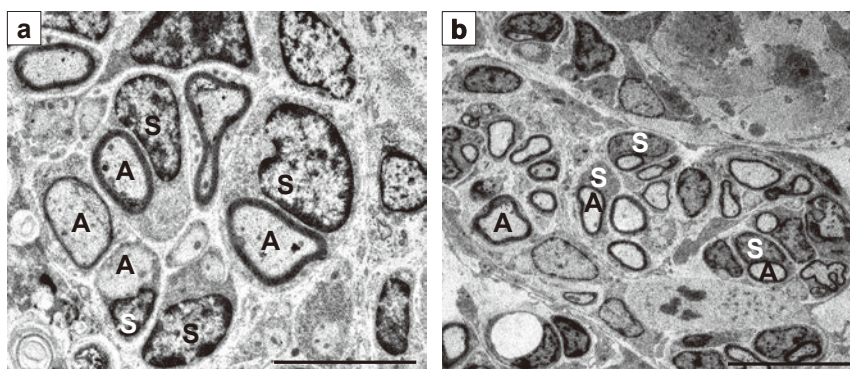


図3 脊髄損傷部を電子顕微鏡で見たもの。aとbは標本をとったのが移植後2週と8週の違いで、所見は同じである。

a:移植後2週。神経線維(A)が束をなしている。無髄線維も見られる。S:シュワン細胞。図の倍率が低いために、シュワン細胞、軸索、髄鞘といった構造が鮮明でないのは残念であるが、神経線維が個々のシュワン細胞に覆われていることがわかる。これは末梢神経の典型的な特徴である。基底膜は、神経線維とシュワン細胞全体を一つの単位として囲んでいるが、この倍率では判然としない。

b:移植後8週。無数の有髄線維が見られる。aと同じ所見。

スケール a:5  $\mu$ m, b:10  $\mu$ m

文献 [5] に掲載された写真を一部改変

なく、末梢神経の環境形成による修復であることを示している。

ここで、脊髄損傷に伴う再生反応に関する考え方について、仮説も含めて記してみたい(図4の模式図を参照)。まず脊髄は全体としては基底膜に包まれていることに注意したい。脊髄内を通る軸索自体は基底膜を持たないが、脊髄の表面は全体が基底膜に裏打ちされている。つまり、脊髄組織は基底膜のチューブの中に柱のように収まっていると考えることができる(組織学的には、脊髄表面はアストロサイトによって囲まれ、そのアストロサイトの表面が基底膜に裏打ちされている)。

脊髄が損傷されるとこの基底膜のチューブが破壊され、中の神経組織が露出状態になる。これが脊髄損傷の基本的な形と考えられる。脊髄にとっては閉鎖空間が破られ外部の異物(非神経組織)に直接接するという異変である。この異変をできるだけ速やかに修復しなければならない。そのために損傷部に応急措置を施す必要がある。つまり損傷部表面になんらかの修復を施して、これ以上脊髄組織が非神経組織と接触しないようにするための処置が必要である。その修復は、具体的には露出した脊髄表面に新たな基底膜を形成して非神経部位との接触を断つことであると考えられる。はっきり形態学的に同定した研究を知らないが、“損傷された中枢神経組織の表面には、損傷を免れた組織を保全するために基底膜が形成される”と考えるのは理にかなっていると思う。実際、電子顕微鏡で損傷脊髄を観察していると、それと思わせる基底膜を見ることがある。この基底膜を形成するのはどんな細胞かは分からないが、損傷を免れたアストロサイトというのが一番可能性があると思う。他にシュワン細胞、血管内皮細胞などが関与していると考えられる。この基底膜に覆われる中枢神経組織はグリア細胞なども組み込んで元の神経組織あるいはそれに近い構造を保持すると考えられる。つまり基底膜に覆われた組

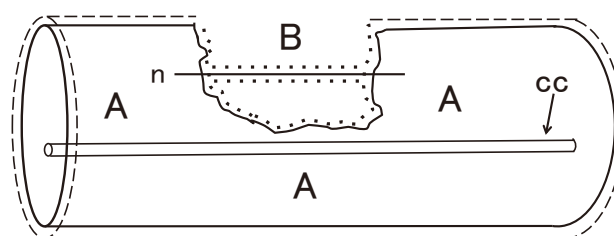


図4 脊髄損傷部の模式図。脊髄の周囲は基底膜に覆われている(破線)。損傷部(B)の壁は新たに生成された基底膜(点線)に裏打ちされている。損傷部を横断する線(n)はこの部位に伸びる無数の末梢神経型軸索の例を表す。軸索は基底膜(点線)に囲まれている。損傷部の周囲の脊髄組織(A)は損傷を免れた脊髄領域である。中心管(cc)が中央に走っている。

織は安泰であると考えることができる。ここでは基底膜に保護されて中枢神経の環境が保たれ、中枢神経として修復されるのであろう。

一方、この中枢神経の環境から外れた中枢神経の(ここでは脊髄の)軸索は生き残れるのであろうか。その答えが、我々の論文にあった所見ではないかと考える。アストロサイトに染まらない空隙かと思った領域を電子顕微鏡で調べるとそこには基底膜を持った末梢神経の軸索の集団が存在しているという事実である(図3)。恐らく中枢神経の環境から露出した中枢神経系の軸索は、末梢神経の環境下で、シュワン細胞に囲まれて生存するものと考えられる。それがあの論文で見た電子顕微鏡の所見であろう。

(これとは別の考え方として、この損傷部にある基底膜を被った軸索は全て末梢神経として“再生”したものであると考えることもできる。ここでは判定できない問題である。)

このように2つの環境の違う領域が形成されるのが脊髄修復の最も原初的な姿であろうと考える。「脊髄の再生」の研究とは、このように2つの領域となった脊髄に対して、

“修復・再生のための最善の組織的環境とはどんなものか、そのような環境を供給するにはどのような手段が適当か”といった問題設定であろう。細胞移植などの治療処置は、この再生メカニズムをいかに促進するかという観点から評価されるべきであろう。

## 再生の2つの様式

脊髄再生の研究では、「再生の促進」を目的とする研究が行われているが、再生の促進とは具体的にどんな組織的反応を意味しているのだろうか。最も単純化して考えるなら、上に述べたように、2つの異なる領域（便宜的に図4では、中枢神経タイプの軸索の存在する領域をA、末梢神経タイプの軸索の存在する部位をBとする）を仮定して、どちらのタイプが再生により望ましい環境であるか？という問題に集約されるかと思われる。

再生の成果の中で、末梢神経タイプの軸索の過多はB領域の成否の大きな要素になると考えられる。ここに見られる末梢神経タイプの軸索は前述のように、以前からそこにあった正常な中枢神経軸索が変化して基底膜を持つに至ったか、あるいは新たに末梢神経タイプとして再生してきたものかは判定できない。どのような経緯でできたかは別として、このような末梢神経タイプの軸索を多く保持することが脊髄再生の具体的な成果となるとする仮説は成立すると思われる。

一方、A領域の再生は、ある程度の損傷を被りながらB領域とは違って早期に基底膜による修復を受け、いわゆる“結合組織の侵入を免れた”ために、そのまま中枢神経として存続でき、B領域のような末梢神経化を免れた部分である。このようなA領域では「中心管」が再生の主役を担うと我々は考える。ここで突然中心管という余り聞き慣れない構造が出てくるが（図4参照）、中心管は、非常に興味深い再生メカニズムを示唆する場所で、我々がここ数年興味を持って研究しているところである。中心管は図4に示すように、脊髄の真ん中を貫通する管で、中を脳脊髄液が流れているとされる。中心管を構成する細胞は上衣細胞と呼ばれる。上衣細胞は胎生期、脊髄や脳が発生する時期に幹細胞として中心的な働きをする細胞である。従って、上衣細胞は成人期に達しても潜在的な幹細胞の性質を保持している可能性がある。我々はここ4～5年の研究で、脊髄損傷部の近傍に位置する中心管の上衣細胞が、幼若細胞に脱分化して盛んに増殖して、周囲の脊髄損傷部位に遊走し、結局はオリゴデンドロサイトに分化して、脊髄の再生に寄与する所見を観察している。この方法によって、脊髄組織として残った部位に新しいグリア細胞を供給する、つまり再生活動が行われているわけである。A領域では脊髄そのものの再生が行われていると言える。A領域は、ある程度組織は壊れるが、早期に基底膜に覆われるので、脊髄

としての環境が保たれる部位である。ここでは、上衣細胞の再生機能によってグリア細胞が供給されるという脊髄特有の再生メカニズムが働いている。これは重要な現象であるが、まだその詳細を述べるまでには至っていない。この現象がB領域での修復作業と比べていかに違うかが分かる。B領域では、末梢神経の環境に露出した脊髄の軸索がその環境に適応して生き残っているといえるが、A領域では中枢神経の環境が保たれたために、修復のメカニズムも中枢神経の修復・再生様式を踏襲することができたと考えることができる。

## 細胞移植の問題点

細胞移植が、A領域とB領域の神経組織再生にどのように影響を及ぼすかについて考えてみたい。考えやすいのは末梢神経の特性を持つB領域であろうと思われるので、まずB領域から考えてみたい。ここに現れる組織は神経軸索、基底膜、シュワン細胞、線維芽細胞、コラーゲン線維が主な構成成分で、他に付け足すなら血管の形成などである。神経軸索以外は全て外来の成分である。全て脊髄組織には無いもので、通常中枢組織からは排除されているものである。脊髄損傷前の脊髄内の軸索は、オリゴデンドロサイトによって保護され、アストロサイトによって栄養補給されていたものである。

軸索が脊髄損傷によって中枢神経の環境を失ってしまい、生き残るために末梢神経の型をとるようになったと考えられる。この現象が起こっているのが、図2の脊髄標本に見られる空洞部（つまりアストロサイトが排除された\*の部位）である。（オリゴデンドロサイトは中枢神経の軸索を囲んで髄鞘を作る細胞で、末梢神経のシュワン細胞に相当する。シュワン細胞では、一個のシュワン細胞は一本の軸索を囲むのみであるが、オリゴデンドロサイトは多くの突起を出して無数の軸索に髄鞘を形成することができる。また、オリゴデンドロサイトは基底膜を作ることができない。）

細胞移植をする場合に、移植細胞はどの部位に入るかを問われると、この場合はB領域、あるいはその近辺と答えるであろう。移植細胞が非神経由来の組織ならば当然B領域となるであろう。逆に中枢神経由来の移植細胞はB領域で生き残ることは出来ない。ここでは末梢神経由来のシュワン細胞や、再生を促進する有効因子を分泌する骨髄間質細胞のような結合組織由来の細胞が生き残りやすいと考えられる。

一方、A領域への移植はどうだろうか。A領域への移植は難しいように思われるが、実際には細胞移植はこのような中枢神経部位で行われるものが多いと考えられる。

図1を見てほしい。移植された骨髄間質細胞は脊髄組織内にはいっており、その周りに神経軸索が伸びている。

このような移植細胞と宿主側神経軸索との共存関係が保たれるなら大きな再生効果が得られると考えられる。移植細胞が中枢神経由来であるなら、A領域に移植して生着させる可能性が高く、効果的な移植が可能と考えられる。図1の場合は骨髄間質細胞の移植である。ここでは移植細胞はうまく脊髄内に入っているようである。周りの神経線維も好ましい反応を示している。このまま行けば移植は成功かとも思われる。しかしこの実験では、2～3週以後には移植片は脱落・喪失している。恐らく移植片は神経系由来ではなく結合組織由来であったために共存出来なかったのではないかと考えられる。中枢神経系由来でない細胞をA領域に移植するのは無意味とも考えられる。

技術的には、移植操作でA領域を大きく傷つけないという保証が必要である。移植によって脊髄を大きく傷つけることは新たなB領域を生み出すことになる。そういうことがないという条件、つまりA領域を保全するという条件付きで細胞移植が意味を持つ。そして移植細胞の候補の一つが中心管上衣細胞である。

なお、脊髄損傷のラットを歩行運動を強制することによって（つまりリハビリテーションによって）歩行の回復が促進されることを示した論文[11]を出している。本題と主題がややずれるのでここは触れない。

## 文献

- [1] Ide C, Tohyama K, Yokota R, Nitatori T, Onodera S (1983) Schwann cell basal lamina and nerve regeneration. *Brain Res* 288: 61–75
- [2] Xu Y, Tamamaki N, Noda T, Kimura K, Itokazu Y, Matsumoto N, Dezawa M, Ide C (2005) Neurogenesis in the ependymal layer of the adult rat 3rd ventricle. *Exp Neurol* 192(2): 251–264
- [3] Itokazu Y, Kitada M, Dezawa M, Mizoguchi A, Matsumoto N, Shimizu A, Ide C (2006) Choroid plexus ependymal cells host neural progenitor cells in the rat. *Glia* 53(1): 32–42
- [4] Matsumoto N, Taguchi A, Kitayama H, Watanabe Y, Ohta M, Yoshihara T, Itokazu Y, Dezawa M, Suzuki Y, Sugimoto H, Noda M, Ide C (2010) Transplantation of cultured choroid plexus epithelial cells via cerebrospinal fluid shows prominent neuroprotective effects against acute ischemic brain injury in the rat. *Neurosci Lett* 469(3): 283–288
- [5] Ide C, Nakai Y, Nakano N, Seo TB, Yamada Y, Endo K, Noda T, Saito F, Suzuki Y, Fukushima M, Nakatani T (2010) Bone marrow stromal cell transplantation for treatment of sub-acute spinal cord injury in the rat. *Brain Res* 1332: 32–47
- [6] Nakano N, Nakai Y, Seo TB, Homma T, Yamada Y, Ohta M, Suzuki Y, Nakatani T, Fukushima M, Hayashibe M, Ide C (2013) Effects of bone marrow stromal cell transplantation through CSF on the subacute and chronic spinal cord injury in rats. *PLoS One* 8(9): e73494
- [7] Kanekiyo K, Nakano N, Noda T, Yamada Y, Suzuki Y, Ohta M, Yokota A, Fukushima M, Ide C (2016) Transplantation of choroid plexus epithelial cells into contusion-injured spinal cord of rats. *Restor Neurol Neurosci* 34(3): 347–366
- [8] Kanekiyo K, Nakano N, Homma T, Yamada Y, Tamachi M, Suzuki Y, Fukushima M, Saito F, Ide C (2017) Effects of multiple injection of bone marrow mononuclear cells on spinal cord injury of rats. *J Neurotrauma* 34(21): 3003–3011
- [9] Kanekiyo K, Wakabayashi T, Nakano N, Yamada Y, Tamachi M, Suzuki Y, Fukushima M, Saito F, Abe S, Tsukagoshi C, Miyamoto C, Ide C (2018) Effects of intrathecal injection of the conditioned medium from bone marrow stromal cells on spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 35(3): 521–532
- [10] Nakano N, Kanekiyo K, Yamada Y, Tamachi M, Suzuki Y, Fukushima M, Saito F, Abe S, Tsukagoshi C, Miyamoto C, Ide C (2019) Structures of filum terminale and characteristics of ependymal cells of its central canal in rats. *Brain Res* 1707: 208–215
- [11] Hayashibe M, Homma T, Fujimoto K, Oi T, Yagi N, Kashiwara M, Nishikawa N, Ishizumi Y, Abe S, Hashimoto H, Kanekiyo K, Imagita H, Ide C, Morioka S (2016) Locomotor improvement of spinal cord-injured rats through treadmill training by forced plantar placement of hind paws. *Spinal Cord* 54(7): 521–529



# Spinal Cord Regeneration: the mechanism re-considered

Chizuka Ide<sup>1</sup>, Norihiko Nakano<sup>2</sup>, Kenji Kanekiyo<sup>2</sup>, Seiya Abe<sup>1</sup>, Chihiro Tsukagoshi<sup>3</sup>, Chimi Miyamoto<sup>3</sup>,  
Masahiro Tamachi<sup>4</sup>, Hinako Yokoyama<sup>5</sup> and Miki Hayashibe<sup>6</sup>

1. Department of Occupational Therapy, Faculty of Rehabilitation, Biwako Professional University of Rehabilitation
2. Department of Physical Therapy, Faculty of Rehabilitation, Biwako Professional University of Rehabilitation
3. Department of Occupational Therapy, Faculty of Health Science, Aino University
4. Department of Physical Therapy, Faculty of Health Science, Aino University
5. Department of Nursing, Faculty of Health Science, Aino University
6. Department of Occupational Therapy, Faculty of Health Sciences, Osaka Health Science University

---

## Abstract

When the central nervous system (CNS), including the spinal cord, is mechanically injured, the CNS tissue is separated into two parts that are histologically different from each other: one part retains the CNS tissue environment, whereas the other part loses the CNS tissue, which is followed by invasion of collagen fibrils, as seen in the peripheral nervous system (PNS). In the former, CNS tissues can be repaired and survive as the CNS tissues, whereas in the latter, the remaining CNS axons are exposed to collagen fibrils, and finally invested by basal lamina to survive as PNS axons. These processes are important in discussing the problem of spinal cord regeneration. In the case of cell grafting, we should consider whether the grafts should be placed, in the CNS or PNS compartment. Furthermore, nervous system-derived tissue should be used for grafting. Grafting of non-nervous tissue should be rejected in the CNS environment. Herein, we considered ependymal (epithelial) cells of the central canal. Ependymal cells are key-point intrinsic cells for spinal cord regeneration. Ependymal cells of the central canal can be used as transplants for spinal cord regeneration. Ependymal cells should be transplanted in the CNS environment.

---

**Keywords:** spinal cord injury, cell transplantation, central nervous system environment, peripheral nervous system environment, ependymal cell, oligodendrocyte, Schwann cell

---