

〈原著論文〉

新規核酸アナログ COA-CI による脊髄損傷後の 血管新生および機能回復効果

坂本 一晴^{1, 2)}, 氷見 直之¹⁾, 中村-丸山 恵美¹⁾, 萩原 喜美子¹⁾,
林 範人³⁾, 長谷川 徹^{2, 3)}, 宮本 修¹⁾

1) 川崎医科大学生理学 2,
2) 川崎医科大学脊椎・災害整形外科,
3) 聖隷淡路病院

抄録 2-chloro-carbocyclic oxetanocin A (COA-CI) はアデノシン類似体合成化合物であり in vitro にて血管新生作用が報告されており, またラットの脳卒中モデルに対する投与で神経保護, 血管新生および機能回復効果が示されている. 本研究ではこれらの効果が脊髄損傷モデルにおいても発揮されるか否かを評価した. 荷重装置により T9レベルの脊髄損傷モデルラットを作製し, 損傷直後から COA-CI を5日間腹腔内投与した COA-CI 群と, 同量の生理食塩水を投与した vehicle 群に分けた. 脊髄損傷14日後に運動機能を Basso-Beattie-Bresnahan Locomotor Rating Scale スコア (BBB スコア) と傾斜台試験にて, 血管新生をラミニンの免疫染色により後索の血管数と血管面積を測定することで評価した. 運動機能は BBB スコアと傾斜台試験ともに COA-CI 群で vehicle 群に比べて有意に改善した. 血管新生は COA-CI 群で血管数および血管面積ともに有意に増加した. これらの結果から, COA-CI の脊髄損傷後急性期における投与は運動機能改善および血管新生をもたらす, 脊髄損傷急性期の新規治療薬としての可能性が示された.

doi:10.11482/KMJ-J202046065 (令和2年10月8日受理)

キーワード: COA-CI, 血管新生, 脊髄損傷, 機能回復促進

緒言

脊髄損傷は重篤な感覚障害や運動機能低下を誘発することから, 多くの脊髄損傷患者は生活の質が低下し, また, 損傷後の平均余命の低下が生じる¹⁾. 脊髄損傷は外傷患者の3.7%に相当し, 死亡率は5.6%であると報告されており²⁾, 多くの場合, 外傷による機械的ストレスに起因して四肢や体幹に重度の機能障害を引き起こす³⁾. 脊髄損傷後の病態生理学的な検討として, 概ね以下の2段階に分けられている.

脊髄への直接的な機械的損傷による一次細胞死と広範囲な出血およびそれによる血流減少が発生する. 二次的損傷として炎症反応に伴う細胞傷害と⁴⁾, その後の癒痕組織の形成による軸索再生阻害がある⁵⁾. 我々は損傷初期の一次細胞死の段階に治療介入することで脊髄損傷に対して有効な治療効果が期待できると考えた. 一方で, 脊髄損傷の治療には血管新生の促進が有効であるとの知見も報告されている. 新生血管は血管内皮細胞の増殖と遊走あるいは骨髄由来血

別刷請求先
宮本 修
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学生理学 2

電話: 086 (462) 1111
ファックス: 086 (462) 1199
Eメール: mosamu@med.kawasaki-m.ac.jp

管内皮前駆細胞の増殖や遊走に起因し⁶⁾、循環機能を改善することで組織治癒をもたらす⁷⁾。脳血管障害において病巣中心部では血液循環障害に伴い虚血となるが、病巣辺縁部では中心部ほど重篤な虚血は生じず、細胞死が抑えられた状態にある。これらの残存する神経細胞を保護することで血管障害に伴う重篤な神経症状を軽減できることが知られている⁸⁾。また血管新生による組織治癒には brain derived neurotrophic factor (BDNF) など神経細胞保護に関わる因子が重要な働きをすることが示唆されている⁹⁾。本研究では、血管新生効果が高く安定した合成アデノシンアナログの新規薬剤である 2-chloro-carbocyclic oxetanocin A (COA-Cl)^{10, 11)} に着目した。これまでの研究で、COA-Cl が *in vivo* でヒト臍帯血内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cell : HUVEC) とウサギの角膜に血管新生反応を誘導することが示されてきた¹²⁾。さらに、我々は脳卒中モデル動物を使った研究において、COA-Cl の血管新生と神経細胞保護効果の両方による運動機能回復促進についてすでに報告しており¹³⁾、今回、COA-Cl の脊髄損傷に対する作用を調べる目的で、脊髄損傷初期における COA-Cl 投与で早期の血管新生が誘導されることが治療効果に関与するという仮説を立て、ラット脊髄損傷モデルを用いて COA-Cl の治療効果を行動的および組織学的実験により検証した。なお脊髄損傷モデルの運動機能改善に対する COA-Cl の脊髄細胞保護効果については、今後の研究課題と考えている。

対象と方法

動物

本研究では、生後 8 ~ 9 週齢の Sprague-Dawley 系ラット (雄, 280 ~ 300 g) を合計 25 頭使用した。動物実験は川崎医科大学の動物実験委員会によって承認された (承認番号 : 17-046, 19-014)。

脊髄損傷モデル

ラットに 3 種混合麻酔 (メドミジン 0.3 mg/

kg, ミダゾラム 4.0 mg/kg およびブトルファンール 5.0 mg/kg) を腹腔内投与し背側の脊柱棘突起から正中切開を行い T8 ~ 10 の胸椎を椎弓切除し硬膜を露出させた。脊髄破壊には当研究室で確立された荷重装置を使用した¹⁴⁾。先端径 2 mm の 20 g のロッドを、25 mm の高さから露出した脊髄の T9 レベルに落下させ、1 分間保持して脊髄を圧迫した。不全対麻痺を確認した後、筋肉と皮膚の層を創閉鎖した。その後、早期覚醒のためにアンチセダン (0.3 mg/kg) を腹腔内投与した。手術は全て 37°C の保温パッド上にて実施した。覚醒後は吸水チップ上で飼育し、排尿機能を回復するまで毎日膀胱圧迫を行った。ラットは荷重装置による負荷を与えない sham 群、COA-Cl 投与群、Vehicle 投与群 (対照) それぞれ n = 5 とした。

COA-Cl

COA-Cl はアデノシン類似体の新規低分子化合物であり、生理食塩水 (1.5 mg/ml) に溶解し、COA-Cl 群に対し 6.0 mg/kg を脊髄損傷後 5 日間連続して腹腔内投与した。Vehicle 群には同様に損傷直後から COA-Cl 群と同量の生理食塩水を腹腔内に投与した。

BBB スコア

運動機能は、関節運動、関節可動域、協調運動の評価を含む信頼性の高い Basso-Beattie-Bresnahan Locomotor Rating Scale スコア (BBB スコア) にて脊髄損傷 14 日後に評価した^{15, 16)}。

傾斜台試験

傾斜台試験を損傷 14 日後に行った。0 ~ 90° の範囲で角度を調整できる可動プレートにラバーマットを貼り付けラットを置き、可動プレートの傾斜を徐々に増加させ、ラットが 5 秒間落下せずに自身を維持できる最高角度 (維持可能角度) を記録した¹⁷⁾。

免疫染色

COA-Cl の血管新生効果を調べるため¹⁸⁾、損

傷14日後 (COA-CI:n=5, Vehicle:n=5) のラットをペントバルビタールナトリウム (50 mg/kg) にて麻酔後, 4%パラホルムアルデヒドを心臓より灌流し固定を行った. 脊髄を摘出し10-30%スクロース溶液で5日間脱水した後, 凍結包埋剤 (ティシューテック O.C.T. コンパウンド, サクラファインテックジャパン株式会社, 東京, 日本) で包埋凍結した. 凍結した脊髄組織よりクリオスタットを用いて損傷中心から頭尾側2.5 mm および5.0 mm のレベルにて厚さ25 μ m の冠状切片を作成した. 切片を99, 70%エタノール, および0.1%トリトン-X100 (Sigma Aldrich, セントルイス, ミズーリ州, アメリカ合衆国) を含む0.01M リン酸緩衝生理食塩水に浸漬後, 0.01M クエン酸緩衝液中で加熱処理した. その後, 切片を5%ロバ血清 (Sigma Aldrich) でプロッキングし, 抗ラミニン抗体 (ウサギ抗体, 1:1,000, Sigma Aldrich) で4°C下にて一晩反応させた. その後, 0.01M リン酸緩衝生理食塩水で洗浄し二次抗体 (Alexa fluor 488抗ウサギ IgG, 1:1,000, Thermo Fisher Scientific, ウォルサム, マサチューセッツ州, アメリカ合衆国) で室温下にて1時間暗所で反応させた. 0.01M リン酸緩衝生理食塩水で洗浄後封入し, 後索の錐体路領域の血管面積測定用 (BZ-X700, 株式会社キーエンス, 大阪, 日本) および血管数測定用 (LSM700, Carl Zeiss Microscopy, イエナ, ドイツ) の撮像を行い, Image J (National Institutes of Health, ベセスダ, メリーランド州, アメリカ合衆国) にて面積および数を測定し COA-CI および Vehicle 群間の同部位で比較した.

統計

データは平均値 \pm 標準偏差として記載した. 運動機能の統計にはスチューデント t 検定を, また血管数と血管面積の統計には分散分析を用いた. p 値 <0.05 を統計的に有意な差とした.

結果

運動機能

脊髄損傷14日後の BBB スコアは COA-CI 群

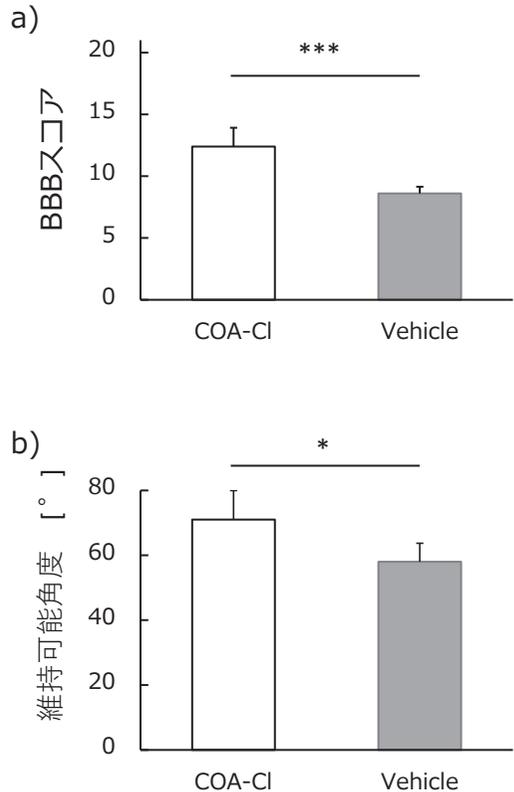


図1 脊髄損傷14日後の運動機能

a) BBBスコア, b) 傾斜台試験における維持可能角度

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

で 12.4 ± 1.52 , Vehicle群で 8.6 ± 0.55 であり (図1a), COA-CI群のBBBスコアはVehicle群に比べ有意に改善していた ($p = 0.0008$). また脊髄損傷14日目に行った傾斜台試験にてラットが体勢維持可能だった角度はCOA-CI群で $71 \pm 8.9^\circ$, Vehicle群で $58 \pm 5.7^\circ$ であり (図1b), COA-CI群にて有意に改善された ($p = 0.025$). 一方 Sham 群 ($n = 5$) の BBB スコアは満点の 21.0 ± 0.0 であり, 傾斜台試験では最大傾斜の $80 \pm 0.0^\circ$ であった.

血管数および血管面積

脊髄後索における COA-CI による血管新生効果を損傷14日後のラミニン染色により評価した. 血管数は COA-CI 群において (図2a), 損傷中心から頭側5.0, 2.5および尾側2.5, 5.0 mm の領域でそれぞれ 165 ± 45.5 , 178 ± 25.3 , $222 \pm$

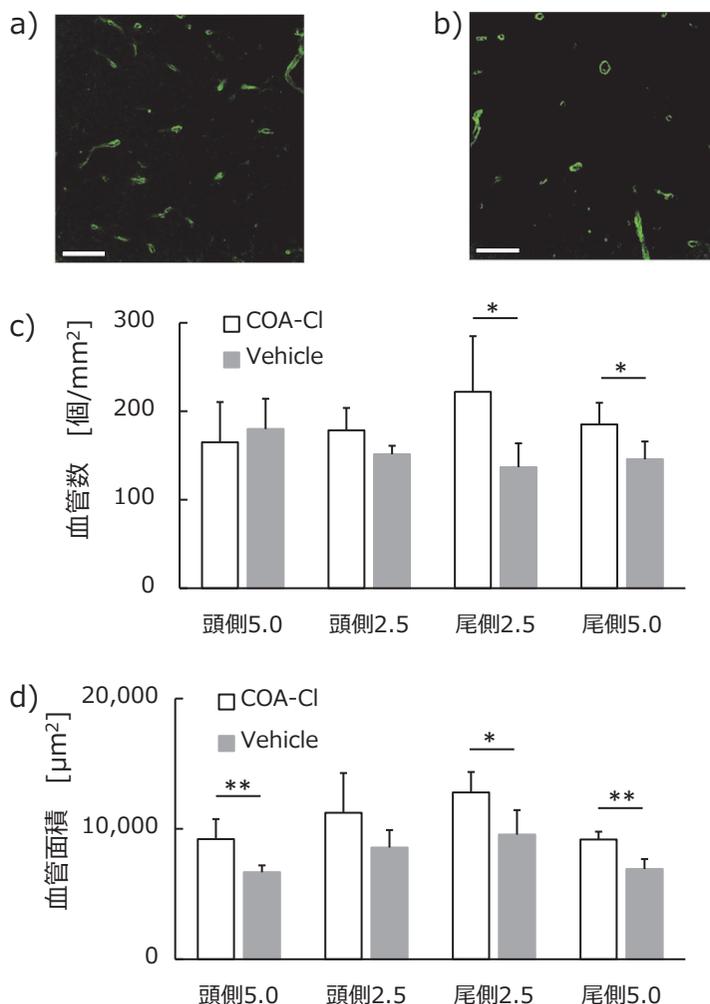


図2 脊髄損傷14日後の血管数および血管面積 抗ラミニン抗体を用いた組織免疫染色像よりカウントした。

a) COA-CI群, b) Vehicle群の後索領域のラミニン染色像 スケール=50 µm, c) 血管数の比較, d) 血管面積の比較 *p < 0.05, **p < 0.01

63.0, 185 ± 24.5 個/mm²であった。対照的に, Vehicle群の血管数(図2b)は 180 ± 34.1 , 151 ± 9.6 , 137 ± 26.9 , 146 ± 20.1 個/mm²であり, 尾側2.5 (p = 0.028) および5.0 mm (p = 0.024) の領域で COA-CI群の血管数が有意に多かった(図2c)。また, 後索の0.389 mm²の領域内における血管面積を蛍光輝度で測定した結果, COA-CI群の頭側5.0, 2.5, 尾側2.5, 5.0 mmそれぞれのレベルにて $9,207 \pm 1,542$, $11,236 \pm 3,047$, $12,791 \pm 1,575$, $9,178 \pm 6,057$ µm²であっ

た。一方 Vehicle群の血管面積は $6,673 \pm 5,256$, $8,567 \pm 1,343$, $9,562 \pm 1,883$, $6,920 \pm 762$ µm²であり, 頭側5.0 mm (p = 0.008), 尾側2.5 mm (p = 0.019) および尾側5.0 mm (p = 0.0008) において COA-CI群の血管面積が有意に大きかった(図2d)。

考 察

COA-CIを脊髄損傷直後の急性期に5日間連続投与した結果, BBBスケール(図1a)およ

び傾斜台試験 (図1b) に示したように運動機能が vehicle 群に対して有意に回復した. このように中枢神経系の損傷後急性期において COA-CI を投与することがその後の回復に効果的であることは, 脳梗塞モデル¹³⁾ および脳出血モデル¹⁹⁾ のラットを用いた従来の研究結果でも示されており, 本研究の結果を支持するものであった. これらの既往研究において COA-CI が脳損傷後の回復に効果を発揮した機序が検討されており, COA-CI が i) 細胞外シグナル制御キナーゼ (ERK) をリン酸化し細胞保護効果を発揮した¹³⁾, ii) 核酸への酸化ストレスを低減させた¹⁹⁾ など, 損傷初期において複数の機序にて細胞保護効果をもたらしていることが示された.

本研究ではさらに脊髄損傷14日後に COA-CI 投与群で Vehicle 群と比較し血管新生の有意な増加が認められた (図 2). COA-CI が血管新生効果を有することは角膜の血管増加の例などで示されてきたが¹²⁾, 我々は COA-CI 投与が脊髄においても血管新生を促進させることを示した. 脊髄損傷部位にて慢性期に微小血管を含む血管が新生したことで損傷部に酸素とグルコースが供給され機能回復を促進した報告例^{20, 21)} のように, 損傷部における血管の新生は機能回復に重要な影響を与えうる. さらに血管の増加に伴い, 血管内皮細胞を囲むペリサイトが増加し神経細胞の保護と環境の安定に関与しているとの報告^{22, 23)} もあり, COA-CI の血管新生効果により直接および2次的に脊髄損傷後の機能回復が促進されていると考えられた. 一方, 脊髄損傷部で血管新生促進因子, 血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) が増加し, 血管が増加することでニューロンやオリゴデンドロサイトが保護される可能性も報告されているが^{24, 25)}, COA-CI は VEGF を介さない経路で血管の増加および神経細胞の保護をもたらすことも示唆されている²⁶⁾.

以上のように, COA-CI には中枢神経系損傷後の急性期における細胞保護効果と同時に VEGF 非依存性の血管新生効果を有しており,

その双方の効果が発揮されたことにより脊髄損傷後の運動機能の改善をもたらしたと考えられる. しかし, 本研究では急性期の細胞保護およびその後の血管新生の詳細なメカニズムや COA-CI の投与時期の検討も行っていないため, COA-CI による機能改善が初期の細胞保護効果またはその後の血管新生効果のどちらに起因するか, または双方によるものかの研究が必要と考える. 脊髄損傷後急性期の細胞死に対する COA-CI の作用機序について, これまでの研究からプリン受容体や ERK を介する経路の関与がわかっている¹³⁾ ため生化学的手法およびプリン受容体阻害剤を用いた検証実験を計画している.

結論として, 脊髄損傷後の急性期における COA-CI の投与は血管新生を増加させ運動機能の回復をもたらした. この結果から, COA-CI は脊髄損傷後の機能回復に効果的な治療薬としての可能性を有することが示唆された.

COI

今回の研究において開示すべき利益相反はありません.

謝 辞

本研究で使用した COA-CI を供与くださいました香川大学医学部薬物生体情報学の塚本郁子先生に深謝申し上げます.

また本研究は川崎医科大学大学院プロジェクト研究費 (R01-大003) により遂行しました.

引用文献

- 1) Shibahashi K, Nishida M, Okura Y, Hamabe Y: Epidemiological State, Predictors of Early Mortality, and Predictive Models for Traumatic Spinal Cord Injury A Multicenter Nationwide Cohort Study. *Spine*. 2019; 44: 479-487. doi: 10.1097/BRS.0000000000002871.
- 2) Shingu H, Ikata T, Katoh S, Akatsu T: Spinal cord injuries in Japan: a nationwide epidemiological survey in 1990. *Paraplegia*. 1994; 32 :3-8. doi: 10.1038/sc.1994.2.
- 3) Vaccaro AR, Koerner JD, Radcliff KE, *et al.*: AOSpine subaxial cervical spine injury classification system. *Eur Spine J*. 2016; 25: 2173-2184. doi: 10.1007/s00586-015-

- 3831-3.
- 4) Fleming JC, Norenberg MD, Ramsay DA, Dekaban GA, Marcillo AE, Saenz AD, Pasquale-Styles M, Dietrich WD, Weaver LC: The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury. *Brain*. 2006; 129: 3249-3269. doi: 10.1093/brain/aw1296
 - 5) Tran AP, Warren PM, Silver J: The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury. *Physiol Rev*. 2018; 98: 881-917. doi: 10.1152/physrev.00017.2017.
 - 6) Shen Q, Goderie SK, Jin L, Karanth N, Sun Y, Abramova N, Vincent P, Pumiglia K, Temple S: Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science*. 2004; 304: 1338-1340. doi: 10.1126/science.1095505.
 - 7) Facchiano F, Fernandez E, Mancarella S, *et al.*: Promotion of regeneration of corticospinal tract axons in rats with recombinant vascular endothelial growth factor alone and combined with adenovirus coding for this factor. *J Neurosurg*. 2002; 97: 161-168. doi: 10.3171/jns.2002.97.1.0161.
 - 8) Fisher M, Takano K: The penumbra, therapeutic time window and acute ischemic stroke. *Baillieres Clin Neurol*. 1995; 4: 279-295.
 - 9) Hetman M, Kanning K, Cavanaugh JE, Xia G: Neuroprotection by brain-derived neurotrophic factor is mediated by extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *J BiolChem*. 1999; 274: 22569-225680. doi: 10.1074/jbc.274.32.22569.
 - 10) Bisacchi GS, Braitman A, Cianci CW, Clark JM, Field AK, Hagen ME, Hockstein DR, Malley MF, Mitt T, Slusarchyk WA: Synthesis and antiviral activity of enantiomeric forms of cyclobutyl nucleoside analogues. *J Med Chem*. 1991; 34: 1415-1421. doi: 10.1021/jm00108a026.
 - 11) Sakakibara N, Igarashi J, Takata M, Konishi R, Kato Y, Tsukamoto I: Synthesis and Evaluation of Novel Cyclopropane Nucleoside as Potential Tube Formation Agents. *Chem Pharm Bull*. 2017; 65: 504-510.
 - 12) Tsukamoto I, Sakakibara N, Maruyama T, *et al.*: A novel nucleic acid analogue shows strong angiogenic activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 399: 699-704. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.003.
 - 13) Okabe N, Nakamura E, Himi N, Narita K, Tsukamoto I, Maruyama T, Sakakibara N, Nakamura T, Itano T, Miyamoto O: Delayed administration of the nucleic acid analog 2CI-C.OXT-A attenuates brain damage and enhances functional recovery after ischemic stroke. *Brain Res*. 2013; 1506 :115-131. doi: 10.1016/j.brainres.2013.02.009.
 - 14) Hayashi N, Himi N, Nakamura-Maruyama E, Okabe N, Sakamoto I, Hasegawa T, Miyamoto O: Improvement of motor function induced by skeletal muscle contraction in spinal cord-injured rats. *Spine J*. 2019; 19: 1094-1105.
 - 15) Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC: A sensitive and reliable locomotor rating-scale for open-field testing in rats. *J Neurotrauma*. 1995; 12: 1-21. doi: 10.1089/neu.1995.12.1.
 - 16) Metz GA, Merkler D, Dietz V, Schwab ME, Fouad K: Efficient testing of motor function in spinal cord injured rats. *Brain Res*. 2000; 883: 165-177. doi: 10.1016/s0006-8993(00)02778-5.
 - 17) Rivlin AS, Tator CH: Objective clinical assessment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat. *J Neurosurg*. 1977; 47: 577-581. doi: 10.3171/jns.1977.47.4.0577.
 - 18) Surey S, Berry M, Logan A, Bicknell R, Ahmed Z: Differential cavitation, angiogenesis and wound-healing responses in injured mouse and rat spinal cords. *Neuroscience*. 2014; 275: 62-80. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.06.003.
 - 19) Lu F, Nakamura T, Okabe N, *et al.*: COA-Cl, a Novel Synthesized Nucleoside Analog, Exerts Neuroprotective Effects in the Acute Phase of Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2016; 25: 2637-2643. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.006.
 - 20) Karamouzian S, Eskandary H, Saeed A, Reihani-Kermani H, Aboosaeedi HR, Malekpoor-Afshar R, Safizade H, Eskandari M: Effect of atorvastatin on angiogenesis in degenerated intervertebral disc in rat. *Spine*. 2011; 36: 1824-1828. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181d4e15a.
 - 21) Samantaray S, Das A, Matzelle DC, Yu SP, Wei L, Varma A, Ray SK, Banik NL: Administration of low dose estrogen attenuates persistent inflammation, promotes angiogenesis, and improves locomotor function following chronic spinal cord injury in rats. *J Neurochem*. 2016; 137: 604-617. doi: 10.1111/jnc.13610.Epub2016Apr12.
 - 22) Mayo JN, Kauer SD, Brumley MR, Bearden SE: Pericytes improve locomotor recovery after spinal cord injury in male and female neonatal rats. *Microcirculation*. 2020. doi: 10.1111/micc.12646.Online ahead of print.

- 23) Picoli CC, Coimbra-Campos LMC, Guerra DAP, Silva WN, Prazeres PHDM, Costa AC, Magno LAV, Romano-Silva MA, Mintz A, Birbrair A, Pericytes Act as Key Players in Spinal Cord Injury. *Am J Pathol.* 2019; 189: 1327-1337. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.03.008.
- 24) Carmeliet P, Jain RK: Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011; 473: 298-307. doi: 10.1038/nature10144.
- 25) Xu ZX, Zhang LQ, Zhou YN, Chen XM, Xu WH. Histological and functional outcomes in a rat model of hemisected spinal cord with sustained VEGF/NT-3 release from tissue-engineered grafts. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2020; 48: 362-376. doi: 10.1018/21691401.2019.1709860.
- 26) Igarashi J, Hashimoto T, Kubota Y, *et al.*: Involvement of SIP1 receptor pathway in angiogenic effects of a novel adenosine-like nucleic acid analog COA-CI in cultured human vascular endothelial cells. *Pharmacol Res Perspect.* 2014; 2: e00068. doi: 10.1002/prp2.68.

〈Regular Article〉

The angiogenesis and functional recovery effect after spinal cord injury by newly synthesized nucleotide analog, COA-CI

Issei SAKAMOTO^{1, 2)}, Naoyuki HIMI¹⁾, Emi NAKAMURA-MARUYAMA¹⁾,
Kimiko HAGIHARA¹⁾, Norito HAYASHI³⁾, Toru HASEGAWA^{2, 3)}, Osamu MIYAMOTO¹⁾

1) Department of Physiology 2, Kawasaki Medical School,

2) Department of Orthopedics, Traumatology and Spine Surgery, Kawasaki Medical School,

3) Seirei Awaji Hospital

ABSTRACT 2-chloro-carbocyclic oxetanocin A (COA-CI), a novel synthesized adenosine analog, has been reported to have a strong angiogenic effect. In our previous study using a rat model of stroke, we showed the neuroprotective, angiogenic and motor recovery effects of COA-CI. Spinal cord injury (SCI) induces severe motor dysfunction and lowers the quality of life. In our recent study, we demonstrated that acute-phase administration of COA-CI protects against spinal cord damage and facilitates motor recovery after SCI. In this study, we hypothesized that acute-phase administration of COA-CI post-SCI also induces early neovascularization and participates in motor function recovery. SCI was induced using a drop device in rats. Rats with SCI were divided into 2 groups: COA-CI and vehicle groups (n = 5 in each group). COA-CI was intraperitoneally injected (6 mg/kg in saline) once a day for 5 days immediately after SCI. In the vehicle group, only saline was administered, with the same dosing regimen as that in the COA-CI group. Fourteen days after SCI, motor function was evaluated based on Basso-Beattie-Bresnahan scoring and the inclined plane test. To evaluate angiogenesis, cryosections of the spinal cord were immunostained with anti-laminin antibody. Motor function significantly improved in the COA-CI group compared with that in the vehicle group; concomitantly, both the number and volume of blood vessels significantly increased in the COA-CI group compared with those in the vehicle group. In conclusion, acute-phase administration of COA-CI results in motor function recovery, which may be attributed to angiogenic effects.

(Accepted on October 8, 2020)

Key words : COA-CI, Angiogenesis, Spinal cord injury, Motor functional recovery

Corresponding author

Osamu Miyamoto

Department of Physiology 2, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : mosamu@med.kawasaki-m.ac.jp