

Interaction of reactive astrocytes with type I collagen induces astrocytic scar formation through the integrin-N-cadherin pathway after spinal cord injury

原, 正光

<https://hdl.handle.net/2324/1931776>

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	原 正光			
論文名	Interaction of reactive astrocytes with type I collagen induces astrocytic scar formation through the integrin-N-cadherin pathway after spinal cord injury			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	飯原 弘二
	副査	九州大学	教授	中島 欽一
	副査	九州大学	教授	飛松 省三

論文審査の結果の要旨

脊髄損傷は、永続的な四肢麻痺や感覚障害を中心とした様々な合併症を引き起こす。中枢神経系に豊富に存在する細胞であるアストロサイトは、脊髄損傷後に反応性アストログリオシスという表現型の変化を起こして、脊髄損傷の病態における重要な役割を果たす。この変化の過程において、正常アストロサイトは経時的に、反応性アストロサイト、その後に瘢痕形成アストロサイトへと変化していく。脊髄損傷亜急性期において、反応性アストロサイトは損傷部へ遊走して炎症細胞を隔離し、組織修復と機能改善に貢献する。しかし、反応性アストロサイトは、脊髄損傷後の軸索再生や機能回復の主な阻害因子であるアストロサイト瘢痕を形成する瘢痕形成アストロサイトへ徐々に変化し、脊髄損傷慢性期での機能回復を阻害してしまう。アストロサイト瘢痕は不可逆的であり、齧歯類やヒトの脊髄損傷において永続的に軸索再生を阻害するため、アストロサイト瘢痕形成メカニズムを解明し、この形成反応を制御することが可能となれば脊髄損傷の新しい治療戦略になり得ると考えた。まず、申請者らは、正常アストロサイト、反応性アストロサイト、瘢痕形成アストロサイトを明確に定義できるマーカー遺伝子を決定し、脊髄損傷後のアストロサイト瘢痕形成の制御メカニズム解明を目指した。次に、脊髄損傷から分離した反応性アストロサイトは、正常脊髄に移植された時は正常アストロサイトへ戻るが、一方、損傷脊髄に移植された時はアストロサイト瘢痕を形成することを証明し、反応性アストログリオシスの環境依存性の可塑性を示した。さらに、申請者らは、1型コラーゲンが、瘢痕形成期に脊髄中で高く発現されており、インテグリン-N-cadherin 経路を介してアストロサイト瘢痕形成を誘導することを発見した。脊髄損傷モデルマウスにおいて、反応性アストロサイトと1型コラーゲンの相互作用の薬理的なブロックはアストロサイト瘢痕形成を阻害し、それによって改善した軸索再成長やより良い機能的な結果をもたらした。

以上の本研究の結果から、脊髄損傷後の反応性アストログリオシスの環境依存性の可塑性と、反応性アストロサイトと1型コラーゲンとの相互作用によるアストロサイト瘢痕形成メカニズムが明らかとなった。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

なお本論文は共著者11名であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。