九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Tranexamic acid reduces heme cytotoxicity via the TLR4/TNF axis and ameliorates functional recovery after spinal cord injury

吉﨑, 真吾

https://doi.org/10.15017/4060027

出版情報：九州大学, 2019, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：(C) The Author(s). 2019 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License

氏　　名：吉﨑　真吾

論 文 名：Tranexamic acid reduces heme cytotoxicity via the TLR4/TNF axis and ameliorates functional recovery after spinal cord injury

（トラネキサム酸投与は脊髄損傷後の TLR4/TNF 経路を介するヘム毒性を軽減させ機能回復を改善させる）

区　　分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

脊髄が外傷を受けると、脊髄病変部には出血や神経炎症が起こるため、脊髄損傷の予後は悲惨なものになる。近年、抗線溶薬の一つであるトラネキサム酸(以下、TXA)が、出血性外傷後の出血量を減少させる効果があることが報告され、注目されている。しかし、TXA が脊髄損傷の病態に与える効果については明らかでない。

そこで我々は、マウス胸髄に圧挫損傷を加えた脊髄損傷モデルを作成し、TXA を腹腔内に投与後、損傷部の出血量を定量した。組織損傷の重症度は、免疫組織学的・遺伝子発現解析で評価した。損傷部の出血に関しては、赤血球の分解産物の一つに挙げられるヘムはダメージ関連分子パターン(DAMPs)として細胞の危機を知らせるアラームとして機能していることから、我々はヘムに注目し、脊髄損傷の病態におけるヘムの影響について検討した。

脊髄損傷後に TXA を投与すると、病変部の出血量は有意に減少し、ヘムの量・脱髄範囲も減少した。損傷脊髄では、DAMPs の受容体である Toll 様受容体 4(以下、TLR4)の発現が主にミクログリア細胞に増加していた。In vitro でミクログリア培養細胞に対してヘムを添加すると、ヘム濃度依存性に TLR4 と腫瘍壊死因子(以下、TNF)の発現が増加した。In vivo で Naive 脊髄に赤血球を注入してミクログリア細胞に発現する TLR4 を評価したところ、非溶血赤血球を注入しても有意な変化は認められないが、溶血赤血球またはヘム溶液を注入したときのみ有意に増加した。脊髄損傷後に TXA を投与したマウスでは、生理食塩水を投与した対照群マウスと比較して、病変部における TLR4・TNF の発現が有意に減少し、その結果アポトーシス細胞の有意な減少・運動機能の有意な回復を認めた。

結論として、脊髄損傷後に TXA を投与することで、損傷部の出血量を減少・ヘムによる TLR4/TNF 経路への誘導を減少させ、病変部でのヘム毒性を軽減させる効果が得られたことが示された。我々の知見は、脊髄損傷後急性期治療において TXA も治療選択肢となり得ることを示唆している。