

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

吉崎, 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

(別紙様式2)

|        |  |
|--------|--|
| 氏名     | 吉崎 真吾  |
| 論文名    | Tranexamic acid reduces heme cytotoxicity via the TLR4/TNF axis and ameliorates functional recovery after spinal cord injury |
| 論文調査委員 | 主査 九州大学 教授 岩城 徹<br>副査 九州大学 教授 飛松 省三<br>副査 九州大学 教授 飯原 弘二  |

### 論文審査の結果の要旨

脊髄損傷の病変部には出血や神経炎症が起こり、しばしば永続的な機能・感覚障害を引き起こす。抗線溶薬の一つであるトラネキサム酸が、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、トラネキサム酸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。そこでマウス胸髄に圧挫損傷を加えた脊髄損傷モデルを作出し、トラネキサム酸を腹腔内に投与後、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、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。実験の結果、脊髄損傷後にトラネキサム酸を投与すると、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(TLR4)の発現が主にミクログリア細胞で増加していた。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(TNF)の発現が増加した。In vivoで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。脊髄損傷後にトラネキサム酸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、脊髄損傷後にトラネキサム酸を投与することで、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。脊髄損傷後急性期治療においてトラネキサム酸も治療選択肢となり得ることが示された。

以上の成績はこの方面の研究に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概ね適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。