

Glial scar survives until the chronic phase by recruiting scar-forming astrocytes after spinal cord injury

田丸, 哲弥

<https://hdl.handle.net/2324/6787512>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.



(別紙様式 2)

氏 名	田丸 哲弥
論 文 名	Glial scar survives until the chronic phase by recruiting scar-forming astrocytes after spinal cord injury
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 吉本 幸司 副 査 九州大学 教授 神野 尚三 副 査 九州大学 教授 中島 欽一

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脊髄損傷後に損傷部周囲にグリア瘢痕が形成され、軸索の再生や運動機能の回復が制限される。グリア瘢痕は正常アストロサイトが反応性アストロサイトを経て瘢痕アストロサイトへと時空間的な変化を遂げることによって形成される。脊髄損傷急性期に反応性アストロサイトから瘢痕アストロサイトへの転換を抑制するとグリア瘢痕の形成が抑制され、軸索の再生が促進されることがわかっている。長らく正常アストロサイトが反応性アストロサイトへと変化するのとは一方向の変化であると考えられてきたが、近年、反応性アストロサイトは周囲環境に応じて正常アストロサイトへと変化するようになった。しかし、瘢痕アストロサイトが反応性アストロサイトや正常アストロサイトへと変化するかどうかについては不明である。申請者らはグリア瘢痕を形成するアストロサイトの遺伝子発現の変化を経時的に調べた。その結果、亜急性期の瘢痕アストロサイトに比べ慢性期のアストロサイトはグリア細胞の分化に重要な転写因子であるSox9の発現が有意に上昇し、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) 関連遺伝子の発現が有意に低下していた。これらの結果は瘢痕アストロサイトが損傷した脊髄の周囲の環境に応じて、その表現型を経時的に変化させていることを示唆している。インテグリン-N-カドヘリン経路がグリア瘢痕の形成に重要であるにもかかわらず、インテグリンやN-カドヘリンの影響を排除しても、瘢痕アストロサイトの表現型は変化しなかった。さらに、正常脊髄に移植された瘢痕アストロサイトは、インテグリンやN-カドヘリン経路に関わる遺伝子の発現を高く保ち、CSPG関連遺伝子の発現を低く抑えることで、再びグリア瘢痕を形成することを見いだした。正常脊髄に移植された瘢痕アストロサイトは周囲の正常アストロサイトを瘢痕アストロサイトに変化させることを発見した。抗 β 1インテグリン抗体の投与により慢性期のグリア瘢痕の広がりが減少し、グリア瘢痕周囲の正常アストロサイトが瘢痕アストロサイトに変化するのを阻止された。本研究結果から、脊髄損傷のグリア瘢痕は慢性期においても経時的に変化すること、瘢痕アストロサイトは細胞自律的にグリア瘢痕を形成、維持する機能を持っていることが示唆された。中枢神経損傷後にグリア瘢痕が慢性期まで維持される基本的なメカニズムが明らかとなり治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

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多数であるが、予備調査の結果、申請者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、博士（医学）の学位に値すると認める。