

Reduced Neuroinflammation Via Astrocytes and Neutrophils Promotes Regeneration After Spinal Cord Injury in Neonatal Mice

北出, 一季

<https://hdl.handle.net/2324/7182373>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 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)



氏名：北出 一季

論文名： Reduced Neuroinflammation Via Astrocytes and Neutrophils Promotes Regeneration After Spinal Cord Injury in Neonatal Mice

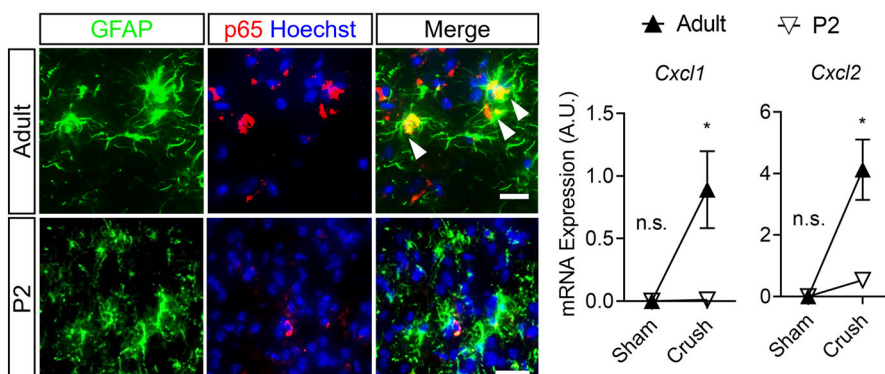
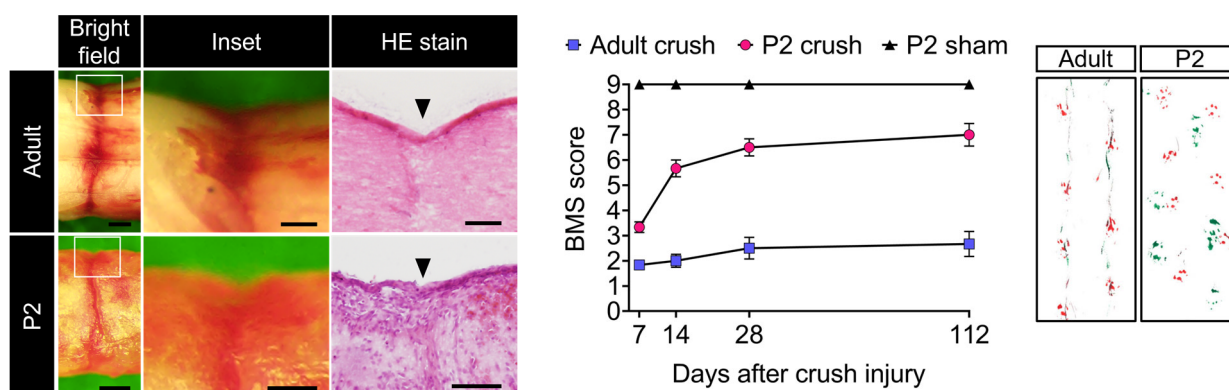
(新生仔マウスでは脊髄損傷後に好中球とアストロサイトによりもたらされる神経炎症が低減され脊髄再生が促進される)

区分： 甲

論文内容の要旨

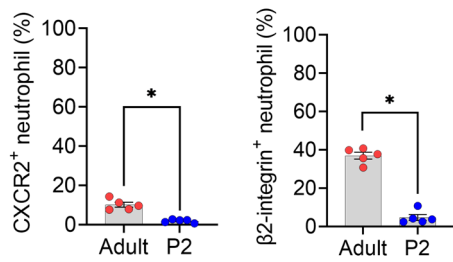
ヒトを含む成熟した哺乳類の脊髄は一度損傷を受けると完全には元に戻らないため、脊髄損傷後の四肢麻痺は回復に乏しい。しかし興味深いことに、新生児期に生じた脊髄損傷は、受傷直後は完全麻痺となっても、その後歩行可能なレベルにまで機能が回復することがある。この新生児の機能回復の背景には成体の脊髄損傷治療に役立つ新生児特有の脊髄再生能力があるかもしれないが、新生児がどのように脊髄を修復しているか分かっていない。我々は以前、年齢によって脊髄損傷後の炎症の病態が異なることを報告しており、今回は 2 日齢マウスを用い新生児(仔)における脊髄損傷後の炎症反応の病態形成と脊髄修復および機能回復との関連について解析を行った。

2 日齢(P2)のマウスに対し幅 100 μ m の鑷子で脊髄を左右から挟む脊髄圧挫損傷モデルを作成し、同様の損傷を加えた 8 週齢(Adult)のマウスをコントロールとして解析した(下図、左)。BMS による歩行機能評価を行うと、新生仔マウスの機能回復は成体マウスに比べ有意に良好であり(下図、中央)、損傷 2 週後の Foot print analyses でも新生仔で有意な歩容の回復が見られた(下図、右)。



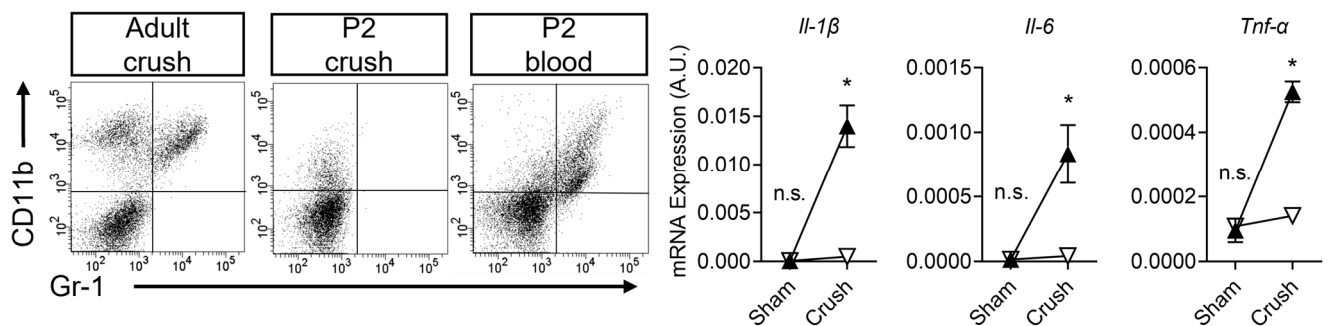
損傷 12 時間後の脊髄を採取し免疫染色を行ったところ、新生児のアストロサイトにおいて転写因子 NF- κ B の核内移行率が成体に比べ有意に低かった。この結果から、新生児アストロサイトでは NF- κ B の下流にある炎症細胞遊走因子の発現が低いのではないかと考え、アストロサイトのレポーターマウス (ALDH1L1-eGFP マウス) を

使用し、脊髄損傷後にフローサイトメトリーでアストロサイトを選択的に回収し遺伝子発現解析を行った。その結果、新生仔のアストロサイトにおける好中球遊走因子(*Cxcl1* と *Cxcl2*)の発現レベルが成体に比べ有意に低いことが分かった (前項、最下段図、右)。

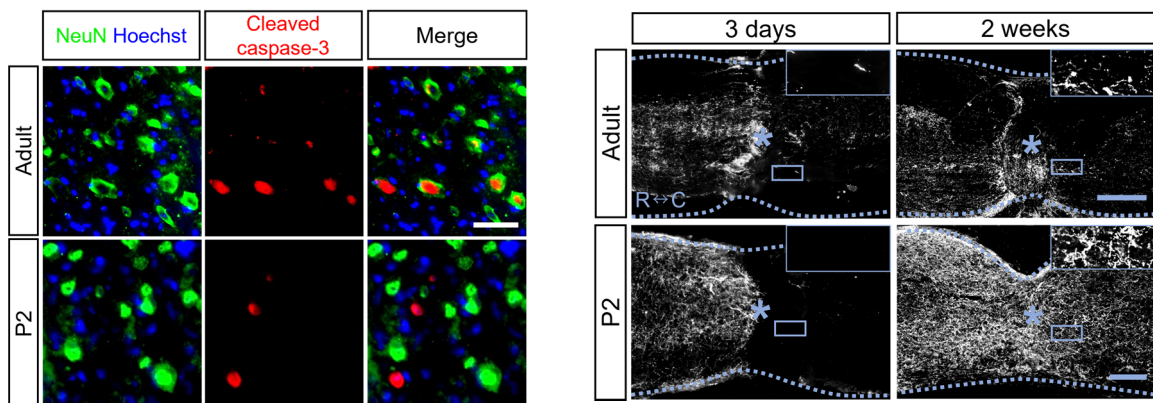


また、血中の好中球の性質についてフローサイトメトリーで調べると、遊走因子受容体の CXCR2 と血管外浸潤に必要な接着因子β2-integrin の発現も新生仔の好中球で有意に低いことが分かった (左図)。

このように新生仔における脊髄損傷後の好中球とアストロサイトの性質が成体と異なり、好中球遊走に関わる因子の発現が低いことが示された。その結果、新生仔の損傷 12 時間後の脊髄には好中球が浸潤しておらず (下図、左)、炎症性サイトカイン (*Il-1β*, *Il-6*, *Tnf-α*) の遺伝子発現が新生仔で極めて低く抑えられていることが分かった (下図、右)。



同時に、炎症により引き起こされる神経細胞のアポトーシスが新生仔で有意に少なく (下図、左)、5-HT 陽性の軸索が損傷 3 日目から 2 週目にかけて新生仔の脊髄で豊富に再生していた (下図、右)。



以上より、新生仔では好中球とアストロサイトの相互作用により生じる炎症反応が低く抑えられており、軸索再生と機能回復に寄与している可能性が示唆された。この新生仔特有の炎症低減メカニズムを成体の脊髄損傷後の炎症コントロールに応用することで成体脊髄損傷の機能予後を改善する可能性があると考えられる。