

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)



(別紙様式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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	神野 尚三
	副査	九州大学生体防御医学研究所	教授	増田 隆博
	副査	九州大学	教授	吉本 幸司

論文審査の結果の要旨

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。申請者らは以前、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、今回新生児マウスにおける脊髄損傷後の炎症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日齢のマウスに対し幅100 μ mの鑷子で脊髄を左右から挟みこむ脊髄圧挫損傷モデルを作成し、同様の損傷を加えた8週齢の成体マウスをコントロールとして解析した。損傷12時間後の脊髄で免疫蛍光染色を行うと、新生児のアストロサイトは転写因子NF- κ Bの核内移行が成体に比べ有意に少なく、NF- κ Bの下流にある炎症細胞遊走因子の発現が低い可能性が考えられた。そこで、アストロサイトのレポーターマウスであるALDH1L1-eGFPマウスを用い、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うと、好中球遊走因子である*Cxcl1*と*Cxcl2*の発現が成体に比べ有意に低いことが分かった。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 β 2integrinの発現も新生児好中球で低いことが分かった。このように新生児における脊髄損傷後の好中球とアストロサイトは成体と異なる性質を示し、その結果として新生児の損傷脊髄には好中球が浸潤せず、炎症性サイトカイン (*Il-1 β* , *Il-6*, *TNF α*) の遺伝子発現が新生児で極めて低く抑えられていることが分かった。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児で有意に少なく、軸索が豊富に再生し損傷2週間後には成体に比べ極めて良好な機能回復を示した。これらの結果は、新生児では好中球とアストロサイトの相互作用により引き起こされる炎症反応が少なく、軸索再生と機能回復に寄与している可能性が示唆するものである。

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。