



Title	Inhibition of IL-17A promotes ependymal cell proliferation and motor recovery after spinal cord injury
Author(s)	宮嶋, 久雄
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/76626
rights	Reproduced with permission from Springer Nature
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名 (宮嶋 久雄)	
論文題名	Inhibition of IL-17A promotes ependymal cell proliferation and motor recovery after spinal cord injury (IL-17Aの阻害は脊髄損傷後の上衣細胞の増殖と運動機能回復を促進する)
論文内容の要旨	
<p>When a spinal cord is damaged due, for example, to traffic accidents or sports accidents, neurotransmission between the brain and the body is seriously impaired. As a result, the motor system, sensory system, and autonomic nervous system are disrupted. In mammals, although the spontaneous tissue recovery is sometimes observed after spinal cord injury (SCI), the extent of functional recovery is usually not sufficient. In this study, we assessed the mechanism of restoration of neuronal network by neural stem cells after SCI. Recent studies have suggested that ependymal cells (ECs), located in the central canal of the spinal cord, act as neural stem cells and contribute to tissue repair after SCI, although the molecular mechanism remained unknown. I hypothesized that interleukin (IL)-17A, an inflammatory cytokine upregulated in the injured area, would be involved in the activation process of ECs.</p> <p>Expression analysis revealed that IL-17A was upregulated in the injured spinal cord, and IL-17 receptor A was expressed in ECs. Furthermore, the inhibition of IL-17A function in the injured area promoted the recovery of motor function and proliferation of ECs. Next, I examined whether IL-17A affected the proliferation of ECs by neurosphere assay, and found that IL-17A inhibited the proliferation of ECs. Then, to test the effect of IL-17 signaling on ECs in vivo, I performed functional assessment of SCI mouse with ECs-specific genetic ablation of IL-17RA, and found that in these mice, recovery of motor function was enhanced and the expression of neurotrophic factor was increased after SCI. These results suggest that IL-17A in ECs inhibits proliferation of ECs and motor recovery after SCI. Thus, I elucidated the role of ECs in functional recovery after SCI.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (宮 嶋 久 雄)	
	(職)
論文審査担当者	氏 名
主 査	教授
副 査	教授
副 査	教授
副 査	教授
	山下 俊英
	八木 健
	山本 亘彦
	佐藤 真

論文審査の結果の要旨

近年の研究により、脊髄損傷後の組織修復には、脊髄中心管に内在する上衣細胞が寄与することが示唆されてきたが、その詳細な分子機構は未だ不明である。そこで申請者は、損傷部で発現を示す炎症性サイトカインであるIL-17Aが、上衣細胞による組織修復を制御していると推察し、その機構解明を行った。

脊髄損傷モデルマウスを使用し、損傷部でIL-17Aの発現量が上昇すること、IL-17Aの阻害により、運動機能障害からの回復及び上衣細胞の増殖が促進されることを示した。また、IL-17Aの受容体が上衣細胞で発現していることを見出し、上衣細胞へのIL-17Aシグナルの関与が示唆された。更に、上衣細胞特異的なIL-17Aシグナルの阻害実験においても、脊髄損傷後の機能回復が促進されることを示した。

本研究成果は、脊髄損傷病態における上衣細胞の増殖制御機構を新たに解明したものであり、IL-17Aシグナル制御による脊髄損傷の新規治療法の開発に繋がる重要な知見である。したがって、本申請者は学位授与に値するものと認める。