



Title	CXCR4 signaling regulates repair Schwann cell infiltration into the spinal cord after spinal cord injury in mice
Author(s)	古宮, 健至
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/93031
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

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
Synopsis of Thesis

氏名 Name	古宮 健至
論文題名 Title	CXCR4 signaling regulates repair Schwann cell infiltration into the spinal cord after spinal cord injury in mice (マウス脊髄損傷モデルにてCXCR4シグナルは修復型シュワン細胞の脊髄内への浸潤を制御する)
論文内容の要旨(Abstract of Thesis)	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>シュワン細胞は末梢神経系の神経軸索を髄鞘化することで跳躍伝導を担うグリア細胞である。末梢神経損傷時、シュワン細胞はp75陽性の修復型シュワン細胞へと脱分化し、神経栄養因子の分泌・ミエリン残骸の貪食・ビュングナー帯形成による軸索誘導・再髄鞘化などの機能を通して、神経回路再生に寄与することが知られている。興味深いことに、末梢神経系である神経根内のシュワン細胞は脊髄損傷後でも修復型シュワン細胞へと脱分化し、中枢神経系である損傷脊髄内へ浸潤することが先行研究により明らかとなっているが、その詳細な分子メカニズムは不明であった。修復型シュワン細胞が損傷脊髄内でも末梢神経損傷時と同様に神経保護的な機能を発揮する場合、それらの浸潤を促進させることで、脊髄損傷の新規治療開発に繋がる可能性がある。近年のin vitro研究にて培養シュワン細胞の遊走にCXCR4シグナルが関与することが明らかになったことを受け、脊髄損傷後においてCXCR4シグナルが修復型シュワン細胞の脊髄内への浸潤を制御するか否かをin vivoで検証した。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>我々は胸髄10-11レベルのマウス脊髄損傷モデルを用いて、損傷脊髄内のp75陽性細胞に着目した。免疫組織染色にて非脊髄損傷群の脊髄内ではp75陽性細胞はほとんど認められなかった。一方で、脊髄損傷群では損傷の1週間後にてp75陽性細胞は著明に増加しており、またその形状・GFAPとの共染色・神経根との連続性から、それらは修復型シュワン細胞であると考えられた。次に修復型シュワン細胞の脊髄内での分布を空間的に解析したところ、脊髄前後軸に沿った二峰性の分布、つまり損傷中心部よりもその前後400μm周囲でp75陽性領域が拡大する傾向が明らかとなった。この修復型シュワン細胞はCXCR4を発現しており、そのリガンドであるCXCL12が損傷脊髄内で発現上昇することを、qPCRと免疫組織染色にて確認した。実際に修復型シュワン細胞の浸潤がCXCR4シグナルによって制御されるかを検証するために、脊髄損傷後にCXCR4アンタゴニスト又はアゴニストをそれぞれ腹腔内注射し、p75陽性領域の分布が変化するかを観察した。その結果、CXCR4アンタゴニストの投与によって、修復型シュワン細胞の浸潤が減少することが明らかとなった。さらにCXCR4アゴニストの投与によって、修復型シュワン細胞の浸潤が増加することを見出した。この時、損傷脊髄内で神経栄養因子の発現が上昇するだけでなく、行動試験により運動機能の改善もたらされることも判明した。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>以上の知見は、脊髄損傷後に修復型シュワン細胞が末梢神経系から中枢神経系内へと浸潤する際、その挙動がCXCR4シグナルによって制御されることを強く示唆するものである。脊髄損傷後の運動機能改善を目指して、浸潤した修復型シュワン細胞が中枢神経系の修復にどの程度直接的な恩恵をもたらすのか、今後の研究で明らかにしていく必要がある。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 古宮 健至

論文審査担当者	(職)	氏名	
主査	大阪大学教授	山下 俊英	〇名
副査	大阪大学教授	河原 行郎	〇名
副査	大阪大学教授	岩島 晴彦	〇名

論文審査の結果の要旨

中枢神経系である脊髄は損傷後の修復が困難であるため、脊髄損傷に対する有効な治療法は今のところ存在しない。一方、末梢神経系損傷時には、シュワン細胞が修復型へと脱分化し、神経保護的な機能を発揮することで修復を促進することが知られている。興味深いことに、末梢神経系である神経根内のシュワン細胞は脊髄損傷時にも修復型へと脱分化し、損傷脊髄内へ浸潤することが先行研究で明らかとなっていたが、その分子メカニズムは不明であった。

申請者は修復型シュワン細胞の損傷脊髄内への浸潤がCXCR4シグナルによって制御されることを明らかにした。さらに申請者はCXCR4シグナルを活性化し修復型シュワン細胞の浸潤を促進させた時、損傷脊髄内で神経栄養因子が発現上昇すると共に、運動機能改善がもたらされることを明らかにした。

本研究には、脊髄損傷後に修復型シュワン細胞の浸潤を促進させることで運動機能改善を得たという新規性があり、学位の授与に値すると考えられる。