

審査の結果の要旨

氏名 早川 謙太郎

本研究は脊髄損傷の急性期における2次損傷のメカニズムとして「炎症」の果たす役割に着目し、その制御を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. LPS preconditioning による自然免疫の腑活化が、脊髄損傷後の macrophage/microglia の活性型に与える影響を解析した。LPS preconditioning によってプライミングを受けた内在性 microglia が、脊髄損傷後に M2 活性化を受け、そのことが血管形成を伴う組織修復と運動機能回復に寄与していた。さらに、LPS preconditioning による脊髄損傷後の M2 活性化に先立って IL-10 の発現増加と IRF-3 の活性化が促進されていた。

2. 脊髄組織へのドラッグデリバリーに着目し、非ウイルスナノキャリアである PAsp (DET) を用いた脊髄組織への遺伝子導入をくも膜下投与により試みたところ、PAsp (DET) のくも膜下投与が中枢神経系に対し、他の非ウイルスベクターと比較しても良好かつ安定した遺伝子導入効率を有した。また、PAsp (DET) に BDNF 発現 pDNA を内包し、実際に脊髄損傷モデルに対して有意な運動回復を示した。

3. 脊髄損傷急性期における正確かつ客観的な重症度評価のためのツールとして、血中バイオマーカーに着目した。マウスモデルにおいて、血中 pNF-H が脊髄損傷による組織ダメージおよび運動機能と相関していた。またヒトでのパイロットスタディーでは、急性期の血中 pNF-H がヒト脊髄損傷における最終的な臨床的重症度を反映しており、特に完全麻痺である AIS A と、不全麻痺である AIS C-E の鑑別に有用であることが示された。

以上、本論文は炎症制御のストラテジーを、脊髄損傷急性期における炎症制御というコンセプトのもと、病態解明から治療戦略に至る流れを3段階で構成した。本研究は脊髄損傷後急性期における microglia の活性型の制御が病態に及ぼす影響の解明、新規非ウイルス性ナノキャリアを用いた脊髄損傷への遺伝子導入、血中バイオマーカー利用による重症度評価の3点において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。