

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	小早川 和
研究機関名	九州大学
所属部署名	大学病院 整形外科
役職名	助教
研究課題名	グリア瘢痕形成メカニズムの包括的理解
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

急性期に浸潤したマクロファージがアストロサイトを損傷中心部へ引き寄せるメカニズムの解析のため、ATP 分泌能を低下させる shRNA をウイルスベクターによってマウス骨髄細胞中に導入し、脊髄損傷後に遺伝子導入されたマクロファージが脊髄へ遊走する事を確認した。また、Scratch wound assay により、細胞外マトリックスの一種がアストロサイトの遊走を停止させる事が明らかになった。更に、損傷脊髄のシングルセル RNA-Seq 解析を行い、これらの細胞外マトリックスがアストロサイトの遊走に影響する pathway を特定した。この経路を阻害する事で、アストロサイトの線維性瘢痕内部への遊走が促進されてグリア瘢痕が縮小し、運動機能回復が促進される事を明らかにした。この技術を応用して、新生仔の損傷脊髄のシングルセル RNA-Seq 解析を行ったところ、損傷後に新生仔特有のアストロサイト分画が出現し、この分画が新生仔脊髄損傷におけるグリア瘢痕形成抑制に関与している事が示唆された。更に空間トランスクリプトミクスによって新生仔の損傷脊髄を切片の位置情報とリンクさせた状態で細胞毎に網羅的遺伝子発現解析を行った。これにより、アストロサイトのみならず、ニューロン、オリゴデンドロサイト、オリゴデンドロサイト前駆細胞、上位細胞、ペリサイト、ミクログリア等全ての細胞腫の分布と遺伝子発現を調査可能となった。その結果、新生仔の脊髄損傷後に特異的に出現するアストロサイト細胞集団は、損傷中心部に限局しており、更にはこのアストロサイトが特定の細胞外マトリックスと反応する受容体群を高発現している事が判明した。今後はこれらの受容体の阻害によって新生仔にグリア瘢痕が誘導できるか検証し、成体のアストロサイトにこれらの受容体を強制発現させる事でグリア瘢痕形成を抑制する治療ストラテジーを開発する予定である。