

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	機能再建・再建科学領域 脊椎脊髄病態修復学教育研究分野 氏名 猿田 賢也
指導教授氏名	石橋恭之
論文審査担当者	主 査 玉井佳子 副 査 漆館聡志 副 査 袴田健一
(論文題目) Intraperitoneal administration of etizolam improves locomotor function in mice after spinal cord injury (脊髄損傷モデルマウスに対する Etizolam 投与による運動感覚機能改善効果の検討)	
(論文審査の要旨) 脊髄損傷 (spinal cord injury : SCI) 後の不安障害はリハビリテーションの阻害因子であり、動物モデルにおいては不安と神経炎症の関連性が報告されている。本研究では、SCI 受傷急性期の Etizolam (ETZ) 投与が、神経炎症および不安評価を含めた行動機能に及ぼす影響を検討した。8 週齢の雄 C57BL/6 マウスの第 10 胸椎高位脊髄に圧挫損傷を加えた SCI モデルを作成し、受傷後 7 日間生理食塩水を腹腔内に投与した (Saline) 群と ETZ を腹腔内に投与した (0.5mg/kg/日 ; ETZ) 群、椎弓切除のみ (Sham) 群の 3 群間で、神経炎症と行動機能を検討した。 炎症評価は SCI 後 7 日目の損傷脊髄部位の炎症性サイトカイン濃度を ELISA 法で測定した。サイトカイン TNF- α と IL1- β 濃度は、Saline 群に比し ETZ 群で有意に低かった (p=0.014, p=0.022)。行動評価は受傷 1 週間前と 2, 4, 6 週後に不安評価、運動機能評価、感覚機能評価で検討した。運動機能評価 (basso mouse scale : BMS) は、損傷 2 週後以降 Saline 群に比し ETZ 群で有意に改善した (2 週 : 2.9 \pm 0.4 vs. 4.5 \pm 0.4, p<0.01; 4 週 : 3.7 \pm 0.5 vs. 5.4 \pm 0.3, p=0.04; 6 週 : 3.9 \pm 0.6 vs. 5.5 \pm 0.3, p<0.01)。不安評価と感覚機能評価では有意差がなかった。慢性期組織所見として受傷 6 週後に測定した病変中心部の Iba1 陽性細胞数・GFAP 陽性面積は、Saline 群に比し ETZ 群で細胞数、面積ともに有意に低かった (p<0.01, p=0.022)。 本研究は SCI 後急性期の ETZ 投与が、局所の炎症性サイトカイン濃度を低下させ、慢性期における炎症性細胞の浸潤とグリア瘢痕を減少させることをはじめて明らかにした。ETZ 投与群で自発的運動機能の改善も認められたことから、ETZ が SCI 後の急性期における有効な治療法となる可能性が示唆され、将来的に実臨床に貢献する知見を示しており、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Neurotrauma Reports (2022 年 accept)