

氏名

上甲 眞宏

**【背景】**

Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )は細胞の増殖・運動・分化などを調節する多機能なサイトカインである。TGF- $\beta$ が細胞膜の受容体に結合し、Smad 蛋白が活性化され、核内へのシグナル伝達がおこなわれている。このシグナル伝達の異常が、線維症、免疫疾患、血管病変や骨軟骨疾患など様々な疾患と深く関与している。

**【目的】**

脊髄損傷後の TGF- $\beta$ の発現は報告されているが、TGF- $\beta$ の作用機序については、まだ解明されていない。今回我々は、脊髄損傷マウスにおける TGF- $\beta$ /Smad シグナル伝達系の経時的変化ならびに発現部位の細胞局在について検討した。

**【対象・方法】**

マウス C57BL6 (18-20g, メス)を用い、Th8 レベルにおいて、moderate な脊髄損傷モデルを作製した。椎弓切除のみをコントロールとし、脊髄損傷後 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96 と 168 時間後に脊髄損傷部位を検体として採取した。ELISA を用いて interleukin-6 (IL-6) と TGF- $\beta$ の経時的な発現変化を測定した。Western blotting にて、Smad3, phosphorylated Smad3 at the C-terminus (p-Smad3C) ならびに p-Smad3 at the linker regions (p-Smad3L) の経時的な変化を解析した。また、コントロールと脊髄損傷 2 日後において、Smad3 と p-Smad3C, L の発現部位につき免疫染色を用いて比較検討した。

**【結果】**

IL-6 は脊髄損傷直後から有意な一過性の増加を示した。一方、TGF- $\beta$ は徐々に増加し、受傷 2 日後をピークに以降漸減していった。Western blotting において、Smad3 はコントロールを含め脊髄損傷後もほぼ均一に検出されたが、p-Smad3C は脊髄損傷漸減し、一方 p-Smad3L は、漸増していった。また、免疫染色の結果では、Smad3 は神経細胞に存在し、p-Smad3C は脊髄前角の神経細胞において発現が認められ、p-Smad3L は蛍光二重染色から灰白質内のアストロサイトにおいて発現していた。

**【結論】**

今回の結果より、脊髄損傷後徐々に TGF- $\beta$ が産生され、p-Smad3C による脊髄損傷後の前角神経変性への関与ならびに、p-Smad3L を介するアストロサイトによるグリア瘢痕形成に深く関与する可能性が示唆された。