

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 西原 秀昭

〔題名〕

Fingolimod Prevents Blood-Brain Barrier Disruption Induced by the Sera from Patients with Multiple Sclerosis

(Fingolimodが多発性硬化症患者血清によって生じる血液脳関門の破綻を抑制する)

〔要旨〕

【目的】 fingolimodの多発性硬化症(MS)に対する再発防止効果は、主にリンパ球表面上のS1P受容体に作用し、二次リンパ組織から血中へのリンパ球移出を抑制することで、副次的に病的リンパ球の中樞神経系への浸潤を減少させることによると考えられているが、近年、血液脳関門(BBB)構成血管内皮細胞にS1P受容体が発現していることが報告され、fingolimodはBBBに直接的に作用する可能性が示されている。fingolimodがヒトBBB構成血管内皮細胞に与える影響を細胞生物学的に検討した。【方法】当教室で樹立したヒト脳由来微小血管内皮細胞株(TY10株)を用い、fingolimod/リン酸化fingolimodを作用させ、tight junction関連蛋白(claudin-5, occludin)と細胞接着分子(ICAM-1, MCAM)の蛋白量をwestern blot法で解析した。次に、リン酸化fingolimodを作用させた後にMS患者血清を投与し、TY10のtight junction関連蛋白(claudin-5), 細胞接着分子(VCAM-1)蛋白量変化をwestern blot法で解析した。【結果】リン酸化fingolimodを作用させると、TY10のclaudin-5蛋白量が増加したが、occludin/ICAM-1/MCAM蛋白量に変化はなかった。リン酸化fingolimod存在下にMS患者血清を投与すると、MS患者血清のみを投与した場合に比べTY10のclaudin-5蛋白量が増加し、VCAM-1蛋白量が減少した。【結論】リン酸化fingolimodはBBB構成内皮細胞に直接的に作用し、tight junction関連蛋白の増加を介してBBB機能を高め、細胞接着分子の低下により病的リンパ球の中樞神経内侵入を抑制することでMSの再発抑制効果を示す可能性が考えられた。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1438 号	氏 名	西原 秀昭
論文審査担当者	主査教授	池田 桑 二	
	副査教授	玉田 耕治	
	副査教授	神田 隆	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Fingolimod Prevents Blood-Brain Barrier Disruption Induced by the Sera from Patients with Multiple Sclerosis (Fingolimod が多発性硬化症患者血清によって生じる血液脳関門の破綻を抑制する)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Fingolimod Prevents Blood-Brain Barrier Disruption Induced by the Sera from Patients with Multiple Sclerosis (Fingolimod が多発性硬化症患者血清によって生じる血液脳関門の破綻を抑制する)			
掲載雑誌名 PLoS One. 2015 Mar 16;10 (3) :e0121488. (2015 年 3 月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>fingolimod の多発性硬化症 (MS) に対する再発防止効果は、主にリンパ球表面上の SIP 受容体に作用し、二次リンパ組織から血中へのリンパ球移出を抑制することで、副次的に病的リンパ球の中枢神経系への浸潤を減少させることによると考えられているが、近年、血液脳関門 (BBB) 構成血管内皮細胞に SIP 受容体が発現していることが報告され、fingolimod は BBB に直接的に作用する可能性が示されている。fingolimod がヒト BBB 構成血管内皮細胞に与える影響を検討した。当教室で樹立したヒト脳由来微小血管内皮細胞株 (HBMEC) を用い、fingolimod/リン酸化 fingolimod を作用させ、tight junction 関連蛋白と細胞接着分子の蛋白量を解析した。次に、リン酸化 fingolimod を作用させた後に MS 患者血清を投与し、HBMEC の tight junction 関連蛋白、細胞接着分子蛋白量変化を解析した。リン酸化 fingolimod を作用させると、HBMEC の claudin-5 蛋白量が増加したが、occludin/ICAM-1/MCAM 蛋白量に変化はなかった。リン酸化 fingolimod 存在下に MS 患者血清を投与すると、MS 患者血清のみを投与した場合に比べ HBMEC の claudin-5 蛋白量が増加し、VCAM-1 蛋白量が減少した。これらより、リン酸化 fingolimod は BBB 構成内皮細胞に直接的に作用し、tight junction 関連蛋白の増加を介して BBB 機能を高め、細胞接着分子の低下により病的リンパ球の中枢神経内侵入を抑制することで MS の再発抑制効果を示す可能性が考えられた。</p> <p>本論文は、fingolimod が BBB 構成内皮に直接的に作用し BBB を増強させることを示した論文である。Fingolimod の BBB 構成内皮細胞に対する作用はこれまで解明されておらず、fingolimod の新たな作用機序の解明となり得る報告であり、学位論文として価値のあるものと認めた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			