

(様式 3 号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 田崎 彩子

### 〔題名〕

Analysis of the mechanism of blood-brain barrier dysfunction induced by sera from patients with Neuromyelitis optica

(視神経脊髄炎患者血清による血液脳関門破綻メカニズムの解析)

### 〔要旨〕

【背景・目的】 Neuromyelitis optica spectrum disorder(NMOSD)では血液脳関門(Blood-brain barrier, BBB)の破綻が発症に関与すると考えられている。今回、我々はNMOSD患者血清を用いて、BBBの破綻に関与している可能性のある分子メカニズムを研究した。

【方法】 claudin-5, matrix-metallo proteinases (MMPs)-2/9, vascular cell adhesion protein-1(VCAM-1)の発現について、抗aquaporin 4(AQP4)抗体陽性を確認したNMOSD患者血清と、多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)患者血清、健常成人血清を用いて、BBB構成ヒト血管内皮細胞不死化細胞株(human brain microvascular endothelial cells, BMECs)に対する効果を検討した。また、NMOSD患者血清から精製したimmunoglobulin G (IgG)の、claudin-5やVCAM-1蛋白の発現への影響の有無についても解析した。

【結果】 NMOSD患者血清曝露後に生じたBMECsにおけるBBBの破綻はMMP阻害剤であるGM6001を加えることで改善された。BMECsにおけるMMP-2/9の発現はNMOSD患者血清を作用させたもので特に上昇していた。NMOSD患者血清ではMMP-2/9血中濃度が上昇しており、BMECsにおけるVCAM-1蛋白の上昇がみられた。NMOSD患者血清から精製したIgGではBBBの透過性やMMP-2/9の蛋白量への影響は見られなかったが、BMECsにおけるVCAM-1蛋白量が上昇していた。抗AQP4抗体価の低下はVCAM-1発現の低下に関与していなかった。

【考察】 NMOSD患者血清中に存在するIgG以外のなんらかの液性因子が、BMECsからautocrineに放出されるMMP-2/9を増加させ、BBB透過性を上昇させる一因となっていると考えられた。NMOSD患者血清から精製したIgGは、抗AQP4抗体以外のものがBBBに作用し、VCAMの発現を上昇させることで中枢神経系への炎症細胞の侵入を惹起していると考えた。

### 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 1469 号	氏 名	田崎 彩子
論文審査担当者	主査教授	池田 栄二	
	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。)			
Analysis of the mechanism of blood-brain barrier dysfunction induced by sera from patients with neuromyelitis optica (視神経脊髄炎患者血清による血液脳関門破綻メカニズムの解析)			
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。)			
Autocrine MMP-2/9 secretion increases the BBB permeability in neuromyelitis optica (視神経脊髄炎では内因性の MMP-2/9 が BBB 透過性増加に関与する)			
掲載雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 419-430. (2013年11月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) では血液脳関門 (Blood-brain barrier, BBB) の破綻が発症に関与する。NMOSD 患者血清を用いて BBB 破綻に関与する分子メカニズムを研究した。BBB 血管内皮の claudin-5, matrix-metalloproteinases (MMPs)-2/9, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) の発現について、抗 aquaporin 4 (AQP4) 抗体陽性を確認した NMOSD 患者/多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 患者/健常成人血清を用いて、BBB 構成ヒト血管内皮不死化細胞株 (brain microvascular endothelial cells, BMECs) に対する効果を検討した。NMOSD 患者血清曝露後に生じた BMECs における BBB 破綻は MMP 阻害剤である GM6001 を加えることで改善された。NMOSD 患者血清を作用させると BMECs での MMP-2/9 の発現と VCAM-1 蛋白の上昇がみられた。NMOSD 患者血清から精製した IgG では BBB の透過性や MMP-2/9 の蛋白量への影響は見られなかったが、BMECs における VCAM-1 蛋白量が上昇していた。</p> <p>NMOSD 患者血清中に存在する IgG 以外のなんらかの液性因子が、BMECs から autocrine に放出される MMP-2/9 を増加させ、BBB 透過性を上昇させる一因となっていると考えられた。NMOSD 患者由来 IgG は、BBB での VCAM-1 発現を上昇させることで中枢神経系への炎症細胞の侵入を惹起していると考えた。</p> <p>本論文は、NMOSD での BBB 破綻の分子メカニズムを明らかとした論文であり、BBB 破綻に MMP-2/9 と内皮に対する自己抗体が関与することを解明できた。今後、NMOSD での MMP-2/9 のレギュレーターと内皮抗体の対応抗原を同定できれば、臨床応用に直結する可能性を秘めている。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。			