

(様式 3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 高橋 志織

〔題名〕

The active form of vitamin D directly protects the blood-brain barrier in multiple sclerosis.
(多発性硬化症では活性型ビタミンDは血液脳関門に対して直接的に保護作用を有する)

〔要旨〕

【背景・目的】多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)に対して活性型ビタミンD¹ (1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃)は治療作用を有すると報告されているが、詳細な機序は明らかでない。今回、我々はMS患者血清を用いて、活性型ビタミンDが直接的に血液脳関門へ保護作用を有するかについて検討した。

【方法】ヒト不死化脳微小血管由来内皮細胞株(human brain microvascular endothelial cells, HBMECs)にビタミンD受容体が存在することを確認した。次に、TNF α を作用させた炎症条件下で、細胞接着分子やtight junction関連蛋白の発現に対する活性型ビタミンDの効果について検討した。さらに、活性型ビタミンDを前もって作用させた後に、MS患者血清(再発寛解型、二次進行型)を作用させ、HBMECsのvascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1), phospho-NF κ B (p-NF κ B), claudin-5, ZO-1蛋白発現がどのように変化するかを解析した。

【結果】HBMECsでのビタミンD受容体の発現を確認した。活性型ビタミンDはTNF α により誘導されたZO-1/claudin-5低下、電気抵抗値の低下を改善させ、TNF α により増加したICAM-1蛋白量を抑制した。患者血清を用いた実験では、活性型ビタミンDは再発寛解型/二次進行型MS血清作用後のHBMECsでのVCAM-1増加とp-NF κ B増加を抑制させ、急性期再発寛解型MS患者血清作用後のHBMECsのZO-1低下とclaudin-5低下を改善させた。

【考察】活性型ビタミンDは、HBMECsに直接作用し、細胞接着分子を減少させ、tight junction関連蛋白を増加させることで、MSにおける血液脳関門破綻を抑制することが示された。

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1492 号	氏 名	高橋 志織
論文審査担当者	主査教授	玉田 耕治	
	副査教授	谷澤 幸生	
	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。)			
The active form of vitamin D directly protects the blood-brain barrier in multiple sclerosis. (多発性硬化症では活性型ビタミンDは血液脳関門に対して直接的に保護作用を有する)			
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。)			
The active form of vitamin D directly protects the blood-brain barrier in multiple sclerosis. (多発性硬化症では活性型ビタミンDは血液脳関門に対して直接的に保護作用を有する)			
掲載誌名 (Clinical and Experimental Neuroimmunology 掲載予定: 2017年5月20日 accept)			
(論文審査の要旨)			
<p>多発性硬化症(MS)に対して活性型ビタミンDは治療作用を有すると報告されているが、詳細な機序は明らかでない。本研究はMS患者血清を用いて、活性型ビタミンDが直接的に血液脳関門(BBB)へ保護作用を有するかについて検討した。ヒト脳微小血管内皮細胞株(HBMECs)にビタミンD受容体が存在することを確認した。次に、TNFαを作用させた炎症条件下で、細胞接着分子やtight junction 関連蛋白の発現に対する活性型ビタミンDの効果について検討した。さらに、活性型ビタミンDを前もって作用させた後に、MS患者血清(再発寛解型、二次進行型)を作用させ、HBMECsのVCAM-1, p-NFκB, claudin-5, ZO-1蛋白発現がどのように変化するかを解析した。</p> <p>活性型ビタミンDはTNFαにより誘導されたZO-1/claudin-5低下、電気抵抗値の低下を改善させ、TNFαにより増加したICAM-1蛋白量を抑制した。患者血清を用いた実験では、活性型ビタミンDは再発寛解型/二次進行型MS血清作用後のHBMECsでのVCAM-1増加とp-NFκB増加を抑制させ、急性期再発寛解型MS患者血清作用後のHBMECsのZO-1低下とclaudin-5低下を改善させた。これらの結果から、活性型ビタミンDはHBMECsに直接作用し、NFκBシグナルを介して細胞接着分子を低下させ、tight junction 関連蛋白を増加させることで、MSにおけるBBB破壊を抑制することが示された。</p>			
<p>本論文は、活性型ビタミンDがヒト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。活性型ビタミンDのヒト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、活性型ビタミンD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>			