

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 大石 真莉子

〔題名〕

血液脳関門と血液神経関門構成細胞により産生されるサイトカイン、ケモカインおよび生理活性物質の相違についての検討

〔要旨〕

【背景・目的】血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) および血液神経関門 (blood-nerve barrier : BNB) は、中枢神経系/末梢神経系で特異的なバリアシステムを形成する。BBB内では脳微小血管内皮細胞/ペリサイト/アストロサイトの3者から構成され、BNBでは末梢神経微小血管内皮細胞/ペリサイトの2者から構成される。これら細胞の詳細な細胞生物学相異はいまだ不明である。本研究の目的は、BBBおよびBNBを構成する細胞により産生されるサイトカイン・ケモカイン量を定量化し、それぞれの細胞での発現量を比較した。

【方法】ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells : HUVEC)、ヒト脳微小血管内皮細胞 (brain nerve microvascular endothelial cells : BMECs)、ヒト末梢神経内膜内微小血管内皮細胞 (peripheral nerve microvascular endothelial cells : PnMECs)、ヒト脳・末梢神経由来ペリサイト、ヒト脳由来アストロサイトを用いて、それぞれの細胞が発現する27種類のサイトカイン/ケモカイン量を、マルチプレックスによるイムノアッセイ法を用いて定量化した。

【結果】塩基性線維芽細胞増殖因子 (Basic fibroblast growth factor : bFGF) および regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) はBBBでは主にアストロサイト、BNBでは末梢神経由来ペリサイトにより産生されていた。血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor : VEGF) および10kDaインターフェロン誘導性タンパク質 (IP-10) はアストロサイトによって分泌されていた。IL-1 β 、IL-6、IL-8およびmacrophage chemoattractant protein (MCP) -1は、アストロサイトよりも脳/末梢神経由来ペリサイトにより豊富に産生されていた。BMECは、PnMECやHUVECに比較し、より多くのbFGF、IP-10、RANTES、TNF- α を産生していた。

【結論】末梢神経由来ペリサイトは、脳由来ペリサイトやアストロサイトと同じく、bFGF、RANTESなどのサイトカイン/ケモカイン/生理活性物質を豊富に産生していた。この結果は、BBBで脳由来ペリサイトとアストロサイトの両者がBBB機能を調整する役割を果たしているように、BNBでは末梢神経ペリサイトがBNB機能維持に貢献することを示している。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第1531号	氏 名	大石 真莉子
論文審査担当者	主査教授	申川 伸	
	副査教授	王-田 新治	
	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。)			
血液脳関門と血液神経関門構成細胞により産生されるサイトカイン、ケモカインおよび生理活性物質の相違についての検討			
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。)			
Difference in cytokines, chemokines and growth factors produced by blood-brain barrier- and blood-nerve barrier-composing cells.			
(血液脳関門と血液神経関門構成細胞により産生されるサイトカイン、ケモカインおよび生理活性物質の相違についての検討)			
掲載雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology			
doi.org/10.1111/cen3.12507 (2019年 2月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>血液脳関門 (BBB) および血液神経関門 (BNB) は、中枢神経系/末梢神経系で特異的なバリアシステムを形成する。BBB 内では脳微小血管内皮細胞/ペリサイト/アストロサイトの3者から構成され、BNB では末梢神経微小血管内皮細胞/ペリサイトの2者から構成される。これら細胞の詳細な細胞生物学相異はいまだ不明である。本研究の目的は、BBB および BNB を構成する細胞により産生されるサイトカイン・ケモカイン量を定量化し、それぞれの細胞での発現量を比較した。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)、ヒト脳微小血管内皮細胞 (BMECs)、ヒト末梢神経内膜内微小血管内皮細胞 (PnMECs)、ヒト脳・末梢神経由来ペリサイト、ヒト脳由来アストロサイトを用いて、それぞれの細胞が発現する27種類のサイトカイン/ケモカイン量を、マルチプレックスによるイムノアッセイ法を用いて定量化した。塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) および regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) は BBB では主にアストロサイト、BNB では末梢神経由来ペリサイトにより産生されていた。IL-1β、IL-6 は、アストロサイトよりも脳/末梢神経由来ペリサイトにより豊富に産生されていた。BMEC は、PnMEC や HUVEC に比較し、より多くの bFGF、IP-10、RANTES、TNF-α を産生していた。末梢神経由来ペリサイトは、脳由来ペリサイトやアストロサイトと同じく、bFGF、RANTES などのサイトカイン/ケモカイン/生理活性物質を豊富に産生していた。この結果は、BBB で脳由来ペリサイトとアストロサイトの両者が BBB 機能を調整する役割を果たしているように、BNB では末梢神経ペリサイトが BNB 機能維持に貢献することを示している。</p> <p>本論文は、BNB 構成細胞の末梢神経由来ペリサイトが BBB におけるアストロサイト、脳由来ペリサイトの両者の役割を担っている可能性を示した。今後 BBB/BNB モデルにおいて炎症条件下でのサイトカインの発現を検討するために重要な基礎データとなる報告である。よって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。		