

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 本田成美

〔題名〕

Intravenous injection of cyclophilin A realizes the transient and reversible opening of barrier of neural vasculature through basigin in endothelial cells

(Cyclophilin A の静脈内投与は血管内皮細胞の Basigin を介して神経系血管バリアーの一過性かつ可逆的な開口を実現させる)

〔要旨〕

全身に投与された治療薬が脳組織実質に到達するには、神経組織の血管により形成される血液脳関門を通過する必要がある。そのため、組織への損傷を最小限に抑えて血液脳関門を開くことができれば、難治性神経疾患の治療法開発に大きな進展をもたらすことが期待される。本研究では、血液脳関門を形成する血管内皮細胞に発現する Basigin に着目し、その内因性リガンドである Cyclophilin A (CypA) を用いて、血液脳関門機能を人為的に制御することを目的とした。マウス脳血管内皮細胞株を用いた *in vitro* 解析およびマウス中枢神経組織の血管における *in vivo* 解析により、CypA の投与が Basigin を介して血液脳関門機能を低下させること、それにより脳実質へ効率的に薬物を送達できることを示した。単層培養された血管内皮細胞において、CypA はタイト結合構成分子の一つである Claudin-5 を一過性かつ可逆的に細胞膜から消失させて、バリアー機能を低下させることを見出した。また、マウスへの CypA の単回静脈内投与では血液脳関門が一定期間開いた後、自発的に元の状態へ回復することが示され、そしてその限定された期間において、全身投与された水溶性薬物 Doxorubicin が脳組織実質へ送達されることが明らかとなった。本研究の結果は、CypA の静脈内投与によって、脳実質への薬物送達を自在にコントロールできることを示しており、難治性神経疾患に対する治療法確立に向けた重要な成果であると考えられる。

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

令和4年2月24日

報告番号	甲 第 1630 号	氏 名	本田 成美
論文審査担当者	主査教授	朝霧 成孝	
	副査教授	神田 隆	
	副査教授	池田 桑二	
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。)			
Intravenous injection of cyclophilin A realizes the transient and reversible opening of barrier of neural vasculature through basigin in endothelial cells (Cyclophilin A の静脈内投与は血管内皮細胞のBasigin を介して神経系血管バリアーの一過性かつ可逆的な開口を実現させる)			
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。)			
Intravenous injection of cyclophilin A realizes the transient and reversible opening of barrier of neural vasculature through basigin in endothelial cells (Cyclophilin A の静脈内投与は血管内皮細胞のBasigin を介して神経系血管バリアーの一過性かつ可逆的な開口を実現させる)			
掲載雑誌名: Scientific reports 11:19391 (2021), DOI: 10.1038/s41598-021-98163-w (2021年9月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>全身に投与された治療薬が脳組織実質に到達するには、神経組織の血管により形成される血液脳関門を通過する必要がある。そのため、組織への損傷を最小限に抑えて血液脳関門を開くことができれば、難治性神経疾患の治療法開発に大きな進展をもたらすことが期待される。本研究では、血液脳関門を形成する血管内皮細胞に発現するBasiginに着目し、その内因性リガンドであるCyclophilin A (CypA) を用いて、血液脳関門機能を人為的に制御することを目的とした。マウス脳血管内皮細胞株を用いた <i>in vitro</i> 解析およびマウス中枢神経組織の血管における <i>in vivo</i> 解析により、CypA の投与がBasigin を介して血液脳関門機能を低下させること、それにより脳実質へ効率的に薬物を送達できることを示した。単層培養された血管内皮細胞において、CypA はタイト結合構成分子の一つであるClaudin-5を一過性かつ可逆的に細胞膜から消失させて、バリアー機能を低下させることを見出した。また、マウスへのCypAの単回静脈内投与では血液脳関門が一定期間開いた後、自発的に元の状態へ回復することが示され、そしてその限定された期間において、全身投与された水溶性薬物Doxorubicinが脳組織実質へ送達されることが明らかとなった。本研究の結果は、CypAの静脈内投与によって、脳実質への薬物送達を自在にコントロールできることを示しており、難治性神経疾患に対する治療法確立に向けた重要な成果であると考えられる。</p>			