

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 藤澤 美和子

〔題名〕

Exploring lipophilic compounds that induce BDNF secretion in astrocytes beyond the BBB using a new multi-cultured human *in vitro* BBB model

(ヒト *in vitro* BBB モデルを用いたアストロサイトからの BDNF 分泌を促進させる脂溶性化合物の同定)

〔要旨〕

脳由来神経栄養因子 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)は、中枢神経内での恒常性や神経発達に重要な役割を果たしており、神経変性疾患や神経免疫疾患の治療薬への応用が期待されている。しかし、BDNF 自体は分子量が大きく、末梢に投与した BDNF は血液脳関門 Blood-brain barrier (BBB)を通過して中枢神経内に作用することができない。一方で脂溶性化合物は BBB を通過しやすいとされている。そこで、BBB を超えてアストロサイトに作用し、アストロサイトから BDNF 分泌を促進する脂溶性化合物の同定を試みた。温度条件不活化ヒト脳血管内皮細胞 (EC)、ペリサイト (PCT)、アストロサイト (AST)の BBB *in vitro* モデルに 20 種類の脂溶性化合物を反応させ、48 時間後に BDNF の分泌量を ELISA で測定した。脂溶性化合物を EC/AST co-culture に 72 時間反応させながら電気抵抗値を測定した。その結果、prostaglandin E2 receptor 4 agonist (EP4)と sphingosine-1-phosphate receptor 5 agonist (S1P5)が EC, PCT の有無にかかわらず AST からの BDNF を有意に促進させ、電気抵抗値の低下は伴わなかった。このことから EP4 と S1P5 は BBB へ影響を与えずに AST からの BDNF 分泌を促進したと考えられた。S1P5 は進行型多発性硬化症治療薬であるシボニモドの標的の 1 つである。シボニモドの神経保護作用は S1P5 を介した AST からの BDNF が関与している可能性が考えられた。AST での EP4 の機能は未だ詳細不明であるが、BDNF 分泌を促進することで神経保護に関与する可能性がある。いずれの化合物も治療薬への発展が期待される。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第1637号	氏名	藤澤 美和子
論文審査担当者	主査教授	中川 伸	
	副査教授	朝霧 成彦	
	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。)			
Exploring lipophilic compounds that induce BDNF secretion in astrocytes beyond the BBB using a new multi-cultured human <i>in vitro</i> BBB model			
(ヒト <i>in vitro</i> BBB モデルを用いたアストロサイトからの BDNF 分泌を促進させる脂溶性化合物の同定)			
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。)			
Exploring lipophilic compounds that induce BDNF secretion in astrocytes beyond the BBB using a new multi-cultured human <i>in vitro</i> BBB model			
(ヒト <i>in vitro</i> BBB モデルを用いたアストロサイトからの BDNF 分泌を促進させる脂溶性化合物の同定)			
掲載雑誌名 (Journal of Neuroimmunology 2022 年 1 月 15 日掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>脳由来神経栄養因子 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)は、中枢神経内での恒常性や神経発達に重要な役割を果たしており、神経変性疾患や神経免疫疾患の治療薬への応用が期待されている。しかし、BDNF 自体は分子量が大きく、末梢に投与した BDNF は血液脳関門 Blood-brain barrier (BBB)を通過して中枢神経内に作用することができない。一方で脂溶性化合物は BBB を通過しやすいとされている。そこで、BBB を超えてアストロサイトに作用し、アストロサイトから BDNF 分泌を促進する脂溶性化合物の同定を試みた。温度条件不死化ヒト脳血管内皮細胞 (EC)、ペリサイト (PCT)、アストロサイト (AST)の BBB <i>in vitro</i>モデルに 20 種類の脂溶性化合物を反応させ、48 時間後に BDNF の分泌量を ELISA で測定した。脂溶性化合物を EC/AST co-culture に 72 時間反応させながら電気抵抗値を測定した。その結果、prostaglandin E2 receptor 4 agonist (EP4)と sphingosine-1-phosphate receptor 5 agonist (S1P5)が EC、PCT の有無にかかわらず AST からの BDNF を有意に促進させ、電気抵抗値の低下は伴わなかった。このことから EP4 と S1P5 は BBB へ影響を与えずに AST からの BDNF 分泌を促進したと考えられた。S1P5 は進行型多発性硬化症治療薬であるシボニモドの標的の 1 つである。シボニモドの神経保護作用は S1P5 を介した AST からの BDNF が関与している可能性が考えられた。AST での EP4 の機能はまだ詳細不明であるが、BDNF 分泌を促進することで神経保護に関与する可能性がある。いずれの化合物も治療薬への発展が期待される。</p>			
<p>本論文は、S1P5 agonist と EP4 agonist がアストロサイトに作用し、BDNF の分泌を促進させることを示した論文である。BDNF は多様な中枢神経疾患の病態に関与するため、S1P5 agonist と EP4 agonist が新たな治療薬として応用されることが期待でき得る報告であり、学位論文として価値のあるものと認めた。</p>			