

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 藤川 晋

〔題名〕

New BBB Model Reveals That IL-6 Blockade Suppressed the BBB Disorder, Preventing Onset of NMOSD

(新規 BBB モデルを用いた, IL-6 受容体阻害薬の BBB 破綻抑制と NMOSD 再発予防効果の検討)

〔要旨〕

新規 *in vitro* および *ex vivo* BBB モデル, *in vivo* モデルを用いて, NMOSD の病態生理とサトラリズマブの作用機序を, BBB 破綻の点から検討した. 血管内皮細胞に対するペリサイトおよびアストロサイトの足突起の接触を再現した 3 層共培養系を構築し, これを用いて静的 *in vitro* BBB モデルおよび流速負荷型 *ex vivo* BBB モデルを作製した. これらの BBB モデルを使用し, バリア機能の持続測定, 白血球の migration, NMO-IgG とサトラリズマブの BBB 透過性を評価した. *In vivo* 研究では, 脊髄中で IL-6 が著増する EAE マウスの *in vivo* での BBB 破綻に対して, マウス IL-6 受容体抗体 MR16-1 が与える効果を評価した. *In vitro* および *ex vivo* での実験では, NMO-IgG がサトラリズマブおよび NMO-IgG の脳内透過性を亢進させること, サトラリズマブが NMO-IgG が誘導する T 細胞の migration と BBB 破綻を抑制することが示された. *In vivo* 研究では, IL-6 シグナル伝達の阻害によって, T 細胞の脊髄への浸潤が抑制され, 脊髄炎の発症が抑えられた. これらの結果から以下のことが示された. (1) 我々が作製した, 3 層共培養による *in vitro* および *ex vivo* BBB モデルは, バリア機能, 白血球の migration, 脳内移行性を評価するために理想的な BBB モデルである. (2) NMO-IgG は, バリア機能の減弱によって NMO-IgG 自身の透過性を亢進し, アストロサイトからの IL-6 分泌を誘導し, さらなるバリア機能の障害と細胞浸潤の制御破綻を引き起こす. (3) サトラリズマブは, NMO-IgG の共存下で BBB 通過が容易となり, BBB 機能障害と炎症細胞浸潤を抑制する結果, NMOSD の発症を予防する.

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1650号	氏 名	藤川 晋
論文審査担当者	主査教授	松 永 和 人	
	副査教授	池 田 榮 二	
	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。)			
New BBB Model Reveals That IL-6 Blockade Suppressed the BBB Disorder, Preventing Onset of NMOSD (新規 BBB モデルは、IL-6 受容体阻害が BBB 破綻を抑制することによって NMOSD の発症を予防することを明らかにした)			
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。)			
New BBB Model Reveals That IL-6 Blockade Suppressed the BBB Disorder, Preventing Onset of NMOSD (新規 BBB モデルは、IL-6 受容体阻害が BBB 破綻を抑制することによって NMOSD の発症を予防することを明らかにした)			
掲載雑誌名 Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation 2021 年 10 月掲載			
(論文審査の要旨)			
<p>新規ヒト <i>in vitro</i> および <i>ex vivo</i> BBB モデル, <i>in vivo</i> モデルを用いて, NMOSD の病態生理と IL-6 受容体抗体サトラリズマブの作用機序を, BBB 破綻の点から検討した. 血管内皮細胞に対するペリサイトおよびアストロサイトの足突起の接触を再現した 3 層共培養系を構築し, これを用いて静的 <i>in vitro</i> BBB モデルおよび流速負荷型 <i>ex vivo</i> BBB モデルを作製した. <i>In vitro</i> および <i>ex vivo</i> での実験では, NMO-IgG がサトラリズマブおよび NMO-IgG の脳内透過性を亢進させること, サトラリズマブが NMO-IgG によって誘導された T 細胞の migration と BBB のバリア機能低下を抑制することを示した. <i>In vivo</i> 研究では, IL-6 シグナル伝達の阻害によって, T 細胞の脊髄への浸潤が抑制され, 脊髄炎の発症が抑えられた. これらの結果から以下のことが示された. (1) 我々が作製した, 3 層共培養による <i>in vitro</i> および <i>ex vivo</i> BBB モデルは, バリア機能, 白血球の migration, IgG の脳内移行性を評価するために理想的な BBB モデルである. (2) NMO-IgG は, バリア機能の減弱によって NMO-IgG 自身の透過性を亢進し, アストロサイトからの IL-6 分泌を誘導し, さらなるバリア機能の障害と細胞浸潤の制御破綻を引き起こす. (3) サトラリズマブは, NMO-IgG の共存下で BBB 通過が容易となり, BBB のバリア機能低下と炎症細胞浸潤を抑制する結果, NMOSD の発症を予防する.</p> <p>本論文は, 新規 BBB を用いて, サトラリズマブによる NMOSD の再発予防効果は, NMOSD で生じる BBB 破綻を抑制することによってもたらされることを示した論文である. 独自の BBB モデルを構築したことによってサトラリズマブの作用機序解明を可能にした報告であり, 学位論文として価値のあるものと認めた.</p>			