

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 王 岳

論 文 題 目

Interleukin-1 β Induces Blood-Brain Barrier Disruption by Downregulating Sonic Hedgehog in Astrocytes

(インターロイキン-1 β はアストロサイトのソニックヘッジホッグの発現低下を介して血液脳関門の破綻を引き起こす)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

澤田 誠 

委員

名古屋大学教授

山中 宏二 


委員

名古屋大学教授

山中 章弘 

指導教授

名古屋大学教授

菅波 孝祥 

論文審査の結果の要旨

様々な神経疾患に共通の病態として、ミクログリアの活性化と BBB の破綻が挙げられる。アストロサイトから分泌されるソニックヘッジホッグ (SHH) が BBB の維持に重要であること、および、活性化ミクログリアから分泌されるインターロイキン1 β (IL-1 β) が BBB の破綻を引き起こすことから、今回、IL-1 β と SHH の関係について、マウス培養細胞を用いて検討した。IL-1 β の投与により、アストロサイトからの SHH 分泌が濃度依存的に抑制され、内皮細胞間のタイトジャンクション蛋白の発現低下を来すことで、BBB の破綻を誘導することを明らかとした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. IL-1 β を含めた活性化ミクログリアの分泌する炎症性サイトカインが BBB の破綻を誘導することが知られているが、共通の機序としてアストロサイトの NF- κ B 誘導を介した SHH 発現抑制が考えられた。
2. IL-1 β 刺激は、アストロサイトからの CXCL2・CCL2・CCL20 の発現を増加させることから、これらの炎症性ケモカインが炎症細胞遊走を誘導することで、さらなる BBB の破綻と神経炎症を来し、神経障害を増悪させることが想定された。
3. 中枢神経系ではアストロサイトが SHH を恒常的に発現しており、この SHH シグナルによる内皮細胞のタイトジャンクション蛋白の発現誘導が、BBB の恒常性維持に重要である。

本研究は、各種の神経疾患において、BBB を標的とした新たな治療法開発を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	王 岳
試験担当者	主 査	澤田 誠 (澤田) 山中 宏二 (山中) 山中 尊弘 (山中)		
	指導教授	菅波 孝祥 (菅波)		
(試験の結果の要旨)				
主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。				
1. IL-1 β をはじめとする炎症性サイトカインによるアストロサイトの SHH 発現制御の機序について				
2. IL-1 β による神経傷害の機序について				
3. 中枢神経系における SHH 発現細胞について				
以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経免疫学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。				