

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	脳神経科学領域 脳神経外科学教育研究分野 氏名 李 雨辰
指導教授氏名	大熊 洋揮
論文審査担当者	主 査 浅野 クリスマ 副 査 富田 泰史 副 査 大徳 和之
<p>(論文題目) Polyinosinic-polycytidylic acid induces CXCL1 expression in cultured hCMEC/D3 human cerebral microvascular endothelial cells.</p> <p>(培養 hCMEC/D3 ヒト脳微小血管内皮細胞において polyinosinic-polycytidylic acid は CXCL1 の発現を誘導する)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>脳の微小血管内皮細胞は、血液脳関門を構成し、異物や感染病原体に対する脳の防御機構に重要な役割を果たしている。これらの細胞は脳防御のためにいくつかのケモカインを産生することが知られているが、好中球走化性因子の1つである CXC motif chemokine ligand 1 (CXCL1)の産生については未だ報告されていない。本研究では、ヒト脳微小血管内皮細胞由来細胞株である hCMEC/D3 細胞を用いて、Toll-like receptor 3 に対する合成 dsRNA アゴニストである polyinosinic-polycytidylic acid (poly IC) 刺激を行い、CXCL1 の発現・産生ならびにその分子機構について検討した。</p> <p>hCMEC/D3 細胞を poly IC で刺激し、CXCL1 の遺伝子発現ならびに産生分泌量をリアルタイム RT-PCR および ELISA 法により評価した。CXCL1 産生に關与するシグナル伝達経路をより詳細に検討するために、NF-κB 阻害剤 (SN50)、interferon regulatory factor (IRF3) 阻害剤 (MRT67307)、p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 阻害剤 (SB203580)、c-Jun N-terminal kinase (JNK) 阻害剤 (SP600125) ならびに抗 type I interferon (IFN) 抗体により hCMEC/D3 細胞を前処理し、poly IC 刺激を行った。さらに、SN50 ならびに SP600125 で前処理した hCMEC/D3 細胞を poly IC で刺激し、p38 のリン酸化をウエスタンブロット法にて検討した。これらの実験から申請者は、CXCL1 の遺伝子発現が poly IC による刺激後 2 時間でピークとなり、poly IC の濃度依存的に増加することを見出した。CXCL1 の産生分泌量も時間依存的ならびに濃度依存的に増加した。この反応には NF-κB、p38 MAPK および JNK が関与していたが、IRF3 および type I IFN は関与していなかった。NF-κB は p38 のリン酸化を部分的に制御しており、NF-κB と MAPK のクロストークが示唆された。以上の結果から、hCMEC/D3 細胞は NF-κB、p38 MAPK、JNK を介したウイルス dsRNA の応答により CXCL1 を産生し、ウイルス感染に対する好中球の集積を介した脳の防御機構に關与していることが明らかとなった。</p> <p>脳微小血管内皮細胞における poly IC 刺激による CXCL1 発現の分子機構を詳細に検討した本論文は、独創性が高く、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Neuroimmunomodulation 2020; 27:38-47. doi: 10.1159/000506482.