



Title	FTY720は脳血液関門構成タンパク質の保護および亜急性期炎症制御により脳虚血による障害を軽減する [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	王, 子豊
Description	配架番号 : 2439
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13425号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74310
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Zifeng_Wang_review.pdf, 審査の要旨



(様式 16)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 王 子 豊

	主査	教授	石田	晋
審査担当者	副査	教授	田中	真樹
	副査	教授	神谷	温之
	副査	教授	森本	裕二

学 位 論 文 題 名

FTY720 は脳血液関門構成タンパク質の保護および亜急性期炎症制御により脳虚血による障害を軽減する

(FTY720 protects against ischemia reperfusion injury by preventing redistribution of tight junction proteins and decreases inflammation in sub-acute phase in experimental stroke model)

発表内容は脳梗塞急性期における免疫抑制薬 **FTY720** の神経保護効果に関する研究である。近年重症脳梗塞に対して血栓回収療法という新たな治療法が出てきたことで、今まで救うことの出来なかった重症患者を救うことが可能となってきた。しかし良好な再開通が得られたにも関わらず症状の改善が得られない患者も存在し、新たな問題として虚血再灌流障害が今まで以上にクローズアップされている。**FTY720** は近年開発された免疫抑制作用をもつ薬剤で、スフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) レセプターのアゴニストとして多発性硬化症に対する治療薬として日米欧で認可されており、既知の 5 つ有る S1P レセプターの 4 つに結合することで細胞へのシグナル伝達を行っていることが分かっている。その効果は多岐にわたるが血中リンパ球減少、炎症制御、血管内接着因子の抑制などが知られている。今回発表者は本薬剤を用いて今までに知られていない脳血液関門および炎症反応に対する治療効果について検討している。その内容は **FTY720** 投与によって一過性脳虚血モデルラットで運動機能改善、炎症反応の低下や梗塞巣の縮小が得られた以外にも、脳血液関門を保護す

る効果を *in-vitro*、*in-vivo* で証明し、亜急性期の炎症反応悪化が抑制されることを動物用 PET で証明している。特に脳血液関門の保護に関しては **tight/adherens junctional protein** が虚血によって細胞内に移動するのを **FTY720** がブロックすることを始めて示すなど新規性が高い研究となった。

主査・副査からいくつかの質問がなされた。それらは *in-vitro* の実験において **FTY720-P** は BBB の保護効果を示したが、**FTY720** 自体は示せなかった理由について指摘があったが、**FTY720** は *in-vivo* では早急にリン酸化されて **FTY720-P** となり機能すること、*in-vitro* の細胞実験系においては十分な **enzyme** が無いことで **FTY720** が **FTY720-P** に変換されないことが原因であると思われる」と説明した。また過去に **FTY720** が BBB の保護機能を有しているかどうかについての報告の有無について質問を受け、BBB タンパク質の移動に関する報告はない事を説明した。*in-vivo* で **Evans-blue** が **vehicle** グループで半球に広範な漏出を認めているが **FTY720** 治療によって減少している事についても BBB の保護により漏出が防がれたことを説明した。**Apoptosis** の細胞が脳内細胞の具体的などの細胞群であるかについて質問を受けたが、これに関しては 2 重染色を行っていないため厳密には不明であると回答した。BBB の構成要素として **ZO-1** と **Claudin 5** が上げられるが、それ以外の検討も行われたのかという質問について、免疫染色を行ったが、抗体の問題から十分な画像化が得られなかったことを説明した。**ERK1/2** に関してもリン酸化された **ERK** か **Total** の **ERK** を測定したのかについて質問を受け、今回の検討は **Total** の **ERK** のみを測定したと返答した。

この論文は *Brain* 誌に投稿中であるが、今後の臨床応用に向けた貴重なデータを提供するものであると考えられる。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。