

氏名	稲田 真
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第662号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和3年2月19日
論文題目	低酸素曝露による血管バリアの破綻に関する細胞生物学的研究
審査担当専門委員	(主査) 順天堂大学教授 村上 晶 大学改革支援・特任 飯野 正光 学位授与機構 教授 東京医科歯科 教授 杉原 泉 大 学

### 審査の結果の要旨

脳および網膜は、人体の中で最も低酸素状態に陥りやすい器官である。低酸素状態に陥った脳/網膜では血管バリアが破綻し、生命の危機や QOL の著しい低下を招く恐れがある。低酸素性血管バリア破綻に関する多くの研究がなされてきたが、血管バリアを構成する種々の細胞の相互作用に着目した研究は少ない。本論文は低酸素に曝露したマウスの脳/網膜を用いて血管バリア構成細胞の低酸素環境下での相互作用を解析することにより、未だ明らかではない低酸素性血管バリア破綻のメカニズムの一端を明らかにすることを目指したものである。

一連の研究において 6%酸素の低酸素暴露により脳/網膜血管からの色素漏出量が増加、アストロサイトとミューラー細胞の活性化マーカー (GFAP) の発現亢進、ミクログリアの活性化、炎症性サイトカインの遺伝子発現増加が示された。ミクログリア減少させたマウスでは、脳での IL-1 $\beta$  の発現および脳/網膜でのアストロサイト、ミューラー細胞の活性の抑制がおこることが示された。また、マウス脳内皮細胞株(bEnd.3)単層膜と bEnd.3 とマウス網膜ミューラー細胞株(QMMuC-1)とを共培養した血管バリアモデル膜 (BB モデル膜) について、経上皮電気抵抗および色素透過性を用いた検討において、ミューラー細胞は、低酸素環境では TJ 破綻に関与することが確認された。さらに、ミクログリア存在下ではミューラー細胞による TJ 破綻の影響はさらに大きくなることを明らかにした。このようなミューラー細胞による TJ 破綻には、活性化したミクログリアが産生する IL-1 $\beta$  が関与している可能性を示した。以上の研究により、グリア細胞が低酸素性組織浮腫の新

たな治療標的となり得る可能性が示され新たな観点から臨床治療への応用や発展が期待しうる。すなわち本研究の成果は、低酸素による脳および網膜障害の病態解明と治療向上に寄与することが期待される。よって、本論文の学術的価値は高く、博士(医学)として合格と判定した。