



Title	Brain-derived endothelial cells are neuroprotective in a chronic cerebral hypoperfusion mouse model
Author(s)	松井, 雄一
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/98747
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	松井 雄一
論文題名 Title	Brain-derived endothelial cells are neuroprotective in a chronic cerebral hypoperfusion mouse model (脳由来の血管内皮細胞は慢性脳低灌流に対して神経保護的に作用する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>慢性脳低灌流は白質病変形成を誘導し、認知機能の低下、うつ病、運動機能障害、さらには急性虚血性脳卒中を引き起こす。慢性脳低灌流の治療としては、生活習慣病の予防・治療などの非特異的な治療が中心となっている。慢性脳低灌流は神経血管ユニットの機能障害も引き起こすが、その機能障害はさらなる脳低灌流を誘発し、また神経血管ユニットの構成要素の一つである血管内皮細胞の障害は白質病変形成に先行するため、血管内皮細胞は慢性脳低灌流を治療するための重要なターゲットである。血管内皮細胞の移植は、側副血行路の増加および血管内皮細胞から分泌されるangiocrine signalによる神経保護効果が期待できるため、慢性脳低灌流の治療の選択肢となる可能性がある。また、臓器特異的な再生が臓器特異的な血管内皮細胞によって誘導されるかどうかはまだ解明されていないため、血管内皮細胞の臓器特異性にも注目して、検証を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>まず、ドナー血管内皮細胞の臓器特異性を検証するため、慢性脳低灌流モデルマウスに脳由来、肝臓由来、脂肪由来の血管内皮細胞を移植して評価した。移植細胞の増殖は脳由来の血管内皮細胞が肝臓および脂肪由来よりも優位であった。白質病変の形成も脳由来の血管内皮細胞を移植した場合に少なかった。高次脳機能検査として新奇物体認識試験を行ったが、脳由来の血管内皮細胞を移植した方が記憶は保たれていた。ドナー血管内皮細胞が脳特異的な血管形成を示すかを血液脳関門の構成因子であるclaudin-5、NG2、GFAPの発現を検出することによって調べたが、脳由来の血管内皮細胞が移植により脳特異的血管を形成した。以上より、脳由来の血管内皮細胞が慢性脳低灌流モデルへの移植に適していることが示唆された。</p>	
<p>次に臓器特異的な血管新生メカニズムの解明のためにin vitroで血管内皮細胞増殖の比較を行った。通常の内皮細胞の培養で用いられるOP9 stromal feeder cellとの共培養では脳由来の血管内皮細胞は増殖力が低かった。生体内の脳の環境を再現するために胎児脳細胞との共培養を行ったが、脳由来の血管内皮細胞では増殖能は上昇したが、肝臓および脂肪由来の増殖能は低下した。胎児脳細胞の培養上清を加えても胎児脳細胞との共培養と同様の効果が観察され、脳細胞由来の可溶性分子が内皮細胞の増殖に影響を与えることが示唆された。血管新生と軸索形成は密接に関連しており、軸索誘導分子の一つであるネトリンが血管内皮細胞の臓器特異的な増殖に影響を与える候補であると予想した。ネトリン-1を添加して血管内皮細胞の培養を行うと脳由来の血管内皮細胞では増殖が促進され、肝臓由来および脂肪由来の血管内皮細胞では増殖が抑制された。胎児脳細胞との共培養において、抗ネトリン-1抗体でネトリン-1を阻害したところ、胎児脳細胞の効果は打ち消された。脳由来、肝臓由来、脂肪由来の血管内皮細胞におけるネトリン受容体の発現を評価したところ、脳由来は他の臓器由来と比較してUnc 5Bが特異的に発現していた。可溶性受容体であるUnc 5Bを添加することで、胎児脳細胞由来のネトリン-1を中和することを試みたところ、脳由来の血管内皮細胞に対する胎児脳細胞の影響は緩和されたが、肝臓由来および脂肪由来の血管内皮細胞には変化が見られなかった。以上よりネトリン-1とUnc 5Bが脳由来の血管内皮細胞の増殖制御に関与している可能性が示唆された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
脳由来の血管内皮細胞の移植は、netrin-1 and Unc 5B systemを介して臓器特異的に脳内の血管新生を誘導するため、慢性脳低灌流に対して有用な治療となる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松井 雄一		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 審 大阪大学教授	松井 雄一
	副 審 大阪大学教授	島田 昌一
	副 審 大阪大学教授	山下 俊英
論文審査の結果の要旨		
<p>近年、認知症発症者の数は年々増加しており、また認知症発症の原因の一つとして、毛細血管の加齢による減少が、脳血流の低下、老廃物の回収不全を引き起こすことが考えられている。本研究では、脳の毛細血管再生が、認知症の改善につながり得るのかを解明する目的で、認知機能低下など高次脳機能障害が生じるマウスの慢性脳虚血モデルを構築した。本マウスの脳にマウス個体に由来する血管内皮細胞を回収して脳内に移植すると、特に脳由来の血管内皮細胞では脳毛細血管の再生が誘導されることが確認され、またその際に高次脳機能障害が改善することも判明した。このように、脳への血管内皮細胞の移植による毛細血管再構築の方法は、高次脳機能障害の改善の治療法となりうることを証明した。以上より本研究は博士（医学）の学位授与に値する。</p>		