

氏 名 松本 菜見子
授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博 甲第 6332 号
学位授与の日付 2021年3月25日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Up-regulation of sphingosine-1-phosphate receptors and sphingosine kinase 1 in the peri-ischemic area after transient middle cerebral artery occlusion in mice
(マウス脳梗塞モデルの虚血周囲におけるスフィンゴシン-1-リン酸受容体とスフィンゴシンキナーゼ1の発現上昇)

論文審査委員 教授 浅沼幹人 教授 神谷厚範 准教授 安原隆雄

学位論文内容の要旨

【目的】スフィンゴシン-1-リン酸受容体 (S1PR) とスフィンゴシンキナーゼ (SphK) の脳梗塞急性期以降の発現と分布の経時的変化をマウス脳において検討する。【方法】C57BL6/J (7週齢、雄) に sham 手術または30分の一過性中大脳動脈閉塞(tMCAO) を行い、健常側、虚血周囲、虚血コアにおける S1PR と SphK の発現状況を、sham 手術の1日後と tMCAO の1、5、14、28日後に免疫組織染色または Western blot 法で評価した。tMCAO1 日後の虚血周囲においては、アストロサイト、ペリサイト、血管内皮細胞のそれぞれのマーカー、GFAP、NG2、CD31 との二重染色も行った。【結果】S1PR1、3、5 陽性細胞は tMCAO1 日後をピークとして虚血周囲で増加していた。S1PR2 は tMCAO5 日後まで虚血コアと虚血周囲に血管内皮に沿って発現していた。SphK1 は tMCAO 5 日後まで虚血周囲で陽性細胞の増加を認めたが、SphK2 は変化を認めなかった。Western blot 法でも同様の傾向を認めた。また、tMCAO1 日後の虚血周囲において S1PR2/NG2、S1PR2/CD31、S1PR3/CD31、S1PR5/CD31 二重陽性細胞を認めた。【結論】S1PR と SphK1 は虚血周囲で急性期に発現の増加を認めることから、急性期脳梗塞治療の重要なターゲットとなりうることが示唆された。

論文審査結果の要旨

スフィンゴシンからスフィンゴシンキナーゼ(SphK)によるリン酸化で生成されるスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)とそのレセプター(S1PR)のシグナル経路は、脳虚血病態に強く関与しているといわれる。

本研究では、一過性中大脳動脈閉塞の脳梗塞モデルマウスを用いて、脳梗塞急性期以降の S1PR と SphK の発現分布の経時的変化を検討し、S1PR2,3,5 と SphK1 が虚血周囲の血管内皮で1日後の急性期に発現が増加することを明らかにし、S1PR 拮抗薬投与や欠損マウスに虚血病態が軽減されるという既報からも、この系が急性期治療のターゲットになりうると結論づけている。

委員からは、リガンドである S1P の発現分布、炎症性サイトカインなど S1PR 以降の分子の変化、血液脳関門の破綻と病態の因果関係を今後検討すべきであり、今後の研究に期待するとのコメントがあった。

本研究は、脳梗塞急性期に虚血周囲の血管内皮において S1P, S1PR 系の活性化が惹起されていることを示すものとして、臨床的に価値のある業績である。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。