

条件的不死化細胞株共培養系を用いた 血液脳関門密着結合蛋白と輸送担体発現制御解析

堀里子、寺崎哲也

東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野

血液脳関門(BBB)の実体である脳毛細血管内皮細胞(BCEC)は互いに密着結合(TJ)で連結し、異物や脳内不要物を循環血中へ排出する中枢防御機能をもつ。本研究は、BCEC周囲を覆う星状膠細胞及び周皮細胞による TJ 分子及び排出輸送担体の発現制御機構を解明することを目的とした。*In vitro* BBB 共培養系として、温度感受性 SV40 large T 抗原遺伝子導入ラット由来の条件的不死化 BCEC (TR-BBB)、星状膠細胞 (TR-AST)、周皮細胞 (TR-PCT) 株を用いた。TR-BBB 細胞における TJ 分子 occludin の発現量は TR-AST 細胞及び TR-PCT 細胞から調製した培養上清 (AST-CM 及び PCT-CM) によって上昇した。中和抗体を用いて、PCT-CM による occludin 発現誘導には主に angiopoietin-1(ang-1)が関与していることが示唆された。実際、ang-1 は occludin 発現誘導効果を示し、その分泌は TR-PCT 細胞のみで検出された。さらに、PCT-CM は TR-BBB 細胞膜上の Tie-2 をリン酸化した。一方、低酸素条件下では、TR-AST細胞由来 TGF- β 1 の誘導を介して occludin 発現が減少することが示唆された。薬物排出輸送担体 ABCG2 は、ラット BBB において血液側膜選択的に局在していることが見いだされた。AST-CM によって rABCG2 を介した薬物輸送活性及び mRNA 量が上昇した。以上から、周皮細胞由来 ang-1/Tie-2 経路を介して occludin 発現が誘導されること、星状膠細胞分泌因子によって rABCG2 機能が上昇することが明らかになった。このように、周囲の細胞も含めた BBB 制御機構の解明は BBB 機能異常が関与する病態や治療法を考える上で新たな標的分子に関する重要な情報を提示すると期待される。