

脳毛細血管内皮細胞におけるP糖蛋白の発現と機能に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14969

学位授与番号	医博甲第1048号
学位授与年月日	平成4年3月25日
氏名	高 畠 靖 志
学位論文題目	脳毛細血管内皮細胞におけるP糖蛋白の発現と機能に関する研究

論文審査委員	主 査 教 授 山 下 純 宏
	副 査 教 授 高 守 正 治
	教 授 佐 々 木 琢 磨

内容の要旨および審査の結果の要旨

悪性脳腫瘍に対する化学療法の最大の障壁は血液脳関門により薬剤の腫瘍内移行が制限されることにある。血液脳関門を透過できるのは、輸送担体が関与するもの、脂溶性の高いものなどに限られる。しかし、ビンクリスチンやアドリアマイシンなどは、脂溶性が高いにもかかわらず、血液脳関門の透過性はきわめて悪い。

P糖蛋白は化学療法後に悪性腫瘍細胞膜に発現し得る糖蛋白で、ATP依存性に抗癌剤を細胞外へ排出することにより多剤耐性に関与するといわれている。P糖蛋白は副腎や腎、肝などの正常組織にも認められる一方、脳や睾丸の毛細血管に特異的に存在することから、関門機能との関連が示唆されている。本研究においては、ウシ脳より精製した毛細血管内皮細胞の初代単層培養系を用いて、P糖蛋白に対するモノクローナル抗体C219およびMRK16により生化学的、免疫組織化学的にP糖蛋白の発現を検索した。さらに、P糖蛋白の作用を阻害する種々の薬剤を用いて、培養内皮細胞へのビンクリスチンの取り込みを薬物動態学的に検討した。4頭のウシ脳の灰白質、約250グラムから 2.0×10^8 個の毛細血管内皮細胞を精製した。ウェスタンブロッティングでは、分子量約130kDのP糖蛋白が検出された。免疫組織化学的には、ウシ脳、および初代培養脳毛細血管内皮細胞に特異的にP糖蛋白の発現が認められ、免疫電顕では、内腔側の細胞膜に局在していた。初代培養細胞を用いた薬物動態実験では、MRK16、カルシウム拮抗剤（ベラパミル）、およびステロイドホルモン（プロゲステロン、テストステロン）によりビンクリスチンの取り込みは有意に増加した。代謝阻害剤（アジ化ナトリウム、ジニトロフェノール）でもビンクリスチンの取り込みは増加したが、ブドウ糖添加によりATP産生を賦活化すると取り込みは減少した。

以上の結果より、P糖蛋白は脳毛細血管内皮細胞において薬剤を血管内腔側へ能動的に汲み出す作用があり、血液脳関門の機能の一端を担っていることが示唆された。また、各種薬剤よりビンクリスチンの取り込みが修飾されることを利用すれば、悪性脳腫瘍に対する化学療法の改善への道が開けるものと期待される。

本研究は、ウシ脳より精製した毛細血管内皮細胞の初代培養系を用いてP糖蛋白の脳毛細血管内皮細胞での機能を明らかにしたものであり、悪性脳腫瘍の化学療法の発展に寄与する労作と評価された。