

# 22PO-am216

病態を考慮した血液脳関門・生体模倣システムの開発

○最上(重本)由香里<sup>1,2</sup>, 干川 和枝<sup>1</sup>, 諫田 泰成<sup>1</sup>, 佐藤 薫<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>国衛研 薬理, <sup>2</sup>山梨大 医 薬理)

血液脳関門 (Blood brain barrier; BBB) は強固かつ複雑に制御されたバリア機能により脳を保護するとともに、医薬品の脳内移行を制限している。現行の新薬開発過程では、標準的な *in vitro* BBB モデルがなく、開発初期に BBB を考慮することはほとんど不可能である。従って、実用可能な *in vitro* BBB モデルを求め声は大きい。

BBB のバリア機能は Neurovascular unit (NVU) を構成する多種の細胞によって制御されていると言われているが、ミクログリアの関与についてはこれまでほとんど検討されていない。本研究では、血管内皮細胞、ペリサイト、アストロサイトで構成された *in vitro* BBB モデルを用いて、BBB のバリア機能および脳内サイトカイン・ケモカイン濃度とミクログリアとの関連について検討した。*in vitro* BBB モデルの脳側に無刺激ミクログリア、もしくは、LPS で活性化したミクログリアを添加すると、活性化ミクログリアを添加した場合のみ BBB バリア機能が崩壊した。同条件下の脳側培養上清中では、19 種類のサイトカイン・ケモカイン濃度が増大しており、そのうち、濃度の高い 12 種はミクログリアとアストロサイトの相互作用により誘導されていること、4 種はミクログリア単独で誘導されていること、さらに、フラクタルカインはミクログリアと血管系細胞の相互作用により誘導されていることがわかった。以上のことから、病態時の BBB 機能を考慮できる *in vitro* BBB モデル構築のためには、NVU 細胞間の相互作用を再現できるモデルであることが望ましいと考えられる。