



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬学）
報告番号	甲第1972号
学位記番号	第403号
氏名	山下 美紗季
授与年月日	令和5年3月24日
学位論文の題名	ヒト人工多能性幹細胞由来脳毛細血管内皮細胞の分化誘導法の開発
論文審査担当者	主査： 糸 和彦 副査： 松永 民秀， 山村 壽男， 湯浅 博昭

氏名	やました みさき 山下 美紗季
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 403 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	ヒト人工多能性幹細胞由来脳毛細血管内皮細胞の分化誘導法の開発
論文審査委員	(主査) 教授 糸 和彦 (副査) 教授 松永 民秀 ・教授 山村 壽男 ・教授 湯浅 博昭

論文内容の要旨

本研究では、薬物動態試験や病態研究に応用可能な *in vitro* ヒト BBB モデルを確立するため、内皮細胞としての特徴を強化した iBMELCs を作製することを目的として、検討を行なった。その結果、下記の事を明らかにした。

1. TGF- β 阻害剤を用いることで、共培養法を必要とせずに、iBMELCs の BBB 特性を向上させ、*in vitro* BBB モデルの開発に有用であることが示唆された。また、TGF- β 阻害剤は iBMELCs の凍結融解の影響を緩和することも明らかとなった。
2. iEPCs を脳毛細血管内皮細胞に分化誘導する条件として、7.5% B27 サプリメント、1 μ M A-83-01、10 μ g/mL LN511F の組み合わせを決定することができた。また、E-iBMELCs は血管内皮細胞としての性質が生体内の脳毛細血管内皮細胞と類似している点で L-iBMELCs よりも優れていることが示唆された。

以上より、本研究で得られた iBMELCs は中枢神経系を標的とした創薬研究や BBB 破綻に伴う神経変性疾患の病態解明などへの応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

上記の研究は、TGF- β 阻害剤が iBMELCs の BBB 特性を向上させ、*in vitro* BBB モデルの開発に有用であることを示唆した。また、TGF- β 阻害剤は iBMELCs の凍結融解の影響を緩和することも明らかとなった。さらに、iEPCs を脳毛細血管内皮細胞に分化誘導する条件として B27 サプリメント、A-83-01、LN511F の組み合わせを見出した。また、E-iBMELCs は血管内皮細胞としての性質が生体内の脳毛細血管内皮細胞と類似している点で L-iBMELCs よりも優れていることが示唆された。本研究で得られた iBMELCs は、中枢神経系を標的とした創薬研究や BBB 破綻に伴う神経変性疾患の病態解明などへの応用が期待される。よって本研究者は、博士（薬学）の学位を得る資格があると認める。