

## 論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲 第 号	氏 名	上森 寛元
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学准教授	博士（工学） 須藤 亮
	副査	慶應義塾大学教授	工学博士 岡 浩太郎
		慶應義塾大学准教授	博士（工学） 田口 良広
		慶應義塾大学准教授	博士（情報理工学） 尾上 弘晃
		ハーバード大学准教授	博士（薬学） 荒井 健
(論文審査の要旨)			
<p>学士(工学), 修士(工学) 上森寛元君提出の学位請求論文は「Development of an in vitro neurovascular unit model by on-chip tissue engineering」(オンチップ組織工学による生体外 Neurovascular Unit モデルの開発) と題し, 6章から構成されている。</p> <p>Neurovascular Unit (NVU) とは, 主にニューロン, アストロサイトなどのグリア細胞, ペリサイトを伴う微小血管, 細胞外マトリクスから成る概念的な構成単位である。このことは, 神経変性疾患に対する治療戦略としてニューロンのみに着目するのではなく, 周辺の細胞との相互作用の調査を行うことの重要性を示唆している。NVU における微小血管には血液脳関門という脳血管特有のバリア機能があり, ニューロンに対する薬剤の供給を制限している。これまで血液脳関門の機能について多くの研究が行われてきたが, 生体外の脳血管モデルは生体内の環境との乖離があり, いまだに NVU の 3次元生体外モデルは実現していない。そこで本論文の著者は, マイクロ流体デバイスという細胞の3次元培養が可能なチップを用いて, 神経幹細胞と脳の血管内皮細胞を培養し, 生体外 NVU モデルを構築することを目的としている。</p> <p>第1章では, 本研究に関する基礎事項, 従来の研究, 本研究の目的を概説している。</p> <p>第2章では, 本研究で用いた試薬類や実験手法などについてまとめて述べている。</p> <p>第3章では, まず NVU 中の微小血管のみに着目し, 生体外血管新生モデルを確立するために行った実験について述べている。特に血管内皮細胞の臓器特異性について着目し, 脳血管内皮細胞およびヒト臍帯静脈内皮細胞を用いてそれぞれ微小血管網を構築し, その構築プロセス, 血管バリア機能の評価, 血管内皮細胞のジャンクションタンパク群の発現評価などを行っている。その結果, 生体外脳血管新生モデルを確立するとともに, 脳血管において血管バリア機能が優れていることを見出している。</p> <p>第4章では, 生体外 NVU 構造の構築を目指し, 血管新生モデルと神経新生モデルの統合を試みている。まず, 脳血管内皮細胞と間葉系幹細胞の共培養によって血管新生を誘導できるような細胞培養条件を検討している。次に, その培養条件下で神経幹細胞を培養し, 3次元的な神経網の形成を誘導することに成功している。さらに, 血管新生と組み合わせることで, 神経網および微小血管からなる神経・血管組織の構築に成功している。</p> <p>第5章では, 第4章で述べた培養系を長期培養に拡張することによって, 神経網と微小血管に加えアストロサイトを含んだ NVU 様組織の構築に必要な培養条件を検討している。長期培養によって神経幹細胞からアストロサイトへの分化誘導が確認され, 神経・血管・アストロサイトを含む組織の構築に成功したが, 生体内を模擬するためには, さらなる検討が必要であることが示唆されている。</p> <p>第6章では, 結論として各章の内容をまとめて研究成果を要約し, 今後の展望について述べている。</p> <p>以上要するに, 本研究は生体外で NVU を構成する毛細血管網を再構築するうえで血管内皮細胞の臓器特異性を考慮することが重要であることを示し, さらに, 血管内皮細胞・間葉系幹細胞・神経幹細胞の培養条件を検討することでチップ上に NVU 構造を構築するための細胞の自己組織化が誘導されることを明らかにしたもので, 3次元組織工学分野において, 工学上, 工業上寄与するところが少なくない。よって, 本論文の著者は博士(工学)の学位を受ける資格があるものと認める。</p>			
学識確認結果	<p>学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査会委員および総合デザイン工学特別研究第2(システム統合工学専修)科目担当で試問を行い, 当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。</p> <p>また, 語学(英語)についても十分な学力を有することを確認した。</p>		