

博士學位論文審査結果の要旨及び
最終試験の結果又は学力の確認報告書

(課程博士)

学位論文 提出者氏名	石橋 勇人			
学位論文 審査委員	主 査	鈴木 郁郎	副 査	小林 正樹
	副 査	葛西 重信	副 査	辛島 彰洋
学位論文題目	In vitro 神経機能を指標とした化合物評価法の開発			
<p><博士學位論文の審査 及び 最終試験の結果又は学力の確認 1,000 字以内></p> <p>本論文は、神経回路活動に基づいた化合物の毒性および作用機序を予測する為の <i>in vitro</i> 神経機能を指標とした解析法の開発をまとめたものである。</p> <p>第1章では、本研究の背景と目的を述べている。医薬品開発における中枢神経毒性の現状と課題をまとめ、本研究の対象となる微小電極アレイ (MEA) を用いたヒト iPS 細胞由来ニューロンの電気活動における解析法の課題、および本研究の目的を述べている。</p> <p>第2章では、MEA データにおける既存の解析パラメータではその毒性を検出できない化合物が存在する問題を解決する為の、神経ネットワーク活動の周期性に着目した新規解析パラメータの構築について述べている。続いて、本論文の根幹をなす解析法である、任意の条件を達成する最適な解析パラメータの組み合わせを選定して実施する多変量解析法の構築、および開発した解析法を用いた痙攣リスクの検出結果について述べている。</p> <p>第3章では、第2章で開発した痙攣リスク評価法を生体脳 (<i>in vivo</i>) への外挿性を担保できる精度の高い予測法へと発展させる為の取り組みについて述べている。ヒト iPS 細胞由来ニューロンを用いた MEA 計測による化合物の痙攣リスク評価と、動物実験における振戦および痙攣発作が観察されたときの脳脊髄液 (CSF) 内濃度の調査を実施し、MEA 計測で痙攣リスクが検出された濃度と CSF 内濃度を比較することで、開発した <i>in vitro</i> の痙攣リスク評価法が、<i>in vivo</i> を外挿できる評価法である可能性を述べている。</p> <p>第4章では、開発した化合物評価法の医薬品以外への応用性について、農薬関連化合物をターゲットとした検証結果について述べている。開発した化合物評価法を適用することで、農薬関連化合物の濃度依存的な毒性リスク検出が可能であり、さらにその作用機序推定が可能である結果を述べている。開発した評価法が医薬品以外の化合物にも有効であることを示す成果であり、評価対象となる化合物の範囲拡大が期待できることを述べている。</p> <p>第5章では、開発した化合物評価法の痙攣以外の有害事象への応用性について、抗菌薬関連脳症 (AAE) をターゲットとした検証結果を述べている。ヒト iPS 細胞由来神経ネットワークにおける電気生理学的応答を指標とした主成分分析による抗菌薬のタイプ分類を実施した結果、臨床における AAE の特徴による抗菌薬の分類と一致した結果を述べている。痙攣事象だけではなく、臨床で見られる抗菌薬関連脳症を反映する結果が <i>in vitro</i> 評価系で得られたことから、評価対象となる神経系有害事象の範囲拡大が期待できることを述べている。</p> <p>本論文は、任意の条件を達成するパラメータセットを探索して実行する主成分分析法を開発し、化合物が及ぼす神経毒性の評価法として展開した内容となっており、新規性かつ独創性が高く、<i>in vitro</i> 神経機能に基づいた化合物評価法を大きく前進させる成果となっている。また、本論文は、神経疾患解明の基礎研究および様々な神経系の有害事象予測へも応用できる汎用性の高い解析技術であり、開発技術の学術的意義は高い。</p> <p>以上により、本論文は博士 (工学) の学位論文に相当するものと判定し、最終試験においても合格との結論を得た。</p>				
最終試験の可否	合格	審査日	令和 5 年 2 月 15 日	
主査教員氏名	鈴木 郁郎			