

博士学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	横井 れみ			
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	ヒト iPS 細胞由来中枢神経モデルを用いた 医薬品候補化合物の痙攣毒性評価系の構築			
<p><博士学位論文の審査 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、ヒト iPS 細胞由来中枢神経モデルを用いた医薬品候補化合物の痙攣毒性評価系の構築について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。医薬品候補化合物の痙攣毒性評価系の現状と課題をまとめ、次に、本研究の対象となるヒト iPS 細胞由来中枢神経モデルにおける評価サンプル条件の具体的な課題、および本研究の目的を述べている。</p> <p>第2章では、微小電極アレイ (MEA) を用いたヒト iPS 細胞由来神経ネットワークの痙攣毒性評価において、評価サンプルの興奮性/抑制性ニューロンのバランス (E/I バランス) に依存した痙攣陽性化合物の評価について述べている。E/I バランスが異なるサンプルの化合物応答を調べ、E/I バランスが異なるサンプルを同一パラメータで毒性判定することの難しさを述べている。次に、痙攣毒性評価に最適な E/I バランスを同定するために、複数の解析パラメータを用いたクラスタリング解析を実施し、生体大脳皮質の E/I バランスに近いサンプルが痙攣毒性予測ならびに作用機序分離に最適であることを述べている。</p> <p>第3章では、生体脳への外挿性を有することが期待されている 3次元構造を有するヒト iPS 細胞由来大脳皮質オルガノイドの MEA 計測法の構築について述べている。痙攣陽性化合物である Pentylentetrazol に対する応答を取得し、従来の解析対象である 500 Hz 以上のスパイク成分だけではなく、1 Hz~250Hz 帯の低周波成分に脳オルガノイドの電気活動特性が現れることを明らかにした。脳波と比較できる周波数帯域であり、生体脳 (in vivo) への外挿性を検証する上でも有効な解析法であることを述べている。</p> <p>第4章では、ドラベ症候群脳オルガノイドの禁忌薬に対する応答評価について述べている。ドラベ症候群脳オルガノイドの MEA 計測により、禁忌薬である carbamazepine と phenytoin の応答を検出したことを述べている。さらに、ドラベ症候群脳オルガノイドの自発活動と抗てんかん薬に対する周波数強度特性が患者脳波の現象を一部反映していることを述べている。周波数解析を含めたドラベ症候群脳オルガノイドの MEA 計測法は、ドラベ症候群患者に対する医薬品の安全性評価、至適抗てんかん薬選定を可能とする個別化医療、抗てんかん薬のスクリーニング法として有効であることを述べている。</p> <p>本論文は、ヒト iPS 細胞由来中枢神経モデルを用いた医薬品候補化合物の痙攣毒性評価系の構築において、2次元培養サンプルの E/I バランスに依存した化合物応答の違いを明らかにし、痙攣毒性評価における評価サンプルの至適 E/I バランスを同定した。続いて、3次元脳オルガノイドの MEA 計測における低周波解析法の有効性を見出し、神経疾患脳オルガノイドを用いた禁忌薬の応答検出ならびに脳波との関連性を見出した。ヒト iPS 細胞由来中枢神経モデルを用いた医薬品候補化合物の痙攣毒性評価法として今後の展開が多いに期待される成果となっている。</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 9月 4日	
主査教員氏名	鈴木 郁郎			