

脳転移・薬物動態解析灌流型 3 次元 BBB モデルの構築

ワシントン大学内科学教室

藤本 隆史

【背景】

がん患者の 5 年生存率は近年向上してきているが、遠隔転移をきたした進行がんの場合は未だ転帰が悪い。脳転移においては血液脳関門 (Blood-Brain Barrier:BBB) が脳実質内の転移巣形成に深く関わっているとされるが、その機序は明確に解明されていない。また、BBB は脳の恒常性保持に重要な役割を果たしている一方、薬剤開発の観点からは、BBB が治療薬剤の通過を阻むこととなり、中枢神経疾患治療薬開発の大きな障壁となっている。今研究では、灌流型 3 次元共培養 in vitro BBB モデルを用いた病態モデル (がん脳転移) を作製し、neurovascular unit における細胞間相互作用を検討する。さらにドラッグリポジショニングの観点から現在臨床の現場で使用されている薬剤が BBB に与える影響を評価し、その作用機序の解明を行うことを目的とした。

【経過】

留学 1 年目は主に研究モデルのセットアップおよび細胞の分離培養、ラット・マウス実験の主義獲得に時間を費やした。また、同研究室の共同研究者の実験の共同研究者として実験を行った。

1：実験モデルの作成

BBB モデルを作成するのにあたり、マウスの初代培養細胞を用いた 2D モデルを作成するとともに、同研究室で主に用いられていた iPS 細胞を用いた 2D モデルの単細胞培養の手技を獲得するとともに、共培養モデルをヒペリサイト・アストロサイトを用いて共培養モデルを作成し、実験に用い入れるかどうか L P S を用いて免疫反応等を確認した。同研究室では腫瘍細胞のセルラインを使用することが困難であったため、エクソソームを用いて BBB モデルの抵抗値の変化および T J タンパク質の変動がないかをウェスタンブロットおよび免疫染色で確認した。

今後作成モデルを用いてさらなる検証とともに、3D モデルとの対比を行う予定です。

2：ワシントン大学での共同研究

赴任と同時に研究室で行われていた in vitro model の実験の共同研究者としてモデルの作成や細胞処理などを行った。

筆頭著者としてスタチンの BBB への影響を検証した **Pitavastatin Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Blood-Brain Barrier Dysfunction** が **Biomedicines** に掲載された。

また、共同研究者として **Prolonged culturing of iPSC-derived brain endothelial-like cells is associated with quiescence, downregulation of glycolysis, and resistance to disruption by an Alzheimer's brain milieu** が **Fluids and Barriers of the CNS** に掲載された。

アステラス病態代謝研究会海外留学補助に採択いただき、生活上の不安なく研究・研鑽に励むことができおります。重ね重ね深くお礼を申し上げてご報告とさせていただきます。