

氏 名	橋本 真悟
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 7234 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Development of a unique tissue-engineered <i>in vitro</i> vascular model with endothelial layer-inverted vascular tissue structure using a cell self-aggregation technique (細胞自己凝集化技術を用いた内皮層反転血管構造を有するユニークな <i>in vitro</i> 血管モデルの開発)
論文審査委員	教授 寶田剛志 教授 森実 真 教授 有吉範高

学位論文内容の要旨

ゲルなどの細胞足場を使用せずに培養皿のどの位置でも形状と構造を維持できるような血管様組織体は、薬効毒性試験でゲルに遮蔽されることなく候補薬を細胞に直接曝露することができ、経時的な構造変化を解析するための理想的な血管モデルである。本研究では、独自開発された細胞自己凝集化技術とダンベル型培養皿を用いて、血管構成細胞から成るファイバー状細胞凝集塊を培養皿底面の決められた位置に固定しながら作製した。ファイバー状細胞凝集塊は少なくとも 2 週間断裂することなく形状を維持した。また、凝集塊を組織分析したところ、外表面には隙間のない血管内皮層に被覆されていることが明らかとなった。さらに、血管毒性試薬を凝集塊に曝露したところ、凝集塊のファイバー形状は維持したままであったが、外表面の血管内皮層は崩壊した。以上から本研究で作製したファイバー状細胞凝集塊は、ゲル吸着の影響を受けずに経時的な毒性評価が可能な血管毒性試験モデルになり得ると考えられる。

論文審査結果の要旨

ゲルなどの細胞足場を使用せずに培養皿上で安定した形状と構造を維持できる血管様組織は、薬効試験や毒性試験において、ゲルの影響を受けることなく候補薬を細胞へ直接曝露できるため、試験結果の精度向上に寄与する。特に、長期間にわたる細胞の挙動や構造変化を経時的に観察するためには、培養環境における外部要因の影響を最小限に抑えたモデルが必要である。そのような条件を満たす血管モデルとして、本研究では、独自に開発した細胞自己凝集技術を応用し、さらにダンベル型培養皿を活用することで、血管構成細胞からなるファイバー状細胞凝集塊を作製した。この凝集塊は、培養皿の特定位置に固定した状態で成長させることが可能であり、作製後少なくとも 2 週間にわたり断裂することなく安定した形状を維持した。また、組織学的解析を行った結果、凝集塊の外層は連続した血管内皮層によって均一に覆われており、自然な血管構造を有していることが確認された。さらに、血管毒性試薬を曝露した際の変化を評価したところ、凝集塊のファイバー形状自体は維持されたものの、外層の血管内皮層が崩壊する現象が観察された。これらの知見は、本研究で開発したファイバー状細胞凝集塊が、ゲルの吸着による影響を受けず、長期間にわたる毒性評価に適した血管毒性試験モデルとして有用であることを示唆している。本手法は、血管関連の創薬研究や組織工学分野における新たなアプローチとして期待され、今後さらなる応用が可能であると考えられる。

論文審査委員から、解析方法や、研究結果の考察について質疑があり、関連研究に基づいた論理的な考察による回答が申請者よりなされた。本研究は、組織工学分野の発展に資する重要な研究であり、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。