



Title	Development of a blood-brain barrier capillary network model for assessing transport of cancer microenvironment sensitive polymer drugs
Author(s)	Piantino, Virginie Marie
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/89600
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (PIANTINO MARIE VIRGINIE)	
Title	Development of a blood-brain barrier capillary network model for assessing transport of cancer microenvironment sensitive polymer drugs (がん微小環境応答性高分子薬の輸送解析のための血液脳関門 ネットワークモデルの構築)
<p>Abstract of Thesis</p> <p>Drug candidates for the treatment of neurological pathologies tend to have higher failure rates at the “bench-to-bedside” transition than any other drugs,^[1] which is partly explained by the lack of reliable human equivalent <i>in vitro</i> models to effectively screen potential therapeutic molecules, especially the brain. The permeation mechanism and the delivery efficiency of intravenously injected drugs to the brain are also poorly understood. The implementation of biologically relevant models of the brain vasculature is thus highly needed to simulate the passage of anti-cancer drugs from the bloodstream to the brain.</p> <p>Notably, the <i>in vitro</i> blood-brain barrier (BBB) models can provide a valuable tool for investigating the transport of drugs into the brain.^[2] The BBB is a selective barrier located between the circulatory system and the central nervous system. It prevents potentially harmful substances to penetrate the brain, including therapeutics. Current models fail to replicate the structural complexity of the native BBB and thus do not exhibit enough functionality for drug assessment. The transferrin receptor (TfR), one of the main routes for iron transport in the brain,^[3] shows great potential for drug transport due to its high expression level by both brain microvascular endothelial cells (BMEC) and brain cancer cells,^[4] but is poorly investigated in the current BBB models. Assessing the functionality of TfR-mediated transcytosis in three-dimensional (3D) BBB models is therefore highly desired, as it could create opportunities for the screening of novel treatments for brain cancers treatment.</p> <p>The validation of a BBB model usually relies on the assessment of barrier function properties and the functionality of specific transport systems. It can respectively be checked by measuring the permeability of the dextran or specific substrates. To evaluate the transportability of these molecules or candidates drugs, the capillary network formed by the BMEC needs to have an open structure to make a connection with the outside so that molecules can be perfused inside the capillary lumen. The perfusion inside capillary lumen is important for <i>in vitro</i> transport assays using 3D models as it can better represent the <i>in vivo</i> situation when a drug is injected intravenously.</p> <p>In this study, a 3D BBB capillary network model was fabricated using BMEC, astrocytes and pericytes which constitute the BBB. Capillary openings were observed at the bottom of the hydrogel for enabling the perfusion of the tested molecules in the lumen of the self-assembled capillary network. This 3D BBB model displayed size-selective permeation and highly functional TfR-mediated transcytosis, similar to the native BBB. This model could be used for the screening of drug-loaded nanocarriers transported using the TfR.</p> <p>References</p> <p>[1] V. K. Gribkoff, L. K. Kaczmarek, <i>Neuropharmacology</i> 2017, 120, 11.</p> <p>[2] R. Cecchelli, B. Dehouck, L. Descamps, L. Fenart, V. Buée-Scherrer, C. Duhem, S. Lundquist, M. Rentfel, G. Torpier, M. P. Dehouck, <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i> 1999, 36, 165.</p> <p>[3] W. A. Jefferies, M. R. Brandon, S. V. Hunt, A. F. Williams, K. C. Gatter, D. Y. Mason, <i>Nature</i> 1984, 312, 162.</p> <p>[4] A. Calzolari, L. M. Larocca, S. Deaglio, V. Finisguerra, A. Boe, C. Raggi, L. Ricci-Vitani, F. Pierconti, F. Malavasi, R. De Maria, U. Testa, R. Pallini, <i>Transl Oncol</i> 2010, 3, 123.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (PIANTINO MARIE VIRGINIE)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	松崎典弥
	副 査	教授	平野康次
	副 査	教授	木田敏之
	副 査	教授	安田 誠
	副 査	教授	正岡重行
	副 査	教授	生越専介
	副 査	教授	鳶巢 守
	副 査	教授	菊地和也
	副 査	教授	伊東 忍
	副 査	教授	芝田育也
	副 査	教授	藤塚 守
	副 査	教授	家 裕隆

論文審査の結果の要旨

本研究は、がん微小環境応答性高分子薬の輸送解析のための血液脳関門ネットワークモデルの構築に関する論文である。血液脳関門（BBB）は他の臓器血管と比較して高いバリア性を有しており、基本的に500 Da以上の分子はほぼ100%、低分子の98%を透過しない。これは、脳毛細血管内皮細胞（BMEC）の周囲を壁細胞が覆い、その外表にアストロサイトの終足が接着した特殊な三次元ネットワーク構造に起因する。この細胞間相互作用によりBMECのタイトジャンクションと排出系トランスポーターが発達することで、物質の透過性を抑え、取り込んだ異物を積極的に排出する機構を有している。これがCNS創薬を困難にしている大きな理由である。物質がBBBを通過する経路として近年注目されているのが容体介在経細胞輸送（Receptor-mediated transcytosis: RMT）である。RMTは、特定のタンパク質やペプチドを輸送するため、ペプチドや抗体、核酸医薬品などのニューモダリティを輸送できる可能性があり、様々な製薬企業のターゲットとなっている。しかし、RMTを評価できる*in vitro*ヒトモデルは存在せず、実験動物が主流となっているが、動物とヒトとの種差が課題である。そこで、RMTを評価可能な*in vitro*ヒトモデルの開発が急務の課題となっている。

本研究では、足場材料の弾性率を制御することで開口構造を有する毛細血管網を作製できることを見出し、*in vitro* BBBモデルとして抗体や高分子の透過性評価に応用できるだけでなくRMT評価への応用も可能であった。また、脳腫瘍の治療を目的として、所属研究室がこれまで報告してきたモレキュラーブロックの分子設計を改善することで、より高いがん細胞死滅効果を有することを明らかにした。

以上のように、本論文は開口構造という独創性と新規性に優れた*in vitro* BBBモデルを作製し、新たな高分子薬の合成と機能評価へ応用した。動物実験に代わるヒトモデルとして新しい概念の創成に関する独創性と新規性に優れた研究内容である。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。