

代表者 **西原秀昭** 助教

メンバー  
臨床神経学講座 松尾 欣哉 特命助教

特許情報

【特許PCT/US2021/052421】

ヒトの免疫学研究のための血液脳関門モデル

業績例

1. Matsuo K, Nagamatsu J, Nagata K, Umeda R, Shiota T, Morimoto S, Suzuki N, Aoki M, Okano H, Nakamori M, Nishihara H. Establishment of a novel amyotrophic lateral sclerosis patient (TARDBP N345K/+) derived brain microvascular endothelial cell model reveals defective Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: investigating diffusion barrier dysfunction and immune cell interaction. *Front Cell Dev Biol.* 2024

2. Matsuo K, Engelhardt B, Nishihara H. Method to differentiate human induced pluripotent stem cells to brain microvascular endothelial cell-like cells with a mature immune phenotype. *J Vis Exp.* 2023.

3. Nishihara H, Perriot S, Gastfriend B. D, Steinfort M, Cibien C, Soldati S, Matsuo K, Guimbal S, Mathias A, Palecek S. P, Shusta E, Du Pasquier R, Engelhardt B. Intrinsic blood-brain barrier dysfunction contributes to multiple sclerosis pathogenesis. *Brain* 2022.

4. Gastfriend BD, Nishihara H, Foreman KL, Engelhardt B, Palecek SP, Shusta EV. Wnt mediates acquisition of barrier properties in naïve endothelium derived from human pluripotent stem cells. *Elife.* 2021

5. Nishihara H., Gastfriend B. D, Soldati S, Perriot S, Mathias A, Sano Y, Shimizu F, Gosselet F, Kanda T, Palecek S. P, Du Pasquier R, Shusta E. V, Engelhardt B. Advancing human induced pluripotent stem cell-derived blood-brain barrier models for studying immune cell interactions. *FASEB J.* 2020.

本研究により解決される課題

多発性硬化症, 筋萎縮性側索硬化症, 遺伝性脳症血管病, アルツハイマー型認知症など幅広い中枢神経疾患

技術の内容

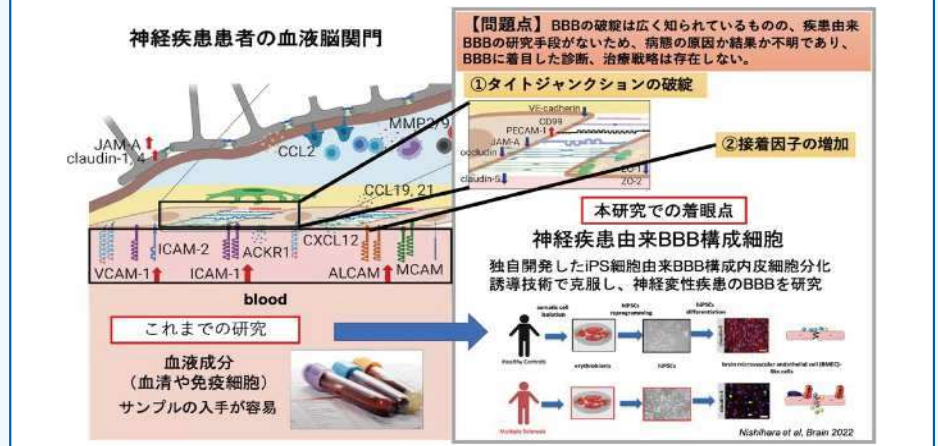
独自にiPS細胞から血液脳関門構成細胞の分化誘導技術を確立

技術の独自性・優位性

既存のiPS細胞由来モデルでは内皮細胞と上皮細胞の両者の性質を有し, 免疫細胞の中枢神経浸潤に必要な接着因子の発現が不十分であった。我々は, 本来の血液脳関門構成内皮細胞と極めて類似した高純度の内皮細胞の分化誘導方法を確立し, 内皮細胞の形態評価や異常蛋白の蓄積評価, 免疫細胞との相互作用解析が可能に優位性がある。さらには, 本技術を用いて灌流可能な3D-血液脳関門血管の作製が可能である。

現在得られているデータの概要

- ☑独自技術で複数の神経疾患でBBB破綻をin vitroに再現。
- ☑BBB破綻機序の解明に有用。  
— シンプルな系で再現することが可能で, 炎症や変性から独立した因子として神経疾患にBBB異常があることを同定。  
— BBB構成細胞を組み合わせる事で原因細胞特定や機序解明に有用。
- ☑創薬研究に適応可能。  
— 既知薬剤の効果を示した事から, BBBを標的とした新たな創薬シーズが見出せる。



共同研究

リサーチマップを参照ください

<https://researchmap.jp/EE/CMBMEC>



共同研究

- ベルン大学 Prof. Britta Engelhard
- 慶應義塾大学生理学 森本悟先生、岡野栄之先生
- 新潟大学脳研究所脳神経内科 安藤昭一朗先生、小野寺理先生
- 徳島大学薬学部 稲垣舞先生、立川正憲先生
- ローザンヌ大学 Prof. Renaud DuPaquier
- 宮城こども病院 萩野谷和裕先生
- 昭和大学小児科 加藤光広先生
- 東北医科薬科大学脳神経内科学 藤盛寿一先生、中島一郎先生
- 北海道医療センター脳神経内科 宮崎雄生先生、新野正明先生
- 山口大学共同獣医学部 高野愛先生
- ハンガリー科学アカデミー Prof. Maria A Deli
- リヴァプール大学 Dr. David Dickens
- ミュンスター大学 Prof. Lydia Sorokin
- トレント大学 Dr. Luca Tiberi
- スペイン国立癌研究所 Dr. Manuel Valiente
- 新潟大学脳研究 齋藤理恵先生
- 国立循環器病センター 齋藤聡先生、猪原匡史先生