

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

|                   |  |
|-------------------|--|
| 題目(和文)            |  |
| Title(English)    | Analysis of genes responsible for lung metastasis of murine osteosarcoma   |
| 著者(和文)            | PONGSUCHARTM   |
| Author(English)   | Mongkol Pongsuchart  |
| 出典(和文)            | 学位:博士(工学),<br>学位授与機関:東京工業大学,<br>報告番号:甲第10975号,<br>授与年月日:2018年9月20日,<br>学位の種別:課程博士,<br>審査員:近藤 科江,丸山 厚,中村 浩之,西山 伸宏,小倉 俊一郎  |
| Citation(English) | Degree:Doctor (Engineering),<br>Conferring organization: Tokyo Institute of Technology,<br>Report number:甲第10975号,<br>Conferred date:2018/9/20,<br>Degree Type:Course doctor,<br>Examiner:,,,, |
| 学位種別(和文)          | 博士論文   |
| Category(English) | Doctoral Thesis  |
| 種別(和文)            | 審査の要旨  |
| Type(English)     | Exam Summary   |

## 論文審査の要旨及び審査員

| 報告番号        | 甲第  | 号     | 学位申請者氏名 |     | Mongkol Pongsuchart |     |
|-------------|-----|-------|---------|-----|---------------------|-----|
|             |     | 氏名    | 職名      |     | 氏名                  | 職名  |
| 論文審査<br>審査員 | 主査  | 近藤 科江 | 教授      | 審査員 | 小倉 俊一郎              | 准教授 |
|             | 審査員 | 丸山 厚  | 教授      |     |                     |     |
|             |     | 中村 浩之 | 教授      |     |                     |     |
|             |     | 西山 伸宏 | 教授      |     |                     |     |

## 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は英語で書かれ、「Analysis of genes responsible for lung metastasis of murine osteosarcoma」と題し、5章から構成されている。

第1章「General introduction」: 骨肉腫において肺転移が最も多く、骨肉腫による死亡の主な原因になっていること、および、がん細胞が血中に入り、別の組織に侵入・成長する転移プロセスについて説明している。特に、転移開始に関係するとされる上皮間葉転換や血管から組織に侵入する血管外溢出について述べている。

第2章「Identification of CYGB as a downstream effector of LEF1」: マウス骨肉腫細胞株 LM8 から肺高転移株 (LM8-H) と肺低転移株 (LM8-L) が樹立され、Wnt シグナル転写因子のひとつである LEF1 の機能が、上記 LM8 株の肺転移能に関与していることが明らかにされていた。この結果を基に、LM8 株のマイクロアレイや骨肉腫患者の遺伝子情報を解析することで LEF1 により発現誘導される CYGB を、LM8 細胞株の肺転移能に関与する新たな因子として同定し、LM8 細胞における肺転移能と CYGB の発現量に相関があることを解明した結果について述べている。

第3章「Analysis of function of CYGB in the extravasation of the LM8 sublines」: LM8 株における転移能の違いが、肺組織への血管外溢出の過程にあることが明らかにされていたことを基に、CYGB の発現量と LM8 株の血管外溢出活性を解析した結果について述べている。具体的には、CYGB 過剰発現 LM8-L 株と *Cygb* をノックアウトした LM8-H 株 (LM8-H/*Cygb*-KO) を新たに樹立し、培養細胞系を用いて内皮細胞への接着および透過活性を解析したり、これらの細胞を尾静脈投与したマウスの肺組織における血管外溢出を共焦点顕微鏡で *ex vivo* 観察したりして、CYGB の発現量と血管外溢出活性に相関があること、および、CYGB の血管外溢出活性の分子機構を解明するために、CYGB の下流因子であるアラキドン酸や一酸化窒素の関与を検証した結果についても述べている。

第4章「Functions of *Cygb* on lung-metastatic ability of the LM8 sublines *in vivo*」: LM8 細胞株の肺への転移活性が、LEF1 の発現量に依存していることが明らかにされていた。その結果を受けて、CYGB の発現量と LM8 株の肺転移能や血管外溢出活性が相関しているかを検証した結果について述べている。具体的には、発光レポーター遺伝子を安定発現している LM8-H と LM8-H/*Cygb*-KO とをマウスの尾静脈から移植し、肺転移巣を生体発光イメージングで経時的に観察し、LM8-H/*Cygb*-KO を移植したマウスでは、LM8-H を移植したマウスに比べて肺転移が顕著に減少していたこと、および、肺組織切片をヘマトキシリン・エオジン染色法により解析し、LM8-H/*Cygb*-KO を移植したマウスでは、転移巣の数も大きさも LM8-H に比べて有意に減少しており、がん細胞が肺の実質組織ではなく肺血管内で増殖していたことを明らかにしたことについて述べている。

第5章「Conclusion remarks and future perspectives」: 第2章から第4章の内容について総括し、LEF1 が、下流因子である CYGB の機能を介して、骨肉腫細胞株 LM8 の肺組織での血管外溢出活性を高めることで、肺転移を促進するメカニズムを明らかにしたことを述べ、今後 CYGB が血管外溢出を活性化する分子機構を解明することで、骨肉腫の肺転移を抑制する薬剤開発に繋がる可能性があるという今後の展望を述べている。

これを要するに、肺転移を促進する新たなシグナル経路を同定し、分子標的治療の標的を探索するプラットフォームとしての実験系の有用性を明確にした本研究で得られた知見は、未だ確立した治療法が無い骨転移に新たな道を切り開く研究になり得ると考えられ、工学上並びに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として十分価値があるものと認められる。