

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	ROR2 regulates the survival of murine osteosarcoma cells in lung capillary
著者(和文)	TRANT.PHUONG DIEM
Author(English)	T. Phuong Diem Tran
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11679号, 授与年月日:2020年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:近藤 科江,丸山 厚,一瀬 宏,小島 英理,西山 伸宏
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11679号, Conferred date:2020/12/31, Degree Type:Course doctor, 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	Tran Thi Phuong Diem	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	近藤 科江	教授	西山 伸宏	教授
	審査員	丸山 厚	教授		
		一瀬 宏	教授		
小島 英理		教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「ROR2 regulates the survival of murine osteosarcoma cells in lung capillary」と題し、英文で書かれ、5章より構成されている。

Chapter 1「General introduction」では、転移ががんによる死亡の主因であり、骨肉腫で多発する肺転移により患者の予後が著しく悪くなることについて述べている。また、骨肉腫の肺転移過程に関与する Wnt シグナルには、 β -catenin を介して LEF1 転写因子が活性化する標準経路と β -catenin を介さない非正規経路があることを説明している。さらに、現在十分な治療法が無い骨肉腫の肺転移に対する有効な治療法を開発するために、本研究ではマウス骨肉腫細胞株 LM8 を用いて、骨肉腫細胞の肺転移活性に関与する候補因子を探索して解析を行い、新たな治療標的となる因子を同定することを目的にしたことを述べている。

Chapter 2「ROR2 function is required for lung metastasis of LM8」では、先行研究で LM8 細胞株から樹立された肺転移能の高い亜株 (LM8-H) と肺転移能が低い亜株 (LM8-L) について説明し、LM8-H と LM8-L における遺伝子発現の違いをマイクロアレイで解析し、そのデータを基にデータベース解析を行ったところ、Wnt シグナル非正規経路の受容体である ROR2 が、肺転移活性に関与する候補因子としてあがってきたことを述べている。骨肉腫の肺転移に関与するかを確認するために、ROR2 欠損 LM8-H (H/Ror2-KO) 細胞を樹立し、同系 C3H マウスに尾静脈移植して肺転移活性を調べたところ、H/Ror2-KO の肺転移巣の形成効率が顕著に低下することを見出し、ROR2 が肺転移に関与する因子である可能性が高いことを述べている。

Chapter 3「ROR2 is an upstream regulator of cytoglobin」では、先行研究で骨肉腫の肺転移に関与していることが報告されている LEF1-cytoglobin (CYGB) axis が、ROR2 と関連があるのかを調べている。その結果、ROR2 の発現量が LEF1 の発現量に影響を与えないのに対して、Cygbl の発現量や LM8 の膜透過活性が ROR2 の発現量と相関することを見出し、ROR2 が CYGB の制御因子であると述べている。

Chapter 4「ROR2-AKT axis regulates anoikis resistance of LM8 cells」では、LM8-H と H/Ror2-KO の肺転移能を比較するために両細胞を C3H マウスに尾静脈移植したところ、H/Ror2-KO が肺組織へ侵入する前の早期に肺の毛細血管内で死滅していることを見出している。その原因を探るために、肺の毛細血管で足場を確保できないために起こる細胞死アノイクスに注目して、培養細胞系で LM8-H と H/Ror2-KO のアノイクス耐性を比較したところ、H/Ror2-KO のアノイクス耐性が LM8-H と比較して有意に低いことを見出している。更に、アノイクス耐性が ROR2 による AKT 活性化シグナルにより制御されていることを見出し、ROR2-AKT axis が骨肉腫の肺転移に重要であると述べている。

Chapter 5「Conclusion and prospect」では、本研究の結果を総括し、今後の展望について述べている。

以上を要するに、本論文は Wnt 非正規経路の受容体である ROR2 が、骨肉腫の肺転移に関与することを明らかにし、現在有効な治療法がない骨肉腫肺転移の新たな治療標的となり得ることを示しており、工学上なら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な価値があるものと認められる。

注意: 「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。