

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	トリプルネガティブ乳がんの新規治療標的の探索
Title(English)	
著者(和文)	平野龍一郎
Author(English)	Ryuichiro Hirano
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12454号, 授与年月日:2023年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:近藤 科江,小俣 透,西山 伸宏,越川 直彦,門之園 哲哉
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12454号, Conferred date:2023/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

本論文は「トリプルネガティブ乳がんの新規治療標的の探索」と題し、以下の5章より構成される。

第1章「研究の背景」では、乳がんのサブタイプ分類、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) の難治性、現在の乳がん治療戦略についてまとめ、TNBC 治療の課題を述べた。加えて、新規 TNBC 治療法の開発のために本研究で注目した乳腺脂肪組織、腫瘍随伴マクロファージ (TAM)、乳腺組織常在性マクロファージ (MGTRM) についても概説した。乳腺脂肪組織は乳がん細胞とサイトカインを介して相互作用することが知られており、標的として TNBC 治療を実現できる可能性がある。また、TAM は腫瘍内で様々な悪性化作用を示し、がんの有望な治療標的として注目されているが、その不均一性から臨床応用に至っていない。最近、単球由来 TAM とは異なる固有の腫瘍促進作用を持つ組織常在性マクロファージ (TRM) 由来の TAM が新規標的として注目されている。がんと TRM の関連についてまとめ、乳腺脂肪組織に注目した治療標的の探索、MGTRM の細胞標的としての評価、および、TNBC 再発治療法の開発を行う本研究の目的を述べた。

第2章「*In vitro* での新規治療標的の探索」では、TNBC 新規治療標的の探索のために実施した *in vitro* 解析について述べた。まず、乳腺脂肪組織の直接的な TNBC 促進作用を検証するため、乳腺脂肪組織と TNBC の共培養系を立ち上げ、乳腺脂肪組織の TNBC 細胞増殖促進効果を評価した。次に新規分子標的の同定のために、共培養上清に含まれるサイトカインを解析し、標的候補となるサイトカインを中和抗体で阻害することで、TNBC 増殖促進に寄与する新規サイトカインを同定した。また、同じ *in vitro* 共培養系を用いて、乳腺脂肪組織中の MGTRM が顕著な TNBC 増殖促進作用を持つことを明らかにした。この章では、サイトカインの分子標的よりも MGTRM の細胞標的の方が TNBC 増殖抑制効果が確実に得られるため、新規治療標的として MGTRM を更に検証していくことを結論として述べた。

第3章「MGTRM の TNBC 増殖促進作用の検証」では、MGTRM が TAM として TNBC 増殖促進に寄与する機構を明らかにするために、マウス TNBC の同系同所移植モデルを用いて解析した。まず初めに、マウス TNBC 細胞をマウス第4乳腺組織に移植し、血管形成前の腫瘍を免疫組織化学染色で解析し、MGTRM が TNBC 腫瘍に早期段階から浸潤する主要な間質細胞であることを明らかにした。次に、マクロファージ阻害剤として知られているクロドロン酸内包リポソーム (CL) を局所投与して MGTRM を枯渇させた乳腺に TNBC 細胞を移植して、MGTRM の腫瘍増殖への寄与を調べた。CL 処理乳腺に移植した TNBC 腫瘍は、コントロールの PBS 内包リポソーム (PL) 処理乳腺に移植した腫瘍と比べて腫瘍増殖が有意に抑制され、MGTRM は TAM として TNBC 増殖に寄与することを見出した。さらに、PL/CL 処理乳腺に移植した TNBC 腫瘍内の血管を免疫組織化学染色で解析した結果、CL 処理乳腺に移植した TNBC で腫瘍血管密度が有意に減少しており、MGTRM は間接的な増殖促進作用として血管新生にも寄与することが分かった。一般に、血流を介して腫瘍に侵入する単球が TAM の前駆細胞として注目されているが、MGTRM が早期 TNBC においてどの程度前駆細胞として貢献するかについてもこの章で検証した。免疫組織化学染色による TAM の定量解析では、PL と比べて CL 処理乳腺に移植した腫瘍で長期にわたり有意な TAM の減少が確認された。CL 処理後の乳腺脂肪組織のフローサイトメトリー解析でも、TAM の長期的な減少と MGTRM の

阻害期間が相関していることが分かり、MGTRM が早期 TNBC において、TAM の主要な前駆細胞であるという新たな知見を得た。

第 4 章「MGTRM を標的とした TNBC 再発治療法の開発」では、MGTRM 細胞標的の TNBC 治療への応用について検討した。TNBC では術後早期の再発と遠隔転移が課題となっている。そこで MGTRM の乳腺組織局所性と早期の TNBC 促進作用に着目し、腫瘍切除直後の CL による MGTRM 阻害で再発や遠隔転移に対する抑制効果が得られるかを、マウス TNBC 局所再発モデルを構築して検証した。切除部位を CL で処理するプロトコールを最適化することにより、顕著な局所再発抑制効果が見られ、化学療法と併用することで、更なる局所再発抑制と有意な遠隔転移抑制効果が確認された。

第 5 章「考察・今後の展望」では、本研究で得られた結果を総括して考察するとともに、MGTRM 細胞標的治療の臨床応用について、今後の課題と展望を述べた。