T2R2 東京工業大学リサーチリポジトリ
Tokyo Tech Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	新規解析手法を用いた転移微小環境での細胞間相互作用の解明
Title(English)	
著者(和文)	峯岸美紗
Author(English)	Misa Minegishi
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11821号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:近藤 科江,曽根 正人,小倉 俊一郎,北口 哲也,門之園 哲哉
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11821号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

Powered by T2R2 (Tokyo Institute Research Repository)

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	峯岸　美紗	
論文審査 審 査 員		氏　名	職　名	氏　名	職　名
	主査	近藤　科江	教授	門之園　哲哉	助教
	審査員	曽根　正人	教授		
		小倉　俊一郎	准教授		
		北口　哲也	准教授		

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「新規解析手法を用いた転移微小環境での細胞間相互作用の解明」と題し、5 章から構成され、日本語で書かれている。

第 1 章「序論」では、本邦の死因の第一位である「がん」において、がん細胞が血管やリンパ管を介して原発巣から遠隔組織に移動する「転移」が主たる死因となっており、「転移」の予防や治療法の開発が重要であること、そのためには転移機構の解明が必要であるという本研究の背景を述べている。さらに、転移微小環境における「がん細胞の環境応答」や「がん細胞と組織細胞との相互作用」が、転移過程の最終段階における重要な事象であることや、それらを解明するための解析手法が十分ではないことを説明して、新規解析手法の開発を行った本研究の意義を述べている。

第 2 章「転移微小環境の多角的非侵襲発光イメージング」では、独自に開発した三種類の発光酵素レポーターシステム MRS を導入したヒト前立腺がん細胞株 PC-3/MRS を骨転移モデルに適応し、がん細胞の転移微小環境への応答反応を生体発光イメージングで非侵襲的・経時的に観察し、骨転移巣形成初期段階、および骨病変治療薬ゾレドロン酸の投与時において、がん細胞で起こっている転移微小環境への応答反応を明らかにした。この結果により、MRS は、転移先組織の微小環境に対するがん細胞の応答を転移巣形成の初期から経時的に解析可能なシステムであると述べている。

第 3 章「がん細胞と相互作用した細胞を蛍光標識する技術の開発」では、転移微小環境における、がん細胞と組織細胞との相互作用を解析可能な新規近接細胞蛍光標識技術として、分割型 GFP を利用した遺伝子コード型の sGRAPHIC を開発したことを述べている。具体的には、sGRAPHIC は、がん細胞から GFP_{8-11}（C 末端断片）を分泌させることで、がん細胞に近接する細胞の膜上に GFP_{1-7}（N 末端断片）を発現する正常組織由来細胞を標識する技術で、培養細胞株を用いた実験において、sGRAPHIC はがん細胞に近接した多種な正常組織細胞を、高い選択性と効率で標識できる技術であると述べている。

第 4 章「肝転移したがん細胞と相互作用した細胞の *s*GRAPHIC を用いた解析」では、第 3 章で確立した *s*GRAPHIC を肝転移モデルに適応した結果について述べている。具体的には、肝組織微小環境において、肝転移した乳がん細胞に近接するヘパトサイトを *s*GRAPHIC で GFP 標識した後、組織からヘパトサイトを単離し、1 細胞トランスクリプトーム解析を行うことで、乳がん細胞に隣接したヘパトサイトの遺伝子発現型の解析が可能であることを示し、*s*GRAPHIC は、生体内の転移微小環境中でがん細胞に近接して相互作用する細胞を標識可能な技術であり、1 細胞トランスクリプトーム解析と組み合わせることで、転移微小環境中の細胞間相互作用解析を実現する有用な手法であると述べている。

第 5 章「結語」では、第 2 章から第 4 章の内容について総括し、本研究で確立した新規解析手法である MRS や *s*GRAPHIC が、転移微小環境の環境要因や細胞間相互作用の解析において、非常に有用な技術であると述べている。さらに、これらの技術と既存の解析アプローチを効果的に組み合わせることで、転移微小環境のさらなる理解を進め、転移の予防や治療法の開発につながる知見を得ることが期待できるという、今後の展望を述べている。

これを要するに、転移微小環境における「がん細胞の環境応答」と「がん細胞と相互作用する組織細胞」を解析する 2 つの新規手法を確立し、転移先組織において、がん細胞の転移巣形成のメカニズムを解明する研究に新たな道を切り開くと考えられ、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。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ（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。