

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Functionalization of a self-assembling peptide with bioactive sequences for 3D culture of cancer cells toward anticancer drug tests
著者(和文)	ChiaJyh Yea
Author(English)	Jyh Yea Chia
出典(和文)	学位:博士(学術), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12133号, 授与年月日:2021年9月24日, 学位の種別:課程博士, 審査員:堤 浩,三原 久和,小畠 英理,小倉 俊一郎,白木 伸明
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12133号, Conferred date:2021/9/24, 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

(博士課程)

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	CHIA JYH YEA	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	堤 浩	准教授	白木 伸明	准教授
	審査員	三原 久和	教授		
		小島 英理	教授		
小倉 俊一郎		准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Functionalization of a self-assembling peptide with bioactive sequences for 3D culture of cancer cells toward anticancer drug tests」と題し、英語で書かれ、5 章より構成されている。

第 1 章「Introduction」では、がん疾患研究における腫瘍組織モデルの重要性について解説し、腫瘍微小環境を再現して腫瘍組織モデルを構築する上で、組織工学の手法を用いたがん細胞の三次元培養が有用であることを述べている。また、水中で自発的に集合しヒドロゲルを形成する自己集合化ペプチドが細胞親和性に優れた材料であり、細胞の三次元培養に利用されていることを述べた上で、がん細胞の三次元培養のためには自己集合化ペプチドにがん細胞の機能を制御する生理活性を付与する必要があることを記述している。そのために、自己集合化ペプチド(FFiK)₂ に細胞外マトリックスタンパク質由来の種々の生理活性配列を導入することで機能化し、生理活性配列を提示した(FFiK)₂ ヒドロゲル中でのがん細胞を三次元培養して腫瘍組織モデルを構築する方法を確立するとともに、抗がん剤に対する腫瘍組織モデルの感受性を明らかにすることが本研究の目的であると述べている。

第 2 章「Design, synthesis and characterization of (FFiK)₂ derivatives as self-assembling peptide scaffolds」では、生理活性配列としてフィブロネクチン由来の RGDS、PHSRN およびラミニン由来の AG73、C16 を選択し、これらの配列を(FFiK)₂ に導入する手法について述べている。構造解析の結果、生理活性配列を導入した(FFiK)₂ 誘導体が自己集合化能を保持し、(FFiK)₂ と共集合させることで生理活性配列を提示したヒドロゲルを作製可能であると論じている。

第 3 章「Biofunctional supramolecular (FFiK)₂ hydrogels for 3D culture of MCF-7 cells」では、乳がん細胞である MCF-7 細胞を生理活性配列が提示された(FFiK)₂ ヒドロゲル内で三次元培養する方法と結果について述べている。細胞接着試験の結果、(FFiK)₂ に導入した 4 種類の生理活性配列はいずれも MCF-7 細胞のヒドロゲルへの接着を有意に促進することを明らかにしている。細胞毒性試験の結果、(FFiK)₂ ヒドロゲルおよび生理活性配列が提示された(FFiK)₂ ヒドロゲルは顕著な細胞毒性を示すことなく細胞を内包でき、(FFiK)₂ およびその誘導体が細胞親和性に優れた材料であると論じている。細胞増殖試験の結果、MCF-7 細胞は(FFiK)₂ ヒドロゲル内で増殖が可能であり、生理活性配列が提示された(FFiK)₂ ヒドロゲル内では増殖が促進されることを明らかにしている。共焦点レーザー顕微鏡観察の結果、MCF-7 細胞は RGDS、PHSRN および C16 を提示したヒドロゲル内で細胞塊(スフェロイド)を形成し、AG73 を提示したヒドロゲル内では遊走していることから、(FFiK)₂ に導入する生理活性配列を使い分けることにより、MCF-7 細胞の挙動を制御できる可能性があると論じている。カドヘリンとアクチンの蛍光免疫染色および発現解析の結果からも、生理活性配列により MCF-7 細胞の挙動や表現型を制御でき、腫瘍組織モデルとしてスフェロイドモデルと遊走モデルを構築できると述べている。

第 4 章「Anticancer drug testing for MCF-7 cells cultured in functionalized (FFiK)₂ hydrogels」では、MCF-7 細胞を三次元培養して構築したスフェロイドモデルと遊走モデルに対して、抗がん剤であるドキソルビシン(DOX)の殺細胞活性を評価した方法と結果について述べている。三次元培養された MCF-7 細胞は二次元培養された場合と比較して高い DOX 抵抗性を示し、MCF-7 細胞の本来の薬剤耐性を評価する上で三次元培養が重要であることを論じている。また、スフェロイドモデルでは薬剤排出タンパク質の発現が遊走モデルより有意に亢進し、高い DOX 抵抗性と相関していることを明らかにし、抗がん剤の試験において細胞の表現型を制御することが重要であると述べている。

第 5 章「Conclusion and future prospects」では、本論文の結論を述べ、生理活性配列により機能化したペプチドヒドロゲルの腫瘍組織工学における有用性と今後の研究の展開について論じている。

以上を要するに、本論文は、生理活性配列により機能化したペプチドヒドロゲル中でのがん細胞を三次元培養して腫瘍組織モデルを構築する方法を確立し、抗がん剤試験における腫瘍組織モデルの有用性を示したものであり、学術上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(学術)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。