

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)	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	平野 龍一郎		
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	近藤 科江	教授	審査員	門之園 哲哉	助教
	審査員	小俣 透	教授			
		西山 伸宏	教授			
越川 直彦		教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

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、日本語で書かれている。

第1章「研究の背景」では、乳がんのなかでもトリプルネガティブ乳がん (TNBC) が不均一性が高く、分子標的となる特異的なマーカーが存在しないという、悪性度が高いため、死亡率も他の乳がん患者よりも高いという TNBC の難治性と治療上の課題を総括し、新規 TNBC 治療法の開発のために、新規治療標的の探索を行うことの重要性を述べている。更に、乳がん細胞の増殖に影響を与える乳腺脂肪組織、腫瘍随伴マクロファージ (TAM)、乳腺組織に常在するマクロファージ (MGTRM) に注目して新規治療標的の探索を行った本研究の背景についても述べている。

第2章「In vitro での新規治療標的の探索」では、乳腺脂肪組織が、サイトカインを介して乳がん細胞と相互作用することを踏まえ、サイトカインを治療標的候補として解析した結果、TNBC 増殖に関与する新規のサイトカインを同定することができたものの、多種多様なサイトカインが TNBC 増殖に関与していることがわかり、特定のサイトカインを対象とした分子標的治療法の開発には、更なる研究と技術開発が必要であると判断したことを述べている。一方で、MGTRM を乳腺組織から枯渇させた実験を実施した結果、TNBC 増殖抑制効果が確実に得られたため、MGTRM を新規治療標的候補とした治療法の開発研究を引き続き推進していくことを述べている。

第3章「MGTRM の TNBC 増殖促進作用の検証」では、第2章で確認した MGTRM の TNBC 増殖促進のメカニズムを明らかにするために、マウス TNBC 細胞の同系同所移植モデルを用いて、移植後早期の TNBC を解析し、(1)MGTRM が TNBC に早期段階から浸潤する主要な間質細胞であること、(2)MGTRM を枯渇させた乳腺組織では、TNBC 増殖が顕著に抑制され、血管新生や TAM の数も大幅に減少した解析結果について述べている。更に、これらの結果から、(1)MGTRM は、早期の TNBC 増殖を促進する TAM の主要な供給源となっていること、(2)MGTRM を標的とする治療法の開発が、早期 TNBC に有効であり、TNBC 治療で課題となっている術後早期の再発や、それに伴う遠隔転移を抑制できる可能性について述べている。

第4章「MGTRM を標的とした TNBC 再発治療法の開発」では、3章で示唆された MGTRM 標的治療の効果を検証するために、マウス TNBC 局所再発モデルを構築し、MGTRM 細胞標的が TNBC の局所再発および、遠隔転移を抑制できるかを検証した。腫瘍切除直後に、切除部位に MGTRM 阻害剤を投与する際の投与量や投与間隔を最適化し、更に化学療法との併用治療プロトコルを考案して、局所再発と遠隔転移を顕著に抑制する治療効果が得られたことを述べている。

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ている。

これを要するに、がん細胞以外を標的にする治療法を考案し、現在有効な治療法が無い TNBC の課題である局所再発および、遠隔転移に十分な治療効果を見出したことは、乳がん治療のみならず、現在有効な治療法が無い他の難治性がんに対しても、新たな治療法や治療技術を考案する上で重要な知見を提供すると考えられ、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。