

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	抗がん剤評価に向けた患者由来がん組織の長時間培養流路デバイス
Title(English)	
著者(和文)	徳岡泰憲
Author(English)	Yasunori Tokuoka
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12902号, 授与年月日:2024年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:石田 忠,金 俊完,八木 透,柳田 保子,越川 直彦
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12902号, Conferred date:2024/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	機械 ライフエンジニアリング	系 コース	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	徳岡 泰憲		審査員主査： Chief Examiner	石田 忠	

要旨（和文 2000 字程度）

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文では、抗がん剤評価に向けた患者由来がん組織を長時間培養するための流路デバイスの開発について述べる。その概念設計を行い、必要な要素技術として、組織を機械的に拘束して、組織両端から灌流によって物質を供給する技術と、長時間の灌流中に生じるミリバブルを局所的に除去できる技術が挙げられる。これらの技術を組み合わせ、腎細胞がんを長時間培養できる流路デバイスを開発した。採取直後と長時間培養流路デバイスで実験した後の腎細胞がん組織を形態・免疫染色後に比較と評価を行った。以下に、各章の概要を述べる。

第1章「序論」では、抗がん剤開発の促進に向けたミリメートルサイズのがん組織の培養方法について述べる。抗がん剤開発のために、不死化したがん細胞株を用いた様々なモデルが提案されているが、これらのモデルは生体内のがん組織の構造とは異なるため、抗がん剤開発成功率は5%に留まっていることが課題になっている。原因として、腫瘍微小環境と呼ばれる患者由来のがん組織が持つ構造を保持できていないことが考えられる。がん組織を用いた研究が報告され始めているが、ミリメートルサイズのがん組織の長時間研究は進んでいない。原因として、がん組織が腫瘍微小環境を有しており崩れやすいこと、がん組織内部への栄養供給が困難であること、長時間実験中に生じるバブルが挙げられる。これらの課題を解決し、抗がん剤開発に向けた長時間のがん組織を培養するための流路デバイスを提案する。本研究では、腎臓に生じる腎細胞がんを対象に研究を実施する。

第2章「拘束した組織に灌流で物質供給するH字流路デバイス開発」では、がん組織を機械的に拘束し、その両端から物質を供給するH字流路デバイスを提案する。その概要を示し、豚心臓由来の模擬組織サイズから設計を行った。H字流路デバイス上層と下層でがん組織を拘束し、ねじ締めによって組み立てられる。H字流路デバイスに必要なトルクを調べ、流路外への液漏れの有無を検証する。青色水を用いて模擬組織への色素の供給実験を行う。実験後に模擬組織の外部と内部の輝度値を評価し、色素が供給されていることを調べる。

第3章「局所ミリバブル除去流路デバイス開発」では、液体の灌流中にインレットから混入するミリバブルを局所的に除去する技術について述べる。ガス透過性の高いPolydimethylsiloxane (PDMS)製の流路デバイスのチャンバーに陰圧を印加すると、陰圧になったPDMSを介して流路内のバブルが除去される仕組みである。従来技術では流路デバイスの側壁が厚いため、流路デバイス全体が陰圧になってしまい、組織周辺の分圧が変わってしまい培養に悪影響を与えてしまう課題があった。そのため、インレットのみでミリバブルを除去し、がん組織培養領域では大気圧になっている状態にするための技術が必要である。課題を解決するために、薄壁を有する流路デバイスを提案する。薄壁にすることで、大気圧がPDMS流路内の

陰圧を相殺される。薄壁を有する流路デバイスを用いて、陰圧になっている領域、大気圧になっている領域を検証する。

第4章「腎がん組織の流路内培養と標本化技術」では、腎細胞がんを対象に長時間培養に向けて評価・検討を行う。がん組織培養に必要なトルク、腎細胞がん組織と拘束流路のサイズの関係、実験後の腎細胞がん組織の固定・包埋手法について検討する。

第5章「長時間培養流路デバイスの開発」では、これまでの技術を統合した長時間培養流路デバイスを開発する。色素を混ぜた培養液を送液して、腎細胞がん組織内への物質供給を行った。また、ミリバブル除去性能を評価するために、長時間の灌流実験を行った。次に、長時間培養流路デバイス内で48時間培養を行う。採取直後、静置培養、長時間培養流路デバイスで48時間培養した腎細胞がん組織をHE染色で形態評価、Ki-67免疫染色によって増殖評価を行い、長時間培養流路デバイスの培養に関する有用性について述べる。また、腎細胞がん組織への抗がん剤供給のデモンストレーションを行う。腎細胞がん組織の片端から血中濃度と同じ濃度の抗がん剤を供給し、長時間培養流路デバイスの抗がん剤評価に関する有用性を述べる。

第6章「結論」では、本論文をまとめるとともに、今後の課題と展望を述べる。

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、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。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of Graduate major in	機械 ライフエンジニアリング	系 コース	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	（工学）
学生氏名： Student's Name	徳岡 泰憲		審査員主査： Chief Examiner	石田 忠	

要旨（英文 300 語程度）

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis describes the development of a fluidic device for long-term culture of patient-derived cancer tissue for the evaluation of anticancer drugs.

In Chapter 1, I describe the culture technique for millimeter-sized cancer tissues. Long-term (about 48 hours) culture using millimeter-sized patient-derived cancer tissues with tumor microenvironment are required to increase the success rate of anticancer drug development. However, the fragility of cancer tissue, difficulties in supplying nutrients to the inside of cancer tissue, and the generation of milli-bubbles during long-term experiments make it difficult to culture cancer tissue. I propose a fluidic device to solve these problems and to culture cancer tissue for a long-term for the development of anticancer drugs.

In Chapter 2, I develop and verify the principle of an H-shaped channel device that mechanically restrains non-viable simulated tissues and supplies substances from both ends of the tissues. Blue-dyed water was pumped in channels, and dye penetration into the tissue is examined.

In Chapter 3, a fluidic channel device made of polydimethylsiloxane with a thin wall to locally remove milli-bubbles that enter from the inlet during liquid perfusion is developed. Due to the thin walls, applying negative pressure to the chamber near the inlet removed milli-bubbles near the chamber, but the negative pressure is canceled by atmospheric pressure in the region away from the chamber.

In Chapter 4, evaluation and investigation for long-term culture of renal cell carcinoma is conducted. Torque required for cancer tissue culture, size of renal cell carcinoma tissue and a restraint channel, and method of fixation of renal cell carcinoma tissue after the experiment are discussed.

In Chapter 5, a long-term culture device integrating the previous techniques is developed. Renal cell carcinoma tissue is cultured for 48 hours and evaluated for morphology and cell proliferation rate. Next, anticancer drug evaluation is performed.

In Chapter 6, I summarized this thesis and discuss future plans.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、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。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).