

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) | 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 | 徳岡 泰憲 | |
|-------------|-------|-------|----|---------|-------|----|
| 論文審査 審査員 | | 氏名 | | 職名 | 氏名 | 職名 |
| | 主査 | 石田 忠 | | 准教授 | 金 俊完 | 教授 |
| | 審査員 | 八木 透 | | 教授 | | |
| | | 柳田 保子 | | 教授 | | |
| | 越川 直彦 | | 教授 | | | |

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「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」と題し、和文にて全6章から構成されている。

第1章「序論」では、がんの悪性において腫瘍微小環境が重要であるのに対し、従来のがん細胞株を用いたモデルやがん組織を基にしたモデルでは、生体内の腫瘍微小環境を維持できず、腫瘍微小環境を有するがん組織を48時間以上にわたり長時間培養する技術が必要であることを述べている。サブミリメートルサイズのがん組織は酸素や栄養の供給が容易であるが、腫瘍微小環境の影響を評価するにはサイズが小さすぎるため、ミリメートルサイズのがん組織を長時間培養する必要性を説明している。そのためには、ミリメートルサイズのがん組織が崩壊しないように維持しつつ、酸素や栄養を供給して、長時間培養を可能とする技術が必要となり、がん組織の機械的拘束と培養液灌流を両立することで、ミリメートルサイズのがん組織を長時間培養するための流路デバイスを開発することを目的としている。

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、がん組織を流路に配置することで機械的拘束を行い、その両側の流路に培養液を灌流することにより、がん組織への物質供給を促進するH字型の流路デバイスを提案している。その機能実証のために、模擬組織として豚心臓組織を用いて、二本の流路に橋渡しするように模擬組織を配置して機械的拘束を行い、二本流路に色素水を流すことで模擬組織の端部から色素を供給したことについて述べている。100時間にわたる色素水の灌流による模擬組織への色素供給は拡散で起こるため、フィックの拡散方程式から拡散定数が $1.8 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$ と求まり、他の生体組織の拡散定数と同オーダーであったことを述べている。さらに実験後に、模擬組織の表面と内部の青色輝度分布を比較したところ、色素が模擬組織表面と内部において有意差なく供給されていることが確認されている。

第3章「局所ミリバブル除去流路デバイス」では、組織培養に干渉せずに、長時間灌流時に流路内に発生するミリバブルを除去する技術を提案している。ガス透過性の高いPolydimethylsiloxane (PDMS)製の流路と隣接するチャンバに陰圧を印加すると、PDMS構造全体が陰圧となることで、PDMSを介して流路内のミリバブルが除去されるが、組織周辺が陰圧となることで組織培養に影響が及んでしまう課題を説明している。そこで、流路壁の厚みを薄くすることで、流路壁への大気の流れにより陰圧を相殺することを提案している。原理検証のため、流路壁の厚みが500 μm の流路において、気泡を保持したポケットを2mm間隔で配置し、チャンバからの距離に応じてポケット内の気泡が除去される速度を72時間にわたり計測したことを述べている。これによりチャンバから6mm以上離れた領域では陰圧の影響はないことがわかり、チャンバから8mmの位置に組織を配置することに決定している。

第4章「腎がん組織の流路内培養と標本化技術」では、腎細胞がん組織の特徴や標本評価について説明した上で、組織と流路のはめあいやデバイスの密着度合いについて、流路内の組織培養に与える影響を検証している。また、流路内で培養した組織を標本化するために、流路内で脱水、固定を行い、その後、流路から組織を取り出し、パラフィン包埋、切断することにより、組織標本を得る手法を提案している。これらの結果、組織直径1.2mmに対し流路直径1.2mmのはめあいで、締結トルク9.2cNmの時に良好な組織培養ができたことを、培養組織標本の形態観察と細胞増殖の割合から確認している。

第5章「長時間培養流路デバイス」では、第2章から第4章で開発した技術を統合したがん組織長時間培養流路デバイスについて述べている。がん組織長時間培養流路デバイスを用いて腎細胞がん組織を48時間培養し、採取直後、静置培養、流路内培養の腎細胞がん組織について、形態観察と、細胞増殖と細胞死の割合、血管構造の維持の観点で、腫瘍微小環境を保ったまま腎細胞がん組織を

長時間培養できたことを述べている。また、流路に配置した腎細胞がん組織に対して、抗がん薬であるエベロリムスを片端から 48 時間供給したところ、組織が崩壊することなく、計算により求めたエベロリムスの供給長さと同等の供給がなされたことについて述べている。

第 6 章「結論」では、本論文で得られた研究成果を総括し、今後の展望を述べている。

以上を要するに本論文は、腎細胞がん組織を流路で拘束し、両側の流路に培養液を灌流し、薄壁の流路近傍への陰圧印加による局所的な気泡除去を行い、腎細胞がん組織の長時間培養を可能とする流路デバイスについて提案・実証したものである。従って、医学の研究領域での工学の有用性を示したものであり、工学上なら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な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。