

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（口腔健康科学）	氏名	末廣 智也
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Microgravity Alters the Growth and Gene Expression of Malignant Mesothelioma Cells (微小重力は悪性中皮腫細胞の増殖と遺伝子発現に影響する)			
論文審査担当者			
主査	教授	村山 長	印
審査委員	教授	太田 浩司	
審査委員	講師	重石 英生	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>【研究背景および目的】</p> <p>悪性中皮腫はアスベスト暴露が主な原因となる極めて希少な癌種である。非常に予後が悪く 2004 年には 1980 年代と比較して約 10 倍の患者が確認されている。アスベスト暴露から発症までの潜伏期間が 30～50 年と長期であり、自覚症状が発生する段階で発見されることが多く、早期発見は稀でほとんどが進行例となる。歯科領域においてはアスベストが鋳造リングのライニング材として使用されていた経緯があり、歯科医および歯科技工士の発症が多く確認されている。アスベストは使用が 2006 年に全面禁止されるまで建築資材を中心に様々な場面で使用されてきた背景を考えると、今後より一層罹患者および死亡者が増加する傾向にあると推測される。現在、外科治療が唯一の根治的治療法であるが、適用となるのは胸膜に局限し病巣の全摘出が可能な場合に限られる。化学療法ではペメトレキセドとシスプラチンの併用療法が標準治療に指定されているが、根治には至らない。</p> <p>本研究は悪性中皮腫における新たな治療標的探索のために、重力制御装置を用いた微小重力実験を行った。宇宙空間の長期にわたる滞在では、骨や筋肉の衰えや、さまざまな臓器の機能低下などが引き起こされることが知られている。一方、がんの進行に対しては、細胞増殖が抑制され、さらに薬剤感受性が亢進するという研究結果が報告されており、国際宇宙ステーションでの研究も計画されている。そこで本研究では、微小重力環境が悪性中皮腫細胞の増殖および遺伝子発現に及ぼす影響を検討することを目的とした。</p> <p>【研究方法および成果】</p> <p>微小重力環境が悪性中皮腫細胞の増殖および遺伝子発現に及ぼす影響について検討した。重力制御装置 Gravite を用いて微小重力環境下で細胞を培養し、通常環境下の細胞のものと比較した。結果として、微小重力環境下での細胞増殖は、通常環境下と比較し有意に抑制された。</p> <p>次に、次世代シーケンサーを用いて網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、多くの遺伝子が通常環境下と比較して発現が変化していることが示された。その中で、<i>ARPC4-TLL3</i> が微小重力環境下において、異なる悪性中皮腫細胞株で発現が低下していることが明らかになった。さらに、細胞周期に関連する遺伝子発現の変化を検出できないことから、微小重力環境下における細胞周期関連たんぱく質 Cyclin D1 および CDK4 の発現をウェスタンブロッティングによって検討した。その結果、MST0-211H、NCI-H28、Y-MESO-8D 細胞では、Cyclin D1 と CDK4 のたんぱく質発現に顕著な変化は認められなかった。</p>			

### 【考察】

本研究では、微小重力環境下で悪性中皮腫細胞を培養することで、細胞増殖や遺伝子発現に影響を与えることを明らかにした。さらに、悪性中皮腫の組織型のうち、肉腫型である NCI-H28 細胞、二相型である MSTO-211H 細胞および Y-MESO-8D 細胞の増殖が微小重力環境下において抑制された。したがって、微小重力環境は細胞の形態や性質に関係なく、悪性中皮腫細胞に影響を与える可能性が示唆された。*ARPC4-TTLL3* は、隣接する *ARPC4* と *TTLL3* 遺伝子のリードスルーによって生成される転写産物である。膵臓癌においては、*ARPC4* は *ARPC3* とともに発現が上昇し、転移に関与していることが報告されている。アポトーシス関連遺伝子の発現は微小重力に影響されないことから、細胞増殖の変化はアポトーシスに関連しないことが示唆された。細胞周期マーカーのたんぱく質発現に有意な結果が得られなかったことから、増殖が抑制されるメカニズムは、*ARPC4-TTLL3* および微小重力環境に起因すると考えられる。

本論文は、微小重力環境が悪性中皮腫の細胞増殖を抑制し、遺伝子発現を調節することを明らかにした。微小重力環境による詳細な細胞増殖抑制メカニズムは不明だが、悪性中皮腫の新たなメカニズムの解明と新規治療標的の探索に役立つ可能性を示した。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（口腔健康科学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。