

変動する機械的圧縮刺激に対する
メラノーマ細胞の応答性に関する研究

2021 年度

森倉 峻

主 論 文 要 旨

No.1

報告番号	甲	第	号	氏 名	森倉 峻
主 論 文 題 名 :					
変動する機械的圧縮刺激に対するメラノーマ細胞の応答性に関する研究					
(内容の要旨)					
<p>世界的に発症率が増加し続けているメラノーマは、極めて進展が早く予後の悪い難治性疾患である。分子標的療法や免疫療法など新たな治療法が開発されてきたが、一部のサブタイプには未だ有効性が限定的である。近年、有効な新規治療法の確立に向けて、細胞周囲の力学的環境に対するメラノーマ細胞の応答性が注目され始めた。いくつかの先行研究によって、静的な機械的刺激はメラノーマ細胞の応答性を変化させることが報告された。しかしながら、生体内に発生する機械的刺激は常に変動する。より深い生理学的応答の理解には、変動する機械的刺激に対する応答性の解明が重要であるが、現時点で未解明である。そこで、本研究では変動する機械的圧縮刺激に対するメラノーマ細胞の応答性を細胞集団レベルおよび単一細胞レベルで解明することを最終目的とし、時系列情報を取得可能な機械的圧縮刺激印加培養装置および光散乱性ハイドロゲル内の細胞形状変化を取得可能なラベルフリー四次元細胞顕微鏡法を確立した。確立した方法論をもって、数時間周期で変動する間欠的圧縮刺激に対するメラノーマ細胞集団およびメラノーマ単一細胞の応答性を調査した。</p> <p>第1章で、メラノーマに関する知見を整理した後に、機械的圧縮刺激印加培養装置および四次元細胞顕微鏡法を概説した。</p> <p>第2章で、圧縮刺激印加と光路確保を両立する機構を考案したことで、時系列情報を取得可能な機械的圧縮刺激印加培養装置を開発した。</p> <p>第3章で、新たに開発した双方向符号化理論に基づく情報損失のない可逆的な次元変換法を構築したことで、高精度なシングルショット三次元細胞計算顕微鏡法の構築に成功した。タイムラプスイメージングと組み合わせることで、光散乱性ハイドロゲル内の細胞形状変化を取得可能なラベルフリー四次元細胞顕微鏡法の確立を可能にした。</p> <p>第4章で、間欠的圧縮刺激の周期に依存してメラノーマ細胞集団の進展速度が変化することを明らかにした。</p> <p>第5章で、間欠的圧縮刺激の周期に依存して二次元的な細胞形態分布および三次元的な細胞形態分布の時間的変化が異なることを示した。特に、未知な表現型であるハイブリッド表現型の発現が、変動する機械的圧縮刺激に対して周期依存的に変化することを明らかにした。</p> <p>第6章に、結言として各章で得られた内容をまとめ、本研究の成果を要約した。</p>					

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	<input checked="" type="checkbox"/> “KOU” <input type="checkbox"/> “OTSU” No. _____ *Office use only	Name	MORIKURA, Takashi
Thesis Title <p style="text-align: center; margin: 10px 0;">Study on response of melanoma cells to fluctuating mechanical compression</p>			
Thesis Summary <p>Melanoma is an intractable disease with an extremely rapid progression and poor prognosis. Although new therapeutic modalities such as molecular targeted therapy and immunotherapy have been developed, their efficacy is still limited in some subtypes. To establish an effective new therapies, the response of melanoma cells to the mechanical environment surrounding the cells has attracted attention. Several previous studies reported that static mechanical stimuli affect the response of melanoma cells. However, the mechanical stimuli generated in biological tissue always fluctuate. For a deeper understanding, it is important to elucidate the physiological response to the fluctuating mechanical stimuli, which has not yet been elucidated. The aim of this study is to elucidate the response of melanoma cells to fluctuating mechanical compression at the multi-cell and single-cell level. The author established a cell culture device for imposing mechanical compression which can acquire time-series information and a label-free four-dimensional cellular computational microscopy which can acquire cell shape changes in optical-scattering hydrogels. Using the established methodology, the author investigated the response of melanoma cells at multi-cell and single-cell level to mechanical intermittent compression.</p> <p>Chapter 1 summarizes knowledge of melanoma and outlines the cell culture device to enable the mechanical compression, and four-dimensional cell microscopy.</p> <p>Chapter 2 proposes the cell culture device for imposing mechanical compression that can acquire time-series information by using a mechanism that enables both mechanical compression and optical path securing.</p> <p>Chapter 3 proposes a single-shot three-dimensional cellular computational microscopy by using a reversible dimensional transformation without information loss based on a new bidirectional coding theory. In combination with time-lapse imaging, the author established a label-free four-dimensional cellular computational microscopy that can acquire cell shape changes in optical-scattering hydrogels.</p> <p>Chapter 4 reveals that progression rate of melanoma cell population changes in a cycle period-dependent manner.</p> <p>Chapter 5 reveals that the temporal changes of two-dimensional and three-dimensional cell morphological distributions changes in a cycle period-dependent manner. In particular, the author revealed that the expression of an unknown phenotype, the hybrid phenotype, changed in a cycle-dependent manner.</p> <p>Chapter 6 summarizes the results of this study.</p>			