

氏 名	李 春寧
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6778 号
学位授与の日付	2023 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Exosomal Wnt7a from a low metastatic subclone promotes lung metastasis of a highly metastatic subclone in the murine 4t1 breast cancer (低転移性サブクローン由来のエクソソーム wnt7a は、murine 4t1 乳がんの高度転移性サブクローンの肺転移を促進する)
論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 山元英崇 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

Patients with triple-negative breast cancer (TNBC) often have poor prognosis because of their aggressiveness and a lack of effective treatments. Here, we analyzed interclonal communication promoting the lung metastasis of TNBC using the polyclonal murine 4T1 model. Co-injection of low metastatic LM.4T1 cells significantly increased lung metastases by high metastatic HM.4T1 cells. LM.4T1-derived exosomes enhanced the migration and invasion of HM.4T1 cells. Analyses of the GEO database suggested that Wnt7a might be responsible for the enhancing effects. In fact, a high level of Wnt7a was detected in exosomes from LM.4T1 cells, and deletion of Wnt7a decreased HM.4T1 lung metastasis. Wnt7a increased the stemness of HM.4T1 cells via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. Stroma of LM.4T1 tumors contained larger numbers of α SMA-positive fibroblasts and CD31-positive endothelial cells (ECs), and deletion of Wnt7a reduced the number of ECs in tumor stroma. Thus, we demonstrated, for the first time, that a low metastatic subclone can enhance lung metastasis of highly metastatic subclone via exosomal Wnt7a and propose Wnt7a as a molecular target for the treatment of TNBC patients.

論文審査結果の要旨

トリプルネガティブ乳癌は乳癌の中では有効な薬剤に乏しく予後の悪い腫瘍であり新しい治療法の開発が望まれている

本研究では、マウスのトリプルネガティブ乳癌モデルにおける転移機序に関して検討した。本モデルの細胞株 4T1 では高い転移能を有するクローン(HM)と低い転移能を有するクローン(LH)が存在するが、HMクローンはLHクローンからのエクソソームに含まれるWnt7aによって高転移能が促進されることが示された。また、Wnt4aはPI3K/Akt/mTOR経路を介してHMの幹細胞特性にも関係することを見出した。

委員からはWnt4aに対する受容体の状況やエクソソーム中の他の因子との関連などについて質問があったが発表者からは的確な回答がなされた。

本研究は、トリプルネガティブ乳癌の新しい転移機序ならびに新しい治療法につながる可能性のある重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。