

氏 名	王 宇沢
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 6890 号
学位授与の日付	2023 年 9 月 25 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	Highly Metastatic Subpopulation of TNBC Cells Has Limited Iron Metabolism and Is a Target of Iron Chelators (高転移性トリプルネガティブ乳癌細胞では鉄代謝が制限され、鉄キレート剤の治療標的となり得る)
論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 阪口政清 教授 田端雅弘

学位論文内容の要旨

トリプルネガティブ乳がん(TNBC)予後不良の疾患である。乳がんでは食事からの鉄の摂取量と発がんに関連関係が報告されている。私達は鉄を除く除鉄が、がん治療になる事と考え、4T1(マウス TNBC 細胞株)皮下腫瘍モデルを用いて、鉄キレート剤であるデフェラシロクス(DFX)を投与すると、皮下腫瘍の増殖が抑制されたが、肺転移はより有意に抑制されていた。このことから、TNBC の原発巣と転移巣では鉄代謝には違いがあると仮説を立て研究を行った。まず公開データベース解析で、TNBC の転移巣では鉄取り込みタンパクの発現が低下している事を確認した。次に 4T1 細胞の高転移株(4T1-HM)と低転移株(4T1-LM)を用いて、鉄過剰状態と鉄欠乏状態で培養して比較してみると、高転移株ではいずれでも増殖が抑制され、鉄代謝が制限されていた。RNA-seq 解析では、4T1-HM で PI3K-AKT 経路が有意に上昇し、かつ DFX で抑制されていた。in vivo の手術後肺転移モデルで DFX は、肺転移の抑制を有意に抑制した。鉄キレート剤は転移性 TNBC を効果的に治療できる可能性があると考えられた。

論文審査結果の要旨

トリプルネガティブ乳がん(TNBC)予後不良の疾患であり、新しい治療法の登場が待たれる。本研究では、鉄を除く除鉄ががんにも有効と考え、マウス TNBC 細胞株(4T1 細胞)の肺転移を伴う皮下腫瘍モデルを用いて、鉄キレート剤であるデフェラシロクス(DFX)の効果を検証した。4T1 細胞の高転移株と低転移株を用いて、鉄過剰状態と鉄欠乏状態での培養では高転移株はいずれでも増殖が抑制され、鉄代謝が制限された。発現解析では高転移株において PI3K-AKT 経路が有意に亢進し、かつ DFX で PI3K-AKT 経路が抑制され抗腫瘍効果を認めた。in vivo の手術後肺転移モデルにおいて DFX は、肺転移の抑制を有意に抑制した。

委員からは鉄キレート剤が PI3K-AKT 経路を抑える作用機序について質問があり、今後の課題として認識された。

本研究は、鉄キレート剤が転移性 TNBC に対する新しい治療法につながる可能性があるという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。