

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	小林 美恵
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Wnt5a-induced cell migration is associated with the aggressiveness of estrogen receptor-positive breast cancer (Wnt5a が誘導する細胞遊走はエストロゲンレセプター陽性乳癌の悪性度と関連する。)			
論文審査担当者			
主 査	教授	浅野 知一郎	印
審査委員	教授	今泉 和則	
審査委員	准教授	大上 直秀	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>本研究は乳癌において一定の見解がまだ得られていない、Wnt5a の意義を調べることを目的に研究がなされた。対象は 2011 年 1 月～2014 年 2 月の間に当院で切除された 178 例の原発性浸潤性乳癌である。Wnt5a 発現と臨床病理学的因子との関係を免疫組織化学的に評価し、Wnt5a の発現は全乳癌の 39%に認め、estrogen receptor (ER)発現と強い関連を認めた。ER 陽性乳癌 153 例に限定した検討では、Wnt5a 発現はリンパ節転移、核グレード、リンパ管侵襲と有意な関連を認めた。ER 陽性乳癌での Wnt5a 陽性と陰性乳癌における 5 年無再発生存率は Wnt5a 陽性乳癌において有意に再発率が高かった。</p> <p>次に MCF-7 細胞に Wnt5a を強制発現させた細胞 (MCF-7/Wnt5a 細胞)を樹立し、Wnt5a による乳癌の悪性化メカニズムについて解析した。Wnt5a は細胞遊走と関係していることがすでに報告されていたことから特に細胞遊走能に着目した。その結果、Wnt5a の発現により MCF-7 細胞は有意に遊走能が上昇し、siRNA による Wnt5a のノックダウンでは有意に遊走能が低下することを明らかにした。</p> <p>さらに DNA マイクロアレイを用いて Wnt5a が誘導する遺伝子の網羅的解析を行い、activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM)を同定した。組織標本での免疫染色及び MCF-7/Wnt5a 細胞におけるウエスタンブロットにより、ALCAM の強い発現を確認した。</p> <p>ALCAM を介する Wnt5a 誘導性遊走能亢進のメカニズムを解明するため、内在性に Wnt5a と ALCAM を発現している ER 陽性乳癌細胞株を新たに複数調べ、MDA-MB-175-VII 細胞において Wnt5a と ALCAM が高レベルで発現していることを見出した。MDA-MB-175-VII 細胞に対して siRNA により Wnt5a あるいは ALCAM をノックダウンした後、MCF-7/Wnt5a 細胞と同様の遊走実験を行った。その結果、いずれも遊走能が有意に低下することが明らかになった。</p> <p>以上の結果から、Wnt5a の発現は ALCAM を誘導することで乳癌細胞の遊走能を亢進させ、乳癌の悪性度を高めると考えられ、Wnt5a は ER 陽性乳癌において悪性度の予測因子、治療ターゲット、予後因子として有用である可能性が示唆された。</p> <p>よって本論文は、乳癌における Wnt5a の意義について臨床検体と培養細胞両者を用いて検討しており、臨床のデータをベースとした基礎研究としての意義は高いと判断される。よって審査委員会委員全員は、本論文が 小林 美恵 に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。</p>			

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	小林 美恵
学位授与の条件	学位規則第4条第1、2項該当		
論文題目 Wnt5a-induced cell migration is associated with the aggressiveness of estrogen receptor-positive breast cancer (Wnt5aが誘導する細胞遊走はエストロゲンレセプター陽性乳癌の悪性度と関連する。)			
最終試験担当者			
主査	教授	浅野 知一郎	印
審査委員	教授	今泉 和則	
審査委員	准教授	大上 直秀	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年5月7日の第74回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年5月1日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Wnt5aがER陽性乳癌に有意に発現している理由 2 Wnt5a誘導性遊走能亢進のメカニズム解析におけるALCAM研究の意義 3 免疫染色で使用したWnt5a抗体の特異性の確認 4 Wnt5aのスコア別での悪性度の差 5 Wnt5aに対応するレセプター発現の確認 7 ALCAMの転写制御 8 Wnt5aの細胞内発現が分泌機構低下（細胞外放出低下）である可能性 9 抗Wnt5a療法が正常組織に与える影響 10 過去文献におけるWnt5a発現の意義についての矛盾に対する見解 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			