

審査の結果の要旨

氏名 富永 直臣

本研究はがんの悪性化に重要な役割を担うエクソソーム (Extracellular Vesicles, EVs) が、乳がんの脳転移においても重要な因子の一つであることを明らかにするために、MDA-MB-231-D3H2LN (D3H2LN) 乳がん細胞株を用いて、高率に脳転移する株を樹立し、さらには *in vitro* BBB (blood-brain barrier) モデルを用いて、そのメカニズム解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 樹立された高率に脳転移する細胞株 (BMD2a, BMD2b) が分泌するエクソソームを *in vitro* BBB モデルに添加した。その後 BBB 破壊を評価するために、BBB の本体であるタイトジャンクションタンパク質 (Claudin-5, Occludin, ZO-1) 及び蛍光色素を用いて物質の透過性を確認した。その結果、BMD2a 及び BMD2b 細胞株が分泌するエクソソームは、BBB を破壊することが示された。
2. BMD2a 細胞が分泌するエクソソームは、マウスモデルにおいても BBB を破壊し脳転移を促進することが示された。
3. BBB 破壊メカニズムを明らかにするために、エクソソームに含まれるマイクロ RNA に注目し解析を進めた。その結果、BMD2a 及び BMD2b に含まれる miR-181c は、親株である D3H2LN 細胞株と比較して 3 倍多く含まれていることが示された。さらに、miR-181c は、BMD2a 及び BMD2b 細胞が分泌するエクソソームと同様に BBB を破壊することが示された。
4. miR-181c は、PDPK1 と呼ばれるキナーゼの発現を抑制し、下流のコフィリンを活性化することで、アクチン線維の脱重合を促進する結果、タイトジャンクションタンパク質の膜局在が失われることが示唆された。

以上、本論文は高率に脳転移する乳がん細胞株が分泌するエクソソームの解析から、エクソソームによる脳転移メカニズムへの寄与を明らかにした。本研究はこれまで不明とされていた BBB を通過する脳転移メカニズムにおいて、がん細胞が分泌するエクソソームの寄与を明らかにしており、エクソソーム研究及び脳転移研究さらには生体が持つバリア機能研究に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。