

富田 さおり氏の学位論文審査の要旨

論文題目

乳癌細胞におけるヒト*ESR1*遺伝子座のエピジェネティックな制御機構

(Epigenetic regulation of human *ESR1* gene locus in breast cancer cells)

乳癌組織内のエストロゲンレセプター (ER) α の発現は乳癌の治療選択や予後予測因子であるが、ER α 遺伝子 (*ESR1*) の発現制御機構については不明な点が多い。本研究では、乳癌組織における、DNA-Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) 法とリアルタイムゲノム PCR 法を用いて *ESR1* 遺伝子増幅の有無を解析し、臨床病理学的に検討した。また、*ESR1* 遺伝子増幅の機構解明のために、乳癌培養細胞のエストロゲン欠乏下に見られる *ESR1* 遺伝子座の制御異常の解析、さらにエピジェネティック作用化合物レスベラトロールの同遺伝子座に対する効果を検討した。

乳癌患者 147 名の *ESR1* 遺伝子座の FISH 法により 22.6% の症例でシグナル増強が認められた。シグナル増強症例は、ER α 強陽性で、腫瘍径は小さく、リンパ節転移陰性との相関があり、無再発生存率がやや高い傾向にあった。しかし、FISH 法の結果と遺伝子コピー数多型を検出するリアルタイムゲノム PCR では結果に乖離がみられた。エストロゲン欠乏下で樹立した MCF7-LTED 細胞株 (アロマターゼ阻害薬 (AI) 耐性株に相当) は *ESR1* 遺伝子座の FISH シグナル増強と ER α 高発現を示すものの、*ESR1* 遺伝子増幅は認めなかった。この FISH シグナル増強は *ESR1* 遺伝子座特異的で、*ESR1* mRNA および同遺伝子座からの新規 RNA の存在が示唆された。MCF7-LTED 細胞株のレスベラトロール処理は、FISH シグナルと転写物の発現の抑制を起こした。

乳癌細胞で検出される *ESR1* 遺伝子座の FISH シグナル増強と ER α 陽性には、同遺伝子増幅の場合と、MCF7-LTED 細胞株で見られたように *ESR1* 遺伝子座からの過剰な転写物による場合とがあることが示唆された。この現象は、AI 剤耐性又はこれを獲得する過程の乳癌細胞で起きている事が考えられ、AI 耐性に関わる本現象はレスベラトロールによって抑制されたことから、該当する乳癌症例では、レスベラトロールが新規の治療候補になる可能性が示唆された。つまり、ER α 陽性乳癌が AI 耐性又はこれを獲得する過程で、*ESR1* 遺伝子座の過剰な転写を伴うエピジェネティックな異常が生じることが示唆され、この変化はレスベラトロールで阻害できる可能性が判明した。

審査において、(1) *ESR1* 遺伝子増幅の解析法による結果の不一致の原因及びそれぞれの解析法の利点 (2) *ESR1* 遺伝子強制発現実験と ER α のがん遺伝子的な性格の有無; (3) 本実験の乳癌の臨床病期との対応; (4) 様々な ER シグナル経路の乳癌病態における意義; (5) MCF7-LTED 細胞株の特徴と悪性度; (6) MCF7-LTED 細胞の樹立機序; (7) ホルモン治療抵抗性/反応性の鑑別のための *ESR1* 遺伝子増幅解析の意義; (8) レスベラトロールに着目した理由とその全身投与の問題点、などについて活発な質疑が行われ、申請者からは適切な回答が得られた。本論文は、*ESR1* 遺伝子増幅の臨床的意義やその新たな形成機構の解明、エピジェネティックな機構の関与など、乳癌の新しい診断・治療・予後判定につながる研究で、学位論文に相応しいと評価された。

審査委員長

機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査結果

学位申請者名：富田 さおり

専攻分野： 乳腺・内分泌外科学

学位論文名：乳癌細胞におけるヒト*ESR1*遺伝子座のエピジェネティックな制御機構
(Epigenetic regulation of human *ESR1* gene locus in breast cancer cells)

指導教官名： 岩瀬 弘敬 教授
中尾 光善 教授

判定結果：

ⓐ

不可

不可の場合： 本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年2月6日

審査委員長 機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査委員 婦人科学担当教授

片岡 芳隆

審査委員 幹細胞誘導学担当教授

江良 根実