

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

大井 涼子

主論文の題目
および

掲載誌・審査委員

題 目 Clinicopathological Significance of TARBP2, APP, and ZNF395 in Breast Cancer (乳がんにおける TARBP2、APP および ZNF395 発現の臨床病理学的検討)

掲載誌 Breast Cancer: Basic and Clinical Research. 2016; 10: 211–221.

主査 太田 智彦

副査 中島 貴子

副査 民上 真也

[論文の要旨・価値]

microRNA(miRNA)は、mRNA との結合を介して遺伝子発現を調節し、がんの形質転換に関与している。最近、miRNA プロセッシング制御因子である TARBP2 が、amyloid precursor protein (APP)と転写因子 ZNF395 の発現を mRNA レベルで抑制し、乳がんの転移を促進することが報告された (Goodarzi, et. al, Nature, 2014)。本研究はこの報告に基づき、これら 3 因子の乳がんにおける発現を免疫組織染色にて解析し、バイオマーカーとしての有用性を明らかにしようとするものである。聖マリアンナ医科大学病院にて 2005～2007 年の間に手術を施行された原発性浸潤性乳管癌 200 人のパラフィンブロックより、腫瘍部および非腫瘍部乳腺組織の tissue microarray を作成し、TARBP2、APP および ZNF395 の免疫組織染色を行った。腫瘍部における発現状況を正常乳管との比較で発現減弱群、同等群、増強群に分け、3 因子間の相関、3 因子と臨床病理学的因子および予後との相関を解析した。その結果、3 因子間に相関関係はなく、TARBP2 が APP と ZNF395 を抑制するという既報の結果を直接支持するものではなかったが、TARBP2 増強群では既報の結果を裏付けるように生存率、無病生存率ともに有意な低下を認めた。一方、APP に関しては既報とは逆に発現増強群で生存率と無病生存率の有意な低下を認め、進行病期例や ER 陰性、PR 陰性の HER2 型あるいはトリプルネガティブ型の症例を有意に多く認めた。また、ZNF395 減弱群ではリンパ節転移陽性例、増強群では HER2 陽性例が多く認められたが予後との相関は認められなかった。APP と ZNF395 の重複発現に関しても既報とは逆に同時増強群において有意な無病生存率の低下が認められた。以上より、既報のメカニズムを全て支持する結果ではないが、TARBP2、APP および ZNF395 発現の乳がんバイオマーカーとしての有用性が示唆された。本研究は、乳がんにおけるこれら 3 因子の蛋白質レベルでの発現を世界に先駆けて示したもので、新規メカニズムの臨床的な有用性を探索する上で、今後の発展に繋がる重要な基盤研究である。また、Alzheimer 病および Huntington 病の関連因子である APP と ZNF395 のがんにおける役割という点でも興味深い論文である。

[審査概要] 学位審査は平成 29 年 1 月 12 日、多数の陪席者のもとに行われた。約 20 分間の PC を用いた発表の後、約 40 分間の質疑応答が行われた。質疑応答では、TARBP2 の APP と ZNF395 に対する特異的な作用機序、既報との相違が生じた原因としての症例背景の差、正常乳管における発現との比較で評価する方法の妥当性、今後の展開、抱負などが質問されたが、おおむね適切に回答した。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 当該研究領域における背景、問題点、研究に至った経緯をうまく説明し、領域に関する質問には一部回答が明瞭でない点もあったが、概ね的確な回答をすることができた。研究手法に関する質問にも適切な回答が得られた。英語読解力に関しては引用文献の抄録部分の和訳を行い、特に問題なく翻訳を終えた。態度、人柄にも優れ、研究能力、学識、研究意欲を総合的に考えた結果、学位授与に値すると判断した。