

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	瀧下 茉莉子
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 Elucidation of the Mechanism of c-Myc Expression in Invasive Ductal Breast Cancer Using Fluorescence <i>in situ</i> Hybridization (蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーションを用いた浸潤性乳管癌における c-Myc 発現機構の解明)
	掲載誌 Journal of St. Marianna University 2024; 15: 89–97
	主査 太田 智彦 副査 松本 伸行 副査 有戸 光美
[論文の要旨・価値] 転写因子 c-Myc は細胞増殖を促進し、クロマチンを再構成する古くより知られる重要ながん遺伝子産物であり、多くのがんでその過剰発現が報告されている。しかし、乳がんにおいて過剰発現の原因が遺伝子増幅によるものなのか、タンパク質分解阻害を含むそれ以外の原因によるものなのか、両者を同時に解析した報告は少なく、特に乳がんのサブタイプ分類が確立したのちの詳細な報告はない。本研究ではサブタイプ別に振り分けた浸潤性乳管癌 108 例について免疫組織学的解析（IHC）および <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション（FISH）にて c-Myc の発現を解析している。Patholoscope を用いた IHC データの c-Myc 発現強度の判定では、Allred score 5 以上がホルモン受容体（HR）陽性 HER2 陰性群で 2/23 例（9%）、HR 陽性 HER2 陽性群で 1/30 例（3%）、HR 陰性 HER2 陽性群で 1/29 例（3%）であったのに対して HR 陰性 HER2 陰性のトリプルネガティブ乳がん（TNBC）では 15/26 例（58%）と突出した高頻度であった。また、臨床病理学的因子との比較ではエストロゲン受容体（ER）陰性群（ $p=0.0014$ ）および HER2 陰性群（ $p<0.0001$ ）で有意に高頻度であった。Allred score が 5 以上であった 19 例について CEP8 をリファレンスプローブとして FISH 解析を行ったところ、2.0 以上の c-Myc の遺伝子増幅を示すものは 4 例であり、多くは増幅がなく、また Allred score 5～8 の間に FISH 値との相関がないことから、タンパク質レベルでの c-Myc 過剰発現の原因として遺伝子増幅によらないものが存在することが示唆された。 本研究は c-Myc の過剰発現が特に TNBC で顕著であることと遺伝子増幅以外にその原因が存在することを示した点で、今後 TNBC の予後予測や治療戦略上重要であり、臨床的価値の高い論文である。	
[審査概要] 学位審査は令和 7 年 1 月 27 日、3 名の陪席者とともに行われた。20 分間の PC を用いた発表の後、40 分間の質疑応答が行われた。質疑応答では、old gene であるのになぜ c-Myc を解析しようと思ったのか、108 例に絞った経緯、ランダム化の方法、なぜ H-score ではなく Allred score を用いたのか、IHC で Allred 5 を cut off とした理由、Patholoscope の使用方法・信用性、c-Myc と HER2 が負の相関をすることは既報と異なる点、他に考えられる c-Myc 高発現の機序、c-Myc の生理学的役割・転写標的遺伝子、山中因子、なぜ c-Myc を標的とした治療薬がないのか、今後の展開・抱負など多数の質問がされたが、全て適切に回答した。	
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、問題点および本研究の位置づけと意義をうまく説明し、乳がんおよび c-Myc に関する質問には的確な回答をすることができた。研究手法に関する詳細な質問にも明快な回答が得られた。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、滞ることなく翻訳を終えた。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。	