

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

朱 婧

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員

題 目 Alteration of Trop-2 Expression in Breast Cancer Cells by Clinically Used Therapeutic Agents and Acquired Tamoxifen Resistance  
(臨床で使用する治療薬ならびにタモキシフェン耐性獲得による乳がん細胞における Trop-2 の発現変化)

掲載誌 Breast Cancer 2022; 29: 1076-1087

主査 山本 博幸

副査 砂川 優

副査 立石 敬介

[論文の要旨・価値] 緒言: Sacituzumab Govitecan (SG)は抗 Trop-2 抗体とイリノテカン(CPT-11)活性代謝産物 SN-38 を加水分解性リンカーで結合させた抗体薬物複合体(antibody-drug conjugate、ADC)である。トリプルネガティブ乳がん(TNBC)に対して極めて良好な腫瘍縮小、予後改善効果を示したことから早急に FDA で承認された新規治療薬で、治療抵抗性 Luminal 乳がんにも同等の効果が期待されている。SG の効果はがんの Trop-2 の発現に依存するが、臨床で用いられる治療による Trop-2 発現への影響は明らかになっていない。本研究では薬剤や放射線処理が乳がん細胞の Trop-2 発現に及ぼす影響を明らかにし、SG の効果に関与しうる可能性を検討した。方法: 種々の乳がん細胞株を用いた。また、タモキシフェン(TAM)耐性細胞株を樹立した。薬剤は、各種ホルモン・成長因子、化学療法剤、キナーゼ阻害剤を用いた。放射線は X 線を用いた。その他、siRNA による遺伝子発現抑制、ウェスタンブロット、定量 RT-PCR、ルシフェラーゼレポーターアッセイなどを用いた。結果: 乳がん細胞株における Trop-2 の発現レベルは intrinsic subtype にかかわらず多様で、mRNA 発現レベルでの違いによるものと考えられた。エストロゲンおよび各種成長因子では Trop-2 発現に変化は認められなかったが、各種化学療法剤および放射線では、多くの細胞株で Trop-2 発現が低下した。また、AKT、RSK および p38 MAPK 各キナーゼ阻害剤により Trop-2 発現が低下した。一方、複数の細胞株において CPT-11 処理で Trop-2 の発現が増加した。また、4 種の Luminal 乳がん細胞株全てにおいて TAM 添加後、Trop-2 発現は有意に増加した。さらに TAM 耐性獲得細胞株においても Trop-2 の発現は有意に増加し、TAM を除去した後も Trop-2 の発現増加が持続していた。TAM による Trop-2 の発現増強の機序に関して、オートファジーの主要転写因子である TFEB の Trop-2 遺伝子プロモーター領域のタンデムな E-box モチーフを介した制御が関わっていることを明らかにした。さらに、TFEB による Trop-2 遺伝子転写誘導は GSK3 $\beta$  によって抑制され、各キナーゼ阻害剤による Trop-2 発現低下との関連が示唆された。結論: 乳がん細胞株において、各種薬剤等の Trop-2 発現に及ぼす影響を明らかにし、特に TAM による TFEB を介した Trop-2 発現の増強機序を解明した。SG を用いた Luminal 乳がん治療戦略において、保存検体の Trop-2 発現解析に加えて、既治療や併用薬を考慮することが重要で、併用薬として TAM が有効であることが示唆された。従って、医学的に大変価値が高い論文であると思われた。

[審査概要] 審査は、主査 1 名、副査 2 名、陪席 2 名で全て英語にて実施された。冒頭に 20 分の PC を用いたプレゼンテーション、その後 40 分の質疑応答が行われた。使用したスライドは事前に十分準備をしたことをうかがわせ、わかりやすい発表だった。Trop-2 の発現に影響を与える因子およびその機序の詳細に関して、基礎的、臨床的に多彩な質問があり、それら全てに対して丁寧かつ明確に回答した。今後の研究の展望を明示してさらに臨床医として研究を続けていくとの抱負を述べて、臨床研究に対する熱意が強く感じられた。

## 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] 申請者は、今回信頼性の高い論文を作成公表しており、研究能力と専門的学識を十分兼ね備え、研究発表、質疑応答を通じて審査における態度は誠実かつ謙虚で、さらに礼儀正しかった。審査の発表と質疑応答は全て英語で行われ、英語試験による評価を実施しなかったが、申請者の英語力は高いと判断した。従って、申請者は、総合的に学位授与に値する人物であると判断した。