

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	杉山 瑠菜
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 EX01 Overexpression Induces Homologous Recombination Deficiency and Enhances PARP Inhibitor Sensitivity in ER-Positive Breast Cancer: Modulation by N4BP2L2-Mediated Restoration （ER 陽性乳癌における EX01 過剰発現による相同組み換え修復欠損と PARP 阻害薬感受性の増強：N4BP2L2 による修復機構の制御）
	掲載誌 Frontiers in Cell and Developmental Biology 2025; 13: 1695627
	主査 山本 博幸 副査 大原 樹 副査 新井 裕之
[論文の要旨・価値] 緒言：乳癌は分子的に多様な疾患であり、サブタイプに応じた治療戦略が求められている。本研究では、従来相同組み換え修復(HR)が保たれていると考えられてきたエストロゲン受容体(ER)陽性乳癌において、HRに関わる酵素であるエクソヌクレアーゼ1(EX01)の過剰発現がHR欠損(HRD)およびPARP阻害薬感受性に与える影響を明らかにすることを目的とした。方法：バイオインフォマティクス解析、機能解析実験、および機械学習を統合した包括的アプローチにより検証を行った。結果：データベースであるTCGA解析では、ER陽性乳癌におけるEX01発現とHRDスコアとの間に有意な正の相関を認めた。機能解析実験において、親株乳癌細胞T47DのHR活性は正常であったのに対し、EX01過剰発現T47DではHR活性が著明に低下し、PARP阻害薬に対する感受性が有意に上昇した。続いて、EX01発現とHRDに関わる調節因子を探索するための差次的遺伝子発現解析では、DESeq2およびedgeRで共通する1405個の遺伝子が同定された。機械学習、外部コホート検証および解釈可能性解析の結果、ユビキチン化経路に関わるN4BP2L2遺伝子の発現が一貫してHRDスコアと逆相関を示した。さらに、機能解析実験において、EX01とN4BP2L2を同時過剰発現させた乳癌細胞ではEX01によって抑制されたHRが回復し、PARP阻害薬に対する感受性は低下した。すなわち、N4BP2L2はEX01によるHR抑制作用を打ち消す調節因子であることが示唆された。考察：EX01過剰発現によるHR活性の低下に関して、EX01過剰発現により、正常なHRが進まず、機能的HRDを誘導する可能性が考えられる。N4BP2L2によるEX01の制御に関して、ユビキチン化を含めた解析が必要である。また、腫瘍モデル等を用いた結果の検証も必要である。結論：ER陽性乳癌におけるEX01過剰発現はHRを抑制し、PARP阻害薬に対する感受性を増加させることを明らかにした。EX01およびN4BP2L2の発現は、ER陽性乳癌におけるHRDの診断および個別化治療戦略の構築において、新たなバイオマーカーとしての臨床的有用性が期待される。従って、医学的に大変価値が高い研究であり、学位に値すると評価した。	
[審査概要] 審査は、主査1名、副査2名および1名の陪席のもと実施された。冒頭に20分のPCを用いたプレゼンテーション、その後に35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。研究背景、方法、結果、考察、結論、展望に関して、基礎的、臨床的に多岐にわたる質問があり、それら全てに対して丁寧かつ明確に回答した。	
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。英語は引用文献に用いた文献のアブストラクトを訳してもらうことで評価し、十分な英語読解力を有すると判断した。従って、申請者は、学位授与に値する人物であると判断した。	