

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 574 号	学位申請者	戸田 洋子
審査委員	主査	谷本 昭英	学位
	副査	橋口 照人	副査
	副査	古川 龍彦	副査
			博士 (医学)
			中川 昌之
			上野 真一

**Molecular pathogenesis of triple-negative breast cancer based on microRNA expression signatures: antitumor miR-204-5p targets *AP1S3***

(マイクロ RNA 発現プロファイルに基づくトリプルネガティブ乳癌の分子病態：  
腫瘍抑制型 miR-204-5p とその標的遺伝子 *AP1S3*)

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は、乳癌のサブタイプの一つで、エストロゲン受容体 (ER) ・プロゲステロン受容体 (PgR) ・HER2 遺伝子の発現を伴わない乳癌である。TNBC は他のサブタイプに比べ、悪性度が高く予後不良である。明確な治療標的分子が見つかっていないため、最新の分子標的治療の恩恵も乏しい。申請者は、TNBC の機能性 RNA ネットワークの探索を通して、TNBC 悪性度の分子機序解明と治療標的分子の探索を試みた。

本研究では、(1)次世代シーケンサーを用いた RNA シークエンスにより、TNBC のマイクロ RNA 発現プロファイルを作成し、(2)癌組織で発現が抑制されているマイクロ RNA (癌抑制型マイクロ RNA) を起点として、TNBC において癌促進的機能を有する遺伝子および RNA ネットワークを探索することを目的とした。

申請者は、TNBC のマイクロ RNA 発現プロファイルを作成し、発現が抑制されていた miR-204-5p を乳癌細胞株 (MDA-MB-231, MDA-MB-157) に導入し、細胞の増殖能・遊走能・浸潤能を評価した。また、ゲノム科学的手法により、マイクロ RNA が制御する可能性のある標的遺伝子群を探索し、siRNA を用いた *AP1S3* 遺伝子のノックダウン細胞を用いて機能解析を行った。さらに、The Cancer Genome Atlas (TCGA) を用いて、患者の臨床病理学的解析を行った。

その結果、以下の知見が得られた。

- ①TNBC ・マイクロ RNA 発現プロファイルから、56 種の癌促進型マイクロ RNA と 48 種の癌抑制型マイクロ RNA の候補を見出した。
- ②TNBC ・癌抑制型マイクロ RNA の候補として、miR-204-5p を選択し、その機能解析から、癌細胞の増殖能・遊走能・浸潤能を抑制する癌抑制型マイクロ RNA であることを証明した。
- ③miR-204-5p が制御する遺伝子の探索から、32 種類の標的遺伝子を明らかにした。
- ④In silico 解析から、4 種の遺伝子 (*AP1S3*, *RACGAP1*, *ELOVL6*, *LRRCS9*) の発現が乳癌患者の予後予測因子になることを明らかにした。
- ⑤*AP1S3* は、乳癌の臨床検体で高発現しており、siRNA を用いた機能解析から、乳癌における癌促進型遺伝子であることを明らかにした。

本研究では、癌抑制型 miR-204-5p が制御する遺伝子の探索から、*AP1S3* を同定した。*AP1S3* は、乳癌患者の予後予測因子であり、治療標的分子であることを明らかにした。今回作成した TNBC ・マイクロ RNA 発現プロファイルには、癌抑制型マイクロ RNA 候補が多数含まれており、これらマイクロ RNA を起点とした解析から、TNBC の分子病理の解明が加速することが期待できる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。