

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

樋口 徹 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

Variation in use of estrogen receptor- α gene promoters in breast cancer compared by quantification of promoter-specific mRNA

（エストロゲン受容体性乳癌におけるERmRNA転写開始点の選択状況について）

Clinical Breast Cancer, 14; 249-257, 2014

樋口 徹, 郷野 辰幸, 長友 隆将, 時庭 英彰, 丹羽 俊文, 堀口 淳, 小山 徹也, 竹吉 泉, 林 慎一

論文の要旨及び判定理由

乳癌患者の約7割がエストロゲン受容体 α (ER α) 陽性であり予後良好だが、一定数の患者が再発を来す。こうした再発患者は治癒が困難であり、リスク評価のためのバイオマーカーの開発が急がれている。ER α 遺伝子は少なくとも7つのmRNAバリエントが複数存在しており、同数の転写開始点とその上流のプロモーター領域を持つ。しかしながらER α 陽性乳癌におけるその生物学的意義は明確ではない。著者らはReal-time PCR法により臨床乳癌検体においてプロモーター特異的なmRNAバリエントを解析することにより、ER α 遺伝子の転写開始点の選択状況すなわちプロモーターユースを定量化し、再発リスクの評価因子としての可能性を検討した。

ER陽性乳癌3株では翻訳開始点に最も近位のpromoter Aからの転写産物量が最も多く、次にpromoter C, その次がpromoter Dという結果になった。ER α 陽性乳癌検体43例のプロモーターユースの結果では、ほとんどの検体で乳癌細胞株と同様にpromoter Aからの転写産物量が最も多く、順にpromoter C, promoter Dという結果になった。ER α mRNAの発現量と、3つのプロモーター特異的なmRNA発現量の相関を検討したところ、全てが有意に強い相関を示した。さらにER α mRNAの発現量ならびに3つのプロモーター特異的mRNA発現量と臨床病理学的因子との関連性を検討したが、プロモーター間に有意な差は認められなかった。各プロモーター特異的mRNAとER α mRNAの発現量の重回帰分析では、promoter Aからの転写産物量のみが有意な独立変数となった。この結果から、ER α mRNAの発現量を最も反映しているのは、翻訳開始点より最も近位から転写されているpromoter Aからの発現量であることが示唆された。

本研究においてER α 遺伝子のプロモーターユースの乳癌における新たなバイオマーカーとしての可能性を検討したが、現状ではその可能性が低いと考えられた。しかしながら、本研究はER α 陽性乳癌検体からその遺伝子の発現量を規定しているmRNAバリエントがpromoter Aであることを初めて見出したものであり、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査年月日 平成27年2月19日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 病態制御内科学分野担任	山田 正信	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 生体構造学分野担任	松崎 利行	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病態病理学分野担任	横尾 英明	印

参考論文

1. Alterations of the genes involved in the PI3K and estrogen-receptor pathways influence outcome in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neoadjuvant chemotherapy.

(HER2陽性乳癌患者に対するハーセプチンを含む術前化学療法症例における、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) シグナル経路とエストロゲン受容体シグナル経路に関する遺伝子の発現変化について)

BMC Cancer, 2013, 13:241

Takada M, **Higuchi T**, Tozuka K, Takei H, Haruta M, Watanabe J, Kasai F, Inoue K, Kurosumi M, Miyazaki M, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Kaneko Y.

2. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy predicts pathological axillary lymph node status in breast cancer patients with clinically positive axillary lymph nodes at presentation.

(腋窩リンパ節転移陽性原発性乳癌に対する術前化学療法症例でのセンチネルリンパ節生検は治療後の腋窩リンパ節転移状況を評価しうる)

Int J Clin Oncol. 2013;18(3), 547-53.

Takei H, Yoshida T, Kurosumi M, Inoue K, Matsumoto H, Hayashi Y, **Higuchi T**, Uchida S, N inomiya J, Kubo K, Oba H, Nagai S, Tabei T.

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

「乳癌再発患者の治療について」および
「ER α 遺伝子のpromoter特異的なmRNA発現の臨床的意義」について

試問し満足すべき解答を得た。

（試験年月日 平成27年2月19日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 臓器病態外科学分野担任	竹吉 泉	印
群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印

試験科目

主専攻分野	臓器病態外科学	A
副専攻分野	病理診断学	A