

## 論文審査の結果の要旨

氏名：稲垣喜則

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：乳がん細胞株 MCF-7 および MDA-MB-231 における転写因子 E2F5 の機能解析

審査委員：（主査） 教授 増田しのぶ

（副査） 教授 榎島誠 教授 高山忠利

教授 杉谷雅彦

本邦における乳がん患者の死亡率(粗死亡率、年齢調整死亡率)は増加傾向が続いている。乳がんの治療方針は、エストロゲン受容体(ER)、epidermal growth factor receptor 2 (HER2)の発現状況による亜型分類(Luminal A, Luminal B, HER2, triple negative (TN) type)をもとに決定されている。一方、転写因子 E2F5 が TN 乳がん、食道がん、肝細胞がん、卵巣がん、前立腺がん、大腸がんなどで高発現している、という報告がある。

稲垣喜則氏は、乳癌培養細胞株を用いた転写因子 E2F5 の機能解析を行い次の点を明らかにした。E2F5 の発現レベルは乳癌サブタイプと関連しなかったが、TP53 変異型細胞株では E2F5 の発現レベルと TP53 蛋白量との相関がみられた。E2F5 発現抑制実験により TP53 野生型細胞株 (MCF-7) では死細胞(sub-G1 期)が有意に増加した。また、TP53 のリン酸化亢進、TP53 および下流遺伝子(*p21<sup>WAF1</sup>*, *NOXA*, *PUMA*)の発現亢進、ならびにアポトーシス関連蛋白の増加を認めた。しかし、E2F5 と TP53 蛋白複合体形成は確認されず、E2F5 の *p21<sup>WAF1</sup>* プロモーター領域への結合も確認できなかった。E2F5 発現抑制による TP53 経路の活性化は、TP53 より上流に作用した結果と推察された。一方、TP53 変異型細胞株 (MDA-MB231) では、E2F5 発現抑制実験により生存細胞の低下を認めたが、sub-G1 期ではなく G2/M 期の細胞数増加がみられた。また、下流遺伝子(*p21<sup>WAF1</sup>*, *NOXA*, *BAX*)の発現亢進がみられたが、アポトーシス関連蛋白の増加は明らかではなかった。これらの結果から、乳癌培養細胞株における E2F5 は TP53 機能と密接に関係していることが明らかとなった。

本研究は、乳がん細胞株における転写因子 E2F5 の機能解析を TP53 との関係からおこなったはじめての研究であり、意義の高いものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以上

平成30年2月28日