

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	宮川 義仁
論文担当者	主査 大村谷 昌樹
	副査 山本 新吾
	副査 岸本 裕充
学位論文名	<p>Frequent downregulation of <i>LRRC26</i> by epigenetic alterations is involved in the malignant progression of triple-negative breast cancer</p> <p>(エピジェネティックな変化による <i>LRRC26</i> の発現低下によってトリプルネガティブ乳癌は悪性度を促進する)</p>
論文審査の結果の要旨	
<p>トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2 受容体が陰性で、治療標的分子が限られることから他の乳癌サブタイプよりも予後不良である。そのため TNBC の特性を解明することは、治療法、治療薬開発に極めて重要である。</p> <p>本研究では TNBC の分子特性を明らかにするため、最初に臨床検体を用いた RNA シーケンシング (RNAseq) を行い、<i>LRRC26</i> (Leucine-rich repeat-containing 26) 遺伝子の発現が有意に低下していることを見いだした。<i>LRRC26</i> の低発現症例は組織学的グレードが有意に高く、大規模な公的データベース TCGA (The Cancer Genome Atlas) においても、TNBC の 123 症例において <i>LRRC26</i> の発現低下が確認された。</p> <p>次に、<i>LRRC26</i> の発現低下の原因として DNA メチル化に着目し、<i>LRRC26</i> 遺伝子の 2 か所の CpG 部位に対する Bisulfite pyrosequencing 解析を行った。その結果、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TNBC の腫瘍組織では有意にメチル化が亢進していた。 2. DNA 脱メチル化剤 5-aza-2' dc による <i>LRRC26</i> の発現回復が見られた。 3. TCGA のデータセット解析にて、全乳癌症例 (625 症例) 中 TNBC 症例 (114 症例) における DNA メチル化の有意な亢進が確認された。 <p>次に、<i>LRRC26</i> 発現低下の意義を明らかにするため、TNBC 細胞株 HCC70 にて siRNA による <i>LRRC26</i> の発現抑制実験を行った。その結果、足場非依存性増殖能、遊走能および浸潤能の亢進を認めた。さらに、<i>LRRC26</i> 発現低下による悪性度促進に関連する経路を探索するため、DNA microarray の結果、<i>LRRC26</i> の発現低下が糖鎖修飾関連経路に有意な相関があることを見いだした。次に <i>LRRC26</i> 低発現 TNBC 細胞株 BT20 を用いた過剰発現実験にて、<i>LRRC26</i> は小胞体局在タンパク質 GRP78 および BAP31 と小胞体にて共局在することが確認された。</p> <p>本研究は、TNBC の悪性度が高い原因のメカニズムとして、<i>LRRC26</i> 遺伝子のメチル化による発現低下に伴い、足場非依存性増殖能、遊走能および浸潤能を亢進させることを明らかにし、小胞体での <i>LRRC26</i> による糖鎖修飾阻害の関与を示唆しており、臨床的にきわめて重要な研究であり、学位論文に値すると判断した。</p>	