

Context-specific function of Np63 in the regulation of human normal and malignant breast cells.

著者	Amin Md. Ruhul
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3428号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00097065

(書式12)

氏名	エムディ ルフル アミン MD. RUHUL AMIN
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成27年9月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	Context-specific function of Δ Np63 α in the regulation of human normal and malignant breast cells.(Δ Np63 α によるヒト正常乳腺細胞、乳癌細胞の制御機構)
論文審査委員	主査 教授 福本 学 教授 千葉 奈津子 教授 田中 耕三

論文内容要旨

Despite apparent resection of tumors, breast cancer patients often suffer relapse due to remnant, dormant cancer stem cells. Since Δ Np63 α , an isoform of p51/p63, plays crucial roles in the maintenance of stem cells within mammary epithelium, I investigated its roles in the regulation of stem cell dormancy/quiescence in normal and malignant breast cells. Inducible expression of Δ Np63 α in MCF7 estrogen receptor positive (ER+) luminal breast cancer cells led to quiescence and acquisition of progenitor-like properties. Judging from mRNA-microRNA microarray analysis, activation of bone morphogenetic protein (BMP) signaling and inhibition of Wnt signaling emerged as prominent mechanisms underlying Δ Np63 α -dependent induction of quiescence and acquisition of stemness in MCF7. More interestingly, I found for the first time that the BRCA1 pathway was the most strongly downregulated pathway by Δ Np63 α expression in MCF7 cells, in which miR-205 appeared to be engaged in the regulation thereof. Furthermore, Δ Np63 α -expressing MCF7 cells exhibited resistance to paclitaxel and doxorubicin. Expression of Δ Np63 α in normal MCF10A basal cells increased proliferation and stemness, but did not affect more aggressive luminal (T47D) and basal (MDA-MB-231) cells with the p53 mutation. Finally, analysis of public gene expression datasets suggested that p63 α/β expression is associated with better relapse-free survival of luminal A/B-type patients, but not of the other subtypes. These results established a cell type-specific function of Δ Np63 α in the induction of quiescence and downregulation of the BRCA1 pathway, and suggested a tumor-suppressive role of Δ Np63 α in luminal breast cancers by inducing quiescence.

審査結果の要旨

博士論文題目 Context-specific function of $\Delta Np63\alpha$ in the regulation of human normal and malignant breast cells. ($\Delta Np63\alpha$ によるヒト正常乳腺細胞、乳癌細胞の制御機構)

所属専攻・分野名 医科学専攻・病態臓器構築研究分野

学籍番号 B1MD5118 氏名 MD. AMIN RUHUL

本論文は、癌抑制遺伝子 p53 の類似遺伝子 p63 の乳癌細胞における機能を解析したものである。その結果、p63 の一アイソフォームである $\Delta Np63\alpha$ の発現によって、luminal breast cancer 細胞は、未分化の幹細胞の状態に近くなること、増殖能が落ちること、浸潤能が落ちることを突き止めた。また、この現象は、p63 発現が家族性乳癌、孤発性乳癌において、大変重要な BRCA1 遺伝子経路を抑制することで達成されることをはじめて見出した。さらに、 $\Delta Np63\alpha$ が高発現している luminal breast cancer は予後がよいことを見出した。 $\Delta Np63\alpha$ は角化細胞や多くの外胚葉系の細胞において未分化性の維持や、幹細胞の維持に重要な機能を有することに通ずる結果であった。以上のことをまとめ学位論文として審査をお願いしたところ第一次審査において、「本研究は乳癌細胞および正常乳腺細胞における $\Delta Np63\alpha$ の機能を解明し、さらに、 $\Delta Np63\alpha$ 発現が、luminal breast cancer の良好予後因子であることを突き止め、大変興味ある結果であり、minor revision で学位として認定できる」旨のコメントをいただいた。その意見書の指針に則り、計 11 点の修正後に提出し、書面審査による、最終審査に臨んだ。その結果、問題点はなく、無事合格と認定された。査読のある国際雑誌に投稿した結果、revision の最中であり、間もなく改訂版を再投稿する過程にある。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。