

氏名	梶原 友紀子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6700 号
学位授与の日付	2022 年 9 月 22 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Gene Expression Profiling between Patient Groups with High and Low Ki67 Levels after Short-term Preoperative Aromatase Inhibitor Treatment for Breast Cancer (乳癌に対する術前短期アロマターゼ阻害剤投与後の Ki67 によって層別化される患者群間の遺伝子学的検討)
論文審査委員	教授 平沢 晃 教授 座間味義人 准教授 榎田祐三

#### 学位論文内容の要旨

ホルモン受容体陽性/ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性(HR+/HER2-)乳癌のうち、予後不良とされる Ki67 高値(Luminal-B like)の患者において、術前短期ホルモン療法後に Ki67(post-Ki67)が低値の患者群では、高値の患者群と比較し、予後良好であることが報告されている。

本研究は、これら 2 つの患者群の治療前の遺伝学的な差を評価することを目的とした。45 名の Luminal-B like 患者を、術前短期アロマターゼ阻害剤(AI)治療後に、post-Ki67 高値群(H→H)と post-Ki67 低値群(H→L)に層別化し、遺伝子プロファイリングの比較を行った。

遺伝子レベル解析では両群間に有意差を認めなかった。パスウェイ解析では、5 つの代謝関連遺伝子セットにおいて H→L 群で有意な発現上昇を認めた( $P \leq 0.05$ )。新規標的治療の探索を目的として行った解析では、H→H 群で 5 つの遺伝子(*PARP*, *BRCA2*, *FLT4*, *CDK6*, and *PDCD1LG2*)が高発現であった( $P \leq 0.05$ )。

代謝関連経路のいくつかで AI 感受性と関連する可能性が示唆された。HR+/HER2-乳癌のうち、予後不良な post-Ki67 高値群に対する新たな治療戦略の検討が今後必要である。

#### 論文審査結果の要旨

ホルモン受容体陽性/ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性(HR+/HER2-)乳癌のうち、予後不良とされる Ki67 高値(Luminal-B like)の患者において、術前短期ホルモン療法後に Ki67(post-Ki67)が低値の患者群では、高値の患者群と比較し、予後良好であることが報告されている。

本研究は、これら 2 つの患者群の治療前の遺伝学的な差を評価することを目的とした。45 名の Luminal-B like 患者を、術前短期アロマターゼ阻害剤(AI)治療後に、post-Ki67 高値群(H→H)と post-Ki67 低値群(H→L)に層別化し、遺伝子プロファイリングの比較を行った。

遺伝子レベル解析では両群間に有意差を認めなかった。パスウェイ解析では、5 つの代謝関連遺伝子セットにおいて H→L 群で有意な発現上昇を認めた( $P \leq 0.05$ )。新規標的治療の探索を目的として行った解析では、H→H 群で 5 つの遺伝子(*PARP*, *BRCA2*, *FLT4*, *CDK6*, and *PDCD1LG2*)が高発現であった( $P \leq 0.05$ )。

代謝関連経路のいくつかで AI 感受性と関連する可能性が示唆された。HR+/HER2-乳癌のうち、予後不良な post-Ki67 高値群に対する新たな治療戦略に関する重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。