

## [課程一 2]

### 審査の結果の要旨

氏名エルガザール シーハム アブデル ハルク

本研究では、日本人のホルモン受容体陽性(HRP)乳がんに関わる遺伝子多型(SNP)の同定を試みた。2738人の乳がん患者のDNAと、4613人の対照群のDNAを用いて、全ゲノム関連解析を行い、以下の結果を得た。

1. 日本人のHRP乳がんに関わるSNPとして、*FGFR2*と*SIAH2*領域のSNPが同定された。*FGFR2*については既に海外での報告があるが、日本人においてもHRP乳がんとの関連があることが確認された。
2. 日本人のHRP乳がんに関わるSNPとして、3番染色体長腕25.1上の*SIAH*遺伝子領域にあるSNP rs6788895が同定された( $P_{\text{combined}}$  of  $9.43 \times 10^{-8}$ )。この遺伝子との関連はこれまで報告されておらず、新たな発見である。
3. HRP乳がんの中で、このSNP (rs6788895)との相関がある臨床病理学的な因子を解析したところ、組織型では浸潤乳頭腺管がん ( $P_{\text{combined}}=3.61 \times 10^{-07}$ )、またHER2陰性乳がん ( $P_{\text{combined}}=6.78 \times 10^{-06}$ ) との相関が認められた。
4. Imputation解析によりrs6788895と強い連鎖不平衡( $r^2=0.8$ )にあるSNPを同定した。これらのSNPも同様にHRP乳がんと相関していた。
5. rs6788895と完全に連鎖しているSNPの中で、転写因子の結合が予測されている領域にある3種類のSNP(rs2018246、rs16862837、rs73008905)に関して、minorアレルとmajorアレルで転写活性に差があるかどうか、レポーターアッセイにより検討した。その結果rs16862837を含む領域がエンハンサーとして働く可能性があるとともに、minorアレルはmajorアレルに比べて約3倍レポーター活性が高いことが見出された。
6. またこの領域内にある、rs16862837と完全に連鎖する別のSNP (rs1533711) の転写活性への影響を検討したが認められず、転写活性の違いはrs16862837の多型によって生ずることが示された。

以上、本研究は*SIAH2*とHRP乳がんの相関を示す初めての報告であり、しかも*SIAH2*のイントロン1内のHRP乳がん関連SNP (rs16862837)が、*SIAH2*の転写調節に影響することを初めて証明した。本研究は、HRP乳がんの新たな発生メカニズム解明のきっかけを与えるも

のであり、本腫瘍の治療や予防法の開発に役立つものと期待される。これらの事から本学位論文は学位の授与に値するものと考えられる。