

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	河 合 佑 子
論文審査担当者 主 査 外科学 北 川 雄 光 分子生物学 塩 見 春 彦 外科学 朝 倉 啓 介 産婦人科学 山 上 亘 学力確認担当者： 審査委員長：塩見 春彦 試問日：2025年 2月 7日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：A genome-wide CRISPR/Cas9 knockout screen identifies SEMA3F gene for resistance to cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer (CRISPR/Cas9全ゲノムノックアウトスクリーニングにより、SEMA3Fを乳癌におけるサイクリン依存性キナーゼ4および6阻害剤耐性遺伝子として同定)				
サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4/6阻害剤は、ホルモン受容体 (HR) 陽性HER2陰性乳癌に対する細胞周期を標的とした低分子薬剤だが、耐性獲得の全貌はいまだ解明されていない。本研究では、CRISPR/Cas9全ゲノムノックアウトスクリーンの手法を用いて、MCF7におけるpalbociclibに対する新規耐性遺伝子を探索し、SEMA3Fの抑制がin vitro、in vivoでCDK4/6阻害剤への耐性を示すこと、また、palbociclib存在下でCDKの活性を維持することを示した。				
審査では、SEMA3FがCDK4/6阻害剤の耐性遺伝子として実際にどのように作用しているか問われた。本研究において、MCF7細胞ではRbのリン酸化 (S807、S811) はpalbociclibによって阻害されたが、SEMA3Fを抑制したMCF7細胞では阻害は見られず、Rbのリン酸化が維持されていることを確認した。またCyclin D1、p16、p21の発現はsiSEMA3F細胞ではpalbociclib存在下、非存在下にて、controlと比し有意に増加したことから、SEMA3F抑制乳癌細胞におけるpalbociclib耐性は、細胞周期制御に関わる耐性メカニズムである可能性が示唆された。一方、神経膠腫に関する論文ではSEMA3FがPI3K pathwayの上流に存在するとあるが、詳細な耐性機序の解明やPI3K pathwayとの関連については更なる機能解析が必要であり、後任者がSEMA3Fノックアウトモデルを作製し実験を行っている、と回答された。またSEMA3Fによる耐性獲得のタイミングがいつか問われた。今回の研究ではpalbociclib投与期間は12日間であり比較的急性期の耐性遺伝子を調べている、と回答された。臨床試験とは異なり内分泌療法と併用していない点について問われ、本研究の目的が乳癌に対するCDK4/6阻害剤の耐性遺伝子の探索であると回答された。今回の研究ではover expressionによる耐性遺伝子は不明である点を問われ、positive screenという実験の特性上、その通りであると回答された。臨床検体でのSEMA3Fの発現の有無について問われ、後任者が臨床検体を用いた評価を行う予定であると回答された。CDK4/6阻害剤の耐性克服についてSEMA3Fを発現増強させることは可能か問われた。生体内でのSEMA3Fを発現増強させる治療については現実的には困難であり、今後の臨床応用に関してはSEMA3Fが治療効果予測因子となる可能性、また機能解析が進めばCDK4/6阻害剤とのよりよい併用薬剤の開発が期待されると回答された。				
以上、本研究はSEMA3FがどのようにCDK4/6阻害剤に対する耐性を誘導するのか、その詳細な機序解明にはさらなる機能解析を要するが、SEMA3Fが乳癌におけるCDK4/6阻害剤に対する感受性の制御因子であることを示す最初のエビデンスであると考えられる点で、有意義な研究であると評価された。				