

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	河 合 佑 子
主 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)				
(内 容 の 要 旨) パルボシクリブは、細胞周期を標的とした低分子薬剤であり、ホルモン受容体（HR）陽性、ヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）陰性の進行乳癌患者に対して、内分泌療法との併用で標準治療として使用される。Rb遺伝子の欠損やp16遺伝子の増幅などのいくつかの遺伝子変異は、サイクリン依存性キナーゼ4および6（CDK4/6）阻害剤に対する従来の耐性機序であることが知られているが、耐性獲得の全貌はいまだ解明されていない。本研究の目的は、HR陽性HER2陰性乳癌におけるCDK4/6阻害剤に対する新規耐性遺伝子を同定することである。MCF7を用い、CRISPR/Cas9ゲノム編集技術を用いた全ゲノムノックアウトスクリーンを行った。全ゲノムライブラリーから、 <i>RET</i> 、 <i>TIRAP</i> 、 <i>GNRH1</i> 、 <i>SEMA3F</i> 、 <i>SEMA5A</i> 、 <i>GATA4</i> 、 <i>NOD1</i> 、 <i>SSTR1</i> の8遺伝子を同定し、候補遺伝子として選択した。これら8遺伝子をそれぞれsiRNAでノックダウンすると、SEMA3Fノックダウンにおいて、パルボシクリブとアベマシクリブ存在下で細胞生存率が有意かつ一貫して上昇した。さらに、SEMA3Fノックダウン細胞において、パルボシクリブ存在下でリン酸化Rbの発現レベルが維持されたことから、耐性メカニズムはサイクリンキナーゼの活性増加によって起きることが示された。 これらの結果は、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。CDK4/6阻害剤の耐性を克服するためのより良い戦略を開発するために、SEMA3Fがどのようにして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。				