

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 石黒 淳子

論 文 題 目

A functional single nucleotide polymorphism in ABCC11, rs17822931, is associated with the risk of breast cancer in Japanese

(日本人における乳癌リスクと ABCC11 遺伝子 SNP(rs17822931) の関連)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

若 井 建 志

名古屋大学教授

委員

濱 嶋 信 之

名古屋大学教授

委員

松 井 敦 之

名古屋大学教授

指導教授

松 尾 恵 太 郎

## 論文審査の結果の要旨





今回、症例対照研究を行い、膜型輸送体 ABC ファミリーの一員で、エストロゲン前駆物質排出を主な役割とする *ABCC11* の機能変化をもたらす多型である rs17822931(G>A, Gly180Arg)は乳がんの発症リスクと関連していることを確かめた。G アレルを有する方が、A アレルを有するよりも乳がんの発症リスクが有意に低かった。この関連は、特にエストロゲン高曝露で発症しやすいエストロゲンレセプター陽性乳がんの発症や、エストロゲン曝露の多い群での乳がん発症リスクに強く関連していたことが層別化解析で示された。この結果、*ABCC11* はエストロゲンの細胞外輸送機能を介して、乳がん発症リスクに寄与している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. プロゲステロンレセプター陽性乳がん、HER2 陰性乳がんの発症リスクはエストロゲンレセプター陽性乳がんと同様 rs17822931 多型の影響を認めた。しかしいずれもエストロゲンレセプター陽性乳がんと異なり交互作用は認めず、*ABCC11* の影響の大きさが異なっているとまでは言えなかった。その理由として、この遺伝子多型がプロゲステロンレセプター陽性乳がんや HER2 陰性乳がんの発症に影響を与えているのではなく、プロゲステロンレセプター陽性または HER2 陰性乳がんの多くはエストロゲンレセプターも陽性であることから、その影響であると考えられる。
2. ジェノタイプごとの輸送能を数値化したものはこれまで報告はないが、*ABCC11* を発現する LLC-PK1 細胞を用いた実験の報告があり、G アレルを持つものと A アレルを持つものとで cGMP 輸送活性を比較したところ G アレルを持つものは輸送活性が有意に高く、A アレルを持つものはコントロールの輸送能と同程度であったという報告がある。本研究では *per allele* モデルだけではなく、ジェノタイプによる解析でも GG ジェノタイプが有意に乳がん発症リスクが低かったことから、エストロゲン前駆体輸送能はジェノタイプによって異なることが示唆された。
3. 本研究では、エストロゲン関連因子ごとに層別化解析を行い、G アレルを有することによる乳がん発症リスク減少の影響は、エストロゲン高曝露群のほうがより強かったことが示された。また、*ABCC11* 多型のジェノタイプごとに層別化解析を行い、エストロゲン関連因子の有無による乳がん発症リスクの変化の影響を検討したところ、AA タイプを有する群において、家族歴を有さないことと大豆摂取量の多いことが乳がん発症のリスク低下により影響があることが示されたが他のタイプや他のエストロゲン関連因子による層別化では影響を認めなかった。もともとの遺伝的素因によって影響がより出やすい因子もあることが考察された。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	石黒 淳子
試験担当者	主査 石井 達 志  副査 <sub>1</sub> 濱嶋 信之  副査 <sub>2</sub> 松井 敦之  指導教授 松尾 恵太郎 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <p>1. エストロゲンレセプター以外のプロゲステロンレセプターやHER2との関連について</p> <p>2. 各ジェノタイプの機能の違いについて</p> <p>3. 本研究ではABCC11遺伝子多型と乳がんリスクの関連をエストロゲン関連因子で層別化しているが、エストロゲン関連因子と乳癌リスクの関連をABCC11遺伝子多型で層別化した結果について</p> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、がん分析疫学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				