

The MDM2 and CDKN2A copy-number-variation influence the TP53-signature-score in wild-type TP53 luminal type breast cancer

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: English 出版者: 公開日: 2022-06-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 韓, 敏 メールアドレス: 所属: |
| URL | https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002833 |

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2546 号

The MDM2 and CDKN2A copy-number-variation influence the TP53 signature score in wild-type TP53 luminal type breast cancer

MDM2 と CDKN2A のコピー数変化は TP53 構造が野生型の Luminal type 乳がんの TP53 signature score に影響を及ぼす

韓 敏 (かん びん)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

TP53 遺伝子構造変異の有無が予測できる遺伝子発現プロファイル *TP53* signature は、早期乳がんにおいて優れた予後診断能を示すことが報告されている。*TP53* 遺伝子構造が野生型だが、*TP53* signature が変異型 (スコア高値) である検体が存在することが明らかになり、その原因として p53 機能を修飾する因子が影響を与える可能性が考えられた。本研究では、*TP53* 遺伝子構造野生型、Luminal タイプの TCGA (189 例) と METABRIC (596 例) の早期乳がんサンプルを用いて、p53 機能を修飾する遺伝子である *MDM2* と *CDKN2A* のコピー数変化が、それらの mRNA 発現レベルより *TP53* signature score に影響を与える (TCGA で $p < 0.01$ 、 $p < 0.01$; METABRIC で $p < 0.01$ 、 $p < 0.01$) ことを証明した。また *MDM2* コピー数増幅群や *CDKN2A* コピー数欠失群では、より luminal B type の特徴である *PGR* 低値、*MKI67* 高値となる傾向を示し、METABRIC の *MDM2* コピー数増幅群では、ホルモン剤感受性予測遺伝子発現プロファイルである estrogen response early score が有意に低値 ($p < 0.05$) を示した。更に METABRIC の *MDM2* コピー数増幅群や *CDKN2A* コピー数欠失群はコピー数変化がない、もしくは変化が少ない群と比べ予後不良 ($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$) であることを明らかにした。本論文は、*TP53* 遺伝子構造野生型、Luminal タイプの早期乳がん患者において、*MDM2* と *CDKN2A* のコピー数を測定することが、より正確なサブタイプ分類や予後予測に有用であることを初めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。