

遺伝性乳がん・卵巣がん患者における 新規原因遺伝子変異の探索

[1] 組織

代表者：野水 整

(公益財団法人 星総合病院)

対応者：石岡 千加史

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

千葉 奈津子 (東北大学加齢医学研究所)

下平 秀樹 (東北大学加齢医学研究所)

高橋 雅信 (東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

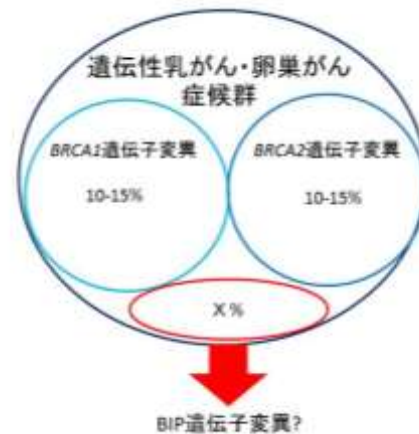
遺伝性乳がん・卵巣がん家系の約 30-70%で、*BRCA1* もしくは *BRCA2* 遺伝子に胚細胞性変異を認めることが明らかになっている。一方、これらの遺伝子に変異を認めない家系も多数存在し、*BRCA1/BRCA2* 以外の遺伝子変異が原因となっていることが予想される。

BARD1 は *BRCA1* とヘテロダイマーを形成し、DNA 修復、中心体制御、細胞周期チェックポイント、転写制御に関与する。*BRCA1* の腫瘍由来の点突然変異による 1 アミノ酸置換で *BARD1* との結合能とそのユビキチン化能は阻害され、*BARD1* は *BRCA1* のがん抑制機能を制御すると考えられる。

共同研究者の千葉は、プロテオミクス解析により *BARD1* に結合する新規分子として *BARD1*-interacting protein (BIP, 別名 *OLA1*) の同定に成功した (*Matsuzawa et al. Mol Cell. 2014 53:101-14*)。 *OLA1* は、乳がん細胞株で既に homozygous mutation が報告されているが、ヒト検体において胚細胞性変異は調べられていない。千葉らのこれまでの解析により、*OLA1* が *BRCA1* とも直接結合し、*OLA1* の変異でこの結合能が消失し、逆に家族性乳がんと同定された *BRCA1* 変異で *OLA1* との結合能が消失することが明らかになった。また、*OLA1* が中心体や中央体に局在し、その発現抑制によって中心体数の増加や多核細胞の増加が引

き起こされ、中心体制御や細胞質分裂において重要な働きをすることが明らかになった。よって、これらの機能の破綻が発がんメカニズムに関与することが示唆されている。

本研究では、*BRCA1/BRCA2* 遺伝子変異陰性の遺伝性乳がん・卵巣がん患者の一部において、*OLA1* の胚細胞性変異が発症の原因であると仮定し、本研究グループで保持する *BRCA1/BRCA2* 遺伝子変異陰性の遺伝性乳がん・卵巣がん患者 21 例の白血球由来 DNA を用いて、*OLA1* 遺伝子の exon と flanking intron 領域の direct sequencing を行い、同遺伝子の変異を検索することを目的とした。さらにもし遺伝子変異が検出されれば、その遺伝子変異産物の *BRCA1*、*BARD1* との結合能や中心体制御能などに関する機能解析を行うことを目的とした。



以下、研究活動状況の概要を記す。

2015年1月31日、仙台TKPカンファレンスセンターにて、野水整、石岡千加史、下平秀樹、高橋雅信が一堂に会し、研究進捗状況につき報告する会議をもった。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

BRCA1/BRCA2 遺伝子変異陰性の遺伝性乳がん・卵巣がん患者の白血球由来 DNA を 21 例保持している。さらに新規の 3 症例の DNA を得た。それらを用いて、*OLA1* 遺伝子の 10 個の exon 領域並びに flanking intron 領域の PCR、direct sequencing (Sanger 法) の条件設定を行った結果、いずれの領域にも遺伝子変異・多型を認めなかった。

来年度は、*OLA1* 遺伝子の promoter 領域、さらに MLPA 解析を予定している。さらに、*BRCA1/BRCA2* 遺伝子変異陰性の遺伝性乳がん・卵巣がん患者を集積する予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化した。また、本共同研究で明らかになった *OLA1* 遺伝子変異検索の成果は、新規病的変異を認めなかったものの、*BRCA1/BRCA2* 遺伝子変異陰性の遺伝性乳がん・卵巣がん患者における発がん病因のさらなる解明に結びつくものであった。さらに、新しい研究領域の開拓(萌芽的研究の発見)に結びつき、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

1. Matsuzawa A, Kanno S, Nakayama M, Mochiduki H, Wei L, Shimaoka T, Furukawa Y, Kato K, Shibata S, Yasui A, Ishioka C, Chiba N. The BRCA1/BARD1-interacting protein OLA1 functions in centrosome regulation. Mol Cell. 2014; 53: 101-14.