

平成 31 年 1 月 11 日

東北大学加齢医学研究所

## 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因となる BRCA1 の新規結合分子 RACK1 を発見

### その機能の破綻による乳がんの発がんメカニズムを解明

#### 【発表のポイント】

1. 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因になる BRCA1 の新規結合分子 RACK1 を同定しました。
2. RACK1 は、細胞分裂の際の染色体分配に働く中心体への BRCA1 の局在を制御し、中心体の複製に機能することが分かりました。
3. BRCA1 や RACK1 のがん由来の遺伝子変異により中心体の複製が異常になり、がんが引き起こされることが分かりました。

#### 【概要】

東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野の千葉奈津子(ちば なつこ)教授、吉野 優樹(よしの ゆうき)助教らの研究グループは、加齢ゲノム制御プロテオーム寄付研究部門(現:加齢研フェロー)安井明教授らとともに、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因になる BRCA1 の新しい結合分子 RACK1 を同定しました。RACK1 は、細胞分裂時の染色体分配に働く中心体への BRCA1 の局在を制御し、中心体の複製に機能することが分かりました。この機能異常が特に乳がんの発がんに関与していることも明らかに、BRCA1 の異常が特に乳がんを引き起こす原因の一端を解明しました。

本研究結果は *Oncogene* 誌の掲載に先立ち、オンライン版(2019 年 1 月 7 日付け)にて公開されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金などの支援を受けて行われました。

※カテゴリーは広報課にご一任ください。↘

## 【研究内容】

*BRCA1* に変異を持って生まれた方は、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群という病気になる可能性が高くなります。*BRCA1* は *BARD1* と結合して複合体を形成し、DNA 修復や中心体制御に関与します。中心体は、細胞分裂期には染色体を均等に娘細胞に分配するための紡錘体の極として働く重要な細胞内小器官で、その機能の破綻が発がんの原因になると考えられています。東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野の千葉奈津子教授らの研究グループは、東北大学加齢医学研究所 加齢ゲノム制御プロテオーム寄付研究部門（現：加齢研フェロー）安井明教授らとともに、*BARD1* に結合する分子として *Obg-like ATPase 1 (OLA1)* を同定し、*OLA1* が *BRCA1*、*BARD1* とともに、中心体の複製に関与し、*BRCA1* のがん抑制機能に重要であることを明らかにしてきました。

今回この研究グループは、*OLA1* 結合分子として、**Receptor for activated C kinase (RACK1)**を同定しました。*RACK1* は、細胞周期を通じて中心体に局在し、*OLA1* に加えて、*BRCA1*、*BARD1*、中心体構成因子である  $\gamma$ -tubulin と結合しました。

*RACK1* を発現量が不足すると *BRCA1* の中心体局在が異常になり、中心体の複製が抑制されました。一方、*RACK1* の発現量が過剰になると、*BRCA1* の中心体局在が増強し、乳腺由来の細胞で中心体の複製が亢進し、中心体数が異常に増加する現象が見られました。また、がんで認められた変異から、*BRCA1-RACK1* の結合が弱くなる *BRCA1* 変異と *RACK1* 変異を同定し、これらの変異体が *BRCA1* の中心体局在の制御や中心体複製の制御に異常をきたすことを明らかにしました。

さらに、乳腺由来細胞では、他の組織由来の細胞に比べ、中心体複製のタイミングが早くなっている可能性がある形態的な特徴をもつことが明らかになりました。このことは、*BRCA1* の異常により乳がんが発症する理由の一つであると考えられました。

これらから、*RACK1* は、*BRCA1-RACK1* の結合を介して、*BRCA1* の中心体局在を制御し、中心体の複製を制御することが明らかになり、その異常が特に乳がんの発症に関与する可能性が示されました。今回の研究成果は、中心体の機能を調節することが遺伝性乳がんに加えて、一般の乳がんの発症を抑える可能性があることが示し、さらには新しいがんの治療法開発にも貢献することが期待されます。

【解説図】

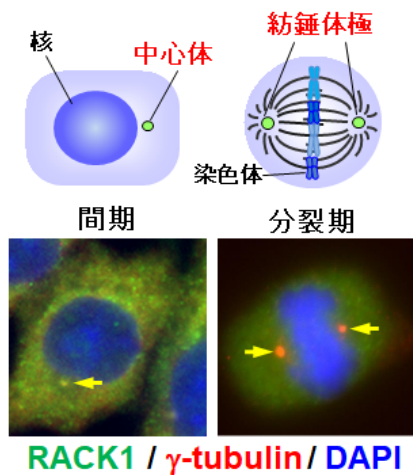
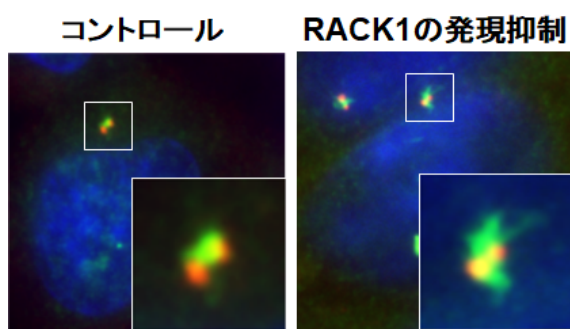


図1



BRCA1 /  $\gamma$ -tubulin / DAPI

図2

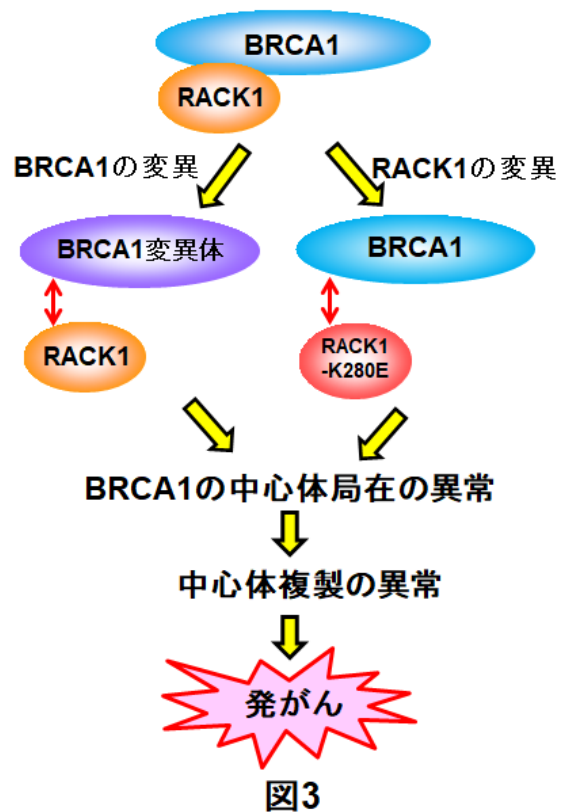


図3

図1. RACK1は細胞内の中心体や紡錘体極に局在する。

図2. RACK1の発現抑制により、BRCA1の中心体局在が異常になる。

図3. RACK1とBRCA1のそれぞれ、がん由来、遺伝性乳がん由来の遺伝子変異により、RACKとBRCA1の結合が減弱し、BRCA1の中心体局在が異常になり、中心体複製が障害され、中心体の数が異常になり、異常な細胞分裂が引き起こされ、がんの原因になると考えられる。

【用語説明】

中心体： 核の近くの細胞質に存在し、細胞の分裂期には紡錘体極になる。

紡錘体極： 細胞分裂の際に、染色体を娘細胞に均等に分配する機能をもつ。

**【発表論文】**

掲載誌： Oncogene誌

DOI: 10.1038/s41388-018-0647-8

題目： RACK1 regulates centriole duplication by controlling localization of BRCA1 to the centrosome in mammary tissue-derived cells.

著者： Yoshino Y, Qi H, Kanazawa R, Sugamata M, Suzuki K, Kobayashi A, Shindo K, Matsuzawa A, Shibata S, Endo S, Miyanishi Y, Shimaoka T, Ishioka C, Kanno S, Yasui A, and Chiba N.

**【問い合わせ先】**

東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野  
教授 千葉 奈津子 (ちば なつこ)

電話 022-717-8477

E-mail: natsuko.chiba.c7@tohoku.ac.jp