OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヒト細胞遺伝子改変法によるBRCA1ヘテロ欠失の分子病態解析 ： 抗癌剤への反応性について
Author(s)	小西, 裕之
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 39-40
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18653
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

ヒト細胞遺伝子改変法による *BRCA1* ヘテロ欠失の分子病態解析
－抗癌剤への反応性について－

小　西　裕　之*

癌抑制遺伝子が突然変異などの異常によって機能を失った場合，細胞は癌化傾向を示します。細胞はほとんどの遺伝子を２本ずつ持っているので（これを２本のアレルと呼びます），癌抑制遺伝子が完全に不活化するためには，両方の癌抑制遺伝子アレルにそれぞれ１回ずつ偶発的な異常が発生する必要があります。しかし中には，身体中のすべての細胞において，生まれつき癌抑制遺伝子の１本のアレルに変異を持っている人々もいます。これらの人々の場合，細胞が癌化傾向を示すために必要とする癌抑制遺伝子の偶発的な異常は１回だけということになります。したがって，癌が発生するまでの障壁が低く，生涯の間に癌に罹患する確率が他の人々よりも高くなります。このような癌抑制遺伝子を癌感受性遺伝子と呼び，その変異を持つ人々を変異キャリアと呼びます。

癌抑制遺伝子の変異を身体中のすべての細胞に持つということは，生殖細胞にも同じ変異を持ち，それを子孫に伝播しうることを意味します。このような変異を受け継ぐ家系を癌家系と呼び，その家系から頻発する癌を遺伝性癌といいます。これまでに発見された癌抑制遺伝子のほとんどが，実は遺伝性癌の原因となる癌感受性遺伝子でもあります。

BRCA1 遺伝子は有名な癌感受性遺伝子のひとつです。この遺伝子の変異は遺伝性乳癌の約30% に見られ，同疾患の最大原因になっています。また，*BRCA1* の一方のアレルに変異（ヘテロ変異）を持つ女性（*BRCA1* 女性キャリア）は，比較的若いときから乳癌や卵巣癌に罹患し，その約 80% が生涯の間に乳癌に罹患するとされています。*BRCA1* 女性キャリアは健常者とまったく同じように誕生し成長するため，*BRCA1* はヘテロ変異の状態では何ら細胞機能の異常を誘導しないと考えられてきました。実際，乳癌や卵巣癌に罹患するまでは，*BRCA1* 女性キャリアの身体の機能に何ら異常が出るわけではありません。さらに，*BRCA1* 女性キャリアの癌組織検体を調べると，遺伝性癌の典型的なパターン通り，ほとんどの検体で正常な方の *BRCA1* 遺伝子アレルが癌化の過程で細胞から失われていました。したがって，*BRCA1* は両方のアレルが変異や欠失などで不活化されて初めて癌化を誘導するものであり，*BRCA1* 女性キャリアの癌になる前の乳腺細胞は，正常な *BRCA1* 遺伝子を一本持つため健常者の乳腺細胞と何ら違いはないと考えられてきました。

しかし一方で，乳癌発生のごく初期段階に *BRCA1* ヘテロ変異が関与することを示唆する知見も報告されています。たとえば，*BRCA1* キャリア由来のリンパ球などに放射線を照射

すると，正常細胞に比べて有意に高頻度の染色体断裂像や細胞死が見られます。これは，*BRCA1* ヘテロ変異細胞が正常細胞と異なる生物学的特性を持つことを示唆します。また，*BRCA1* によって発現が制御されるプロゲステロン・レセプターが *BRCA1* 女性キャリアの正常乳腺組織で発現異常を起こしているという報告があり，これも *BRCA1* ヘテロ変異細胞と正常細胞の違いを表すと考えられます。しかし，*BRCA1* 女性キャリアの *BRCA1* ヘテロ変異が（正常な方の *BRCA1* アレルが失われる前から）乳癌の発生に直接関与するという明確な証拠は今までありませんでした。

そこで，本研究ではヒト正常乳腺上皮に由来する培養細胞株を利用し，主に試験管内の実験系で *BRCA1* ヘテロ変異が遺伝性乳癌発生に果たす役割の解明を目指しました。まず，ヒト培養細胞株の遺伝子を試験管内で改変する方法を用いて，ヒト乳腺上皮細胞株が持つ 2 本の正常 *BRCA1* アレルのうち 1 本に変異を挿入し，*BRCA1* ヘテロ変異細胞を作成しました。次に，この細胞の持つ性質を，元の正常 *BRCA1* アレルを 2 本持つ細胞と様々な実験で比較しました。その結果，*BRCA1* ヘテロ変異細胞が実は癌細胞に似たいくつかの性質を持つことが明らかになりました。具体的には，*BRCA1* ヘテロ変異細胞では遺伝子障害を修復する能力が低下しており，放射線や薬剤への曝露によって強い感受性やゲノム不安定性が認められました。さらに，遺伝性乳癌の患者さんから手術で切除した非癌乳腺組織の解析でも，ゲノム全般に本数の異常が健常者に比べて有意に多いことがわかりました。このことは，*BRCA1* 女性キャリアの乳腺細胞すべてに癌の「きざし」があり，*BRCA1* ヘテロ変異が癌の発生に向けて基礎的な素地形成を行うことを意味しています。この研究成果は，今後 *BRCA1* キャリアから遺伝性乳癌が発生する仕組みの解明を目指すにあたり重要な示唆を与え，今後の遺伝性乳癌の治療法の選択や新しい治療薬の開発に役立つ可能性があるものと考えております。

最後になりましたが，大阪癌研究会より学術研究助成金を賜りましたことを深く感謝いたしますとともに，貴財団の今後一層のご発展を祈念いたします。

＊愛知医科大学医学部生化学講座
平成 22 年度一般学術研究助成金交付者