



Title	新規乳癌関連分子の細胞分裂制御能の解析による発癌機構の解明と治療法の開発
Author(s)	千葉, 奈津子
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 48-49
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20068
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

新規乳癌関連分子の細胞分裂制御能の解析による 発癌機構の解明と治療法の開発

千葉奈津子*

乳癌の患者数および死亡数は年々増加傾向にあります。家族性乳癌原因遺伝子 *BRCA1* は、その生殖細胞系列変異により乳癌、卵巣癌を引き起こす癌抑制遺伝子です。一方、散発性癌では *BRCA1* 遺伝子変異をほとんど認めませんが、散発性乳癌の 30～40%、卵巣癌のほとんどで *BRCA1* の発現量が減少しており、*BRCA1* が家族性腫瘍だけでなく、散発性癌の発症にも関与することが示唆されています。

BRCA1 は *BARD1* と結合し、DNA 修復、中心体制御、細胞周期チェックポイント、転写制御など、細胞内のさまざまな機構に関与することが知られています。*BRCA1* の腫瘍由来の点突然変異により、*BARD1* との結合能とそのユビキチン化能が阻害されることから、*BARD1* は *BRCA1* の癌抑制機能を制御すると考えられます。

BRCA1 と *BARD1* はともに C 末端に BRCT ドメインを持ち、BRCT ドメインは細胞周期チェックポイントや DNA 修復に関するタンパク質に存在し、リン酸化タンパク質と結合するとされています。*BRCA1* の BRCT ドメインの結合分子は既にいくつか同定されていますが、*BARD1* の BRCT ドメインに結合する分子についてはほとんど報告がありません。そこで、私達は *BRCA1* と *BARD1* の新たな機能を発見し、*BRCA1* の癌抑制能について解析するため、*BARD1* の BRCT ドメインと結合する分子をプロテオミクス解析で探索し、*BARD1* に結合する新規分子 *BARD1*-Interacting Protein(*BIP*) を同定しました。

免疫染色により *BIP* の細胞内局在について解析したところ、*BIP* は間期で中心体に局在し、

分裂期にはその C 末端に依存性に紡錘体極と細胞質分裂におけるミッドボディーに局在しました。*BRCA1* は中心体、紡錘体極には局在しますが、ミッドボディーには局在しません。一方 *BARD1* は、中心体や紡錘体極では全長の *BARD1* が局在し、ミッドボディーでは N 末端を欠き *BRCA1* に結合できないアイソフォームである *BARD1β* が局在し、第 2 の家族性乳癌原因遺伝子産物 *BRCA2* や分裂期キナーゼである Aurora B と複合体を形成し、細胞質分裂に関与することが既に報告されています。よって、*BIP* は、中心体、紡錘体極では、*BRCA1*、全長の *BARD1* とともに、ミッドボディーでは、*BARD1β*、*BRCA2*、Aurora B と複合体を形成している可能性が示唆されました。

BIP と *BARD1* の精製タンパク質を作製し結合実験を行ったところ、*BIP* と *BARD1* が両者ともその C 末端で直接結合し、*BRCA1* の C 末端や *BRCA2* とも相互作用しました。また、*BIP* は生化学的に精製した中心体画分に全長の *BARD1* とともに存在することも明らかになりました。

BIP の機能を解析するため、細胞に siRNA を一過性に導入し、*BIP* を発現抑制してその影響を検討したところ、細胞あたりの中心体数の増加と多核細胞数も増加が認められました。さらに、siRNA を安定発現する細胞株を樹立し、タイムラプス観察で細胞分裂の状態を観察したところ、細胞質分裂が著しく障害されていました。また、紡錘体極で働く分裂期キナーゼである Aurora A が *BRCA1* をリン酸化することが明らかになっているため、*BIP* と Aurora A との相互作用について検討したところ、*BIP* と

Aurora A の相互作用も明らかになりました。

興味深いことに、乳癌細胞株で *BIP* の homozygous な点突然変異が報告されており、*BIP* は癌抑制遺伝子、あるいは家族性乳癌原因遺伝子の候補である可能性も示唆されます。この点突然変異体の発現ベクターを作製し、現在その機能を野生型と比較しています。また、プロテオミクス解析により *BIP* に相互作用する分子として *RACK1* を同定しました。*RACK1* は乳癌の臨床検体で、その発現量が多いほど、患者の生存率が低いことが既に報告されており、乳癌との関連が明らかです。*BRCA1* の発現量により抗癌剤感受性が異なることも報告さ

れており、*BIP* や *RACK1* の発現量によっても、抗癌剤感受性などが異なってくる可能性があります。今後、さらにこれらの研究を継続し、癌治療のためのバイオマーカーや標的分子となり得るかどうかをさらに探索していきたいと考えています。

最後になりましたが、本研究の実施にあたり、貴重な研究助成を賜りました大阪癌研究会に深く感謝申し上げます。貴研究会のますますのご発展を心よりお祈り申し上げます。

* 東北大学加齢医学研究所
平成 22 年度一般学術研究助成金交付者