



Title	家族性乳がん原因遺伝子BRCA1のパートナー BRIPI/FANCI遺伝子欠損細胞の解析から見えてきたこと
Author(s)	北尾, 洋之
Citation	癌と人. 2008, 35, p. 47-48
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23539
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

家族性乳がん原因遺伝子 BRCA1 のパートナー BRIP1/FANCD1 遺伝子欠損細胞の解析から見えてきたこと

北尾 洋之*

がん発生・進行の過程でゲノム上に変異が蓄積することが知られています。細胞はゲノム上に変異が入るのを防いだり、入った変異を修正したりして、ゲノム恒常性を維持しています。そのような恒常性維持機構が破綻することにより変異が蓄積しやすい状態になります。この状態をゲノムが不安定になると呼び、現在知られている高発がん性疾患の中には、ゲノム不安定性が原因になっているものがいくつか知られています。

ファンconi貧血 (Fanconi Anemia, FA) は骨格奇形や骨髄不全を特徴とする遺伝性疾患で、高発がん性であり、ゲノム不安定性症候群と考えられています。FA は現在 13 の相補群が知ら

れており、その全ての原因遺伝子が同定されています。FA 変異細胞は共通して DNA 架橋剤に対して高感受性を示し、特徴的な染色体異常を示すことから、FA 因子群は、特に DNA クロスリンク傷害に対する修復を協調して行っていると予想されていました。実際、13 あるうちの 8 個の因子群は核内に巨大複合体 (FA コア複合体) を形成しており、FANCD2 および FANCD1 をモノユビキチン化していること、さらにこのモノユビキチン化が DNA クロスリンク修復に必須であることが明らかになっており、なぜ FA 因子群がその欠損によって類似の表現型を示すのかという疑問に対し明確な答えが示されています。この FA コア複合体から

FANCD2, FANCI のモノユビキチン化に至る経路は一般に FA 経路と呼ばれています。しかしながら、現在のところモノユビキチン化された FANCD2, FANCI の具体的な細胞内での機能が不明で、なぜ FA 経路の破綻が DNA クロスリンク修復の異常につながるのかはまだ分かっていません。

FANCI は 2005 年に同定されたファンconi 貧血原因遺伝子です。驚いたことに FANCI は 2001 年に家族性乳がん原因遺伝子 BRCA1 に会合する DNA ヘリカーゼとして同定されていた BACH1 (BRIP1=BRCA1-interacting protein と呼ばれる) と同一でした。FANCI 変異細胞において FANCD2 のモノユビキチン化は正常であることから FANCI は FA 経路と独立かその下流で機能する因子と考えられていますが、その分子機序についてはまだ明らかになっていません。

私は、家族性乳がんやファンconi 貧血の発症を抑えるために、FANCI が重要な役割を果たしているのではないかと考え、FANCI の細胞内での働きに興味を持ちました。そこで、ニワトリ B 細胞株 DT40 を用いて、FANCI 破壊株を作製し、その表現型の解析を始めました。FANCI 破壊株は他の FA 遺伝子破壊株と同程度の非常に高いシスプラチン感受性を示しましたが、いままでの報告通り FANCD2 のモノユビキチン化は正常に起こりました。DT40 は B 細胞株で細胞膜表面に抗体分子 IgM を発現しています。私は、FANCI 破壊株を継続的に培養を 3-4 週間続けると、野生株に比べて数倍から十数倍の頻度で細胞膜表面に発現している IgM を消失することを見つけました。FANCI 破壊株、FANCD2 破壊株ではむしろ IgM 消失の頻度が下がるということが報告されていたので、何が起きているのかを調べるために、さらに解析を続けました。すると驚いたことに、この IgM の消失は抗体遺伝子 H 鎖の VDJ 組換えが完了して転写されている活性アレルの染色体からの欠失 (deletion) が原因であることが

判明しました。サザンブロットイングやリアルタイム PCR, さらにニワトリ全ゲノム CGH アレイを用いた解析により、この欠失は抗体遺伝子 H 鎖の少なくとも数十 kb にわたる比較的大きな範囲にわたっていましたが、この領域周辺に限局して起きていることを突き止めることができました。さらに遺伝学的な解析により、この現象は AID 遺伝子や相同組換え遺伝子に依存することがわかりましたので、おそらく DT40 のニワトリ抗体遺伝子領域で恒常的に起きている遺伝子変換反応が破綻した結果、欠失が起これるのであろうと考えています。しかし興味深いことに同じ遺伝子変換反応が起きている抗体遺伝子軽 (λ) 鎖ではこのような欠失は見られません。

FANCI 遺伝子は線虫までその機能的なホモログが見つかっていて、線虫の FANCI ホモログは DOG-1 と呼ばれています。DOG とは Deletion Of Guanine-rich sequence の略である。線虫 DOG-1 変異体では発生段階で体の様々な部位に奇形が現れる vab (Variable Abnormality の略) という表現型を示しますが、その原因が染色体上で Guanine (G) が連続して並んだ場所で特異的に欠失が生じることであることが報告されています。ニワトリの抗体遺伝子 H 鎖は、非常に G/C rich であることが知られていて、今回筆者が見いだした現象もこの配列上の特徴と関連があるのではないかと考え、現在も解析を進めています。またヒトがん検体などでも FANCI 機能不全により引き起こされるゲノム異常があるのではないかと考えており、今後臨床検体を用いた解析への発展も模索していきたいと考えています。

本研究を遂行するにあたって、大阪癌研究会から助成いただきました研究費を使わせていただきました。厚く御礼申し上げます。

* 京都大学放射線生物研究センター 晩発効果部門
平成 18 年度一般学術研究助成金交付者