OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	家族性乳がん原因遺伝子BRCAIのパートナーBRIPI/FANCJ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 BRCAI のパートナー BRIPI/FANCJ 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。

ファンコニ貧血（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 FANCI 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。

FANCJは2005年に同定されたファンコニ貧血原因遺伝子です。驚いたことにFANCJは2001年に家族性乳がん原因遺伝子BRCAIに会合するDNAヘリカーゼとして同定されていたBACHI（BRIPI=BRCAI-interacing proteinとも呼ばれる）と同一でした。FANCJ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FANCJ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コニ貧血の発症を抑えるために，FANCJが重要な役割を果たしているのではないかと考え，FANCJ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，FANCJ破壊株を作製し，その表現型の解析を始めました。FANCJ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，FANCJ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。FANCC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ましたので，何が起こっ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リ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。サザンブロッティ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こっ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こっている遺伝子変換反応が破綻した結果，欠失が起こ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こっ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。

FANCJ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FANCJ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FANCJ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も考えており，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