

| | |
|--------------|--|
| Title | Frequency of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Japanese Breast Cancer Families |
| Author(s) | 池田, 宜子 |
| Citation | |
| Issue Date | |
| Text Version | none |
| URL | http://hdl.handle.net/11094/42654 |
| DOI | |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

| | |
|------------|--|
| 氏名 | 池田宜子 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 第16114号 |
| 学位授与年月日 | 平成13年3月23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻 |
| 学位論文名 | FREQUENCY OF BRCA 1 AND BRCA 2 GERMLINE MUTATIONS IN JAPANESE BREAST CANCER FAMILIES (日本人家族性乳癌における BRCA 1 および BRCA 2 の遺伝子変異の頻度) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 野口眞三郎 (副査) 教授 門田 守人 教授 青笹 克之 |

論文内容の要旨

【目的】

全乳癌の5～10%は家族性乳癌であり、その多くは、遺伝的要因が主因と考えられる遺伝性乳癌である。近年遺伝性乳癌の原因遺伝子である BRCA 1、BRCA 2 がクローニングされ、家族性乳癌の遺伝子診断が可能となった。日本人と白人では乳癌の罹患率や生物学的特徴が異なるので日本での遺伝子診断を実用化するためには日本人の遺伝性乳癌の特徴を明らかにする必要がある。そこで、本邦における家族性乳癌を調査・集積し、BRCA 1、BRCA 2 の変異の頻度および変異保因者に発生した乳癌の臨床病理学的特徴について検討した。

【方法】

発端者(乳癌患者)の第一度近親者に乳癌患者が1人以上存在する乳癌家系101家系と、第一度近親者に卵巣癌患者が1人以上存在する乳癌・卵巣癌家系12家系を対象とした。各家系の発端者より採血し、BRCA 1、BRCA 2 の解析を行った。変異の解析は、まず PTT (protein truncation test) で行い、変異の認められなかった症例に対してはさらに SSCP (single-strand conformation polymorphism) にて解析した。複数の家系にくり返し認められた変異に関しては、ハプロタイプアナリシスを行い、founder mutation (共通の祖先を有する変異)であるかどうかを検討した。さらに遺伝子変異の検出された症例については、臨床病理学的解析を併せて行った。

【結果】

BRCA 1 の変異が15家系 (nonsense 8 家系、frameshift 7 家系)、BRCA 2 の変異が21家系 (nonsense 8 家系、frameshift 12家系、splice site mutation 1 家系) に同定された。家族歴と遺伝子変異の頻度との関係を検討したところ、第一度近親者に卵巣癌患者のいる乳癌・卵巣癌家系では高率 (58.3%) に BRCA 1 の変異が認められた。また乳癌家系に於いては、40才未満の若年発症例を含む家系 (38%)、両側性乳癌症例を含む家系 (40%) および乳癌患者が3人以上存在する家系 (36%) で、BRCA 1 または BRCA 2 の変異が高率に検出された。BRCA 1 の codon 63 nonsense mutation および BRCA 2 の codon 1858 frameshift mutation はそれぞれ4家系、7家系に認められた。ハプロタイプアナリシスの結果、これらの変異は共通の祖先を持つ日本人特有の変異であることが判明した。

BRCA 1 乳癌、BRCA 2 乳癌とも散発性乳癌よりも若年発症で両側性乳癌の頻度が高かった。また、BRCA 1 乳癌は、①組織学的異型度が高く、②エストロゲン受容体陽性率が低く、③ p 53 の変異率が高い、という特徴を示したのに対して、BRCA 2 にはこれといった病理学的特徴を見いだせなかった。

BRCA 1 に変異を有する女性が70才までに乳癌および卵巣癌に罹患する確率はそれぞれ78%、40%であり、BRCA 2 に変異を有する女性が70才までに乳癌に罹患する確率は80%であった。

【総括】

BRCA 1 およびBRCA 2 の変異の頻度は、欧米の報告とほぼ同等であり、かつ変異保因者における生涯乳癌累積罹患率についても欧米人との間に差は認められなかった。臨床病理学的検討の結果、BRCA 1 乳癌は悪性度の高い癌であることが判明した。また、海外では報告されていない mutation がいくつか検出され、日本人に特有の founder mutation が存在することも明らかになった。

論文審査の結果の要旨

全乳癌の5～10%は家族性乳癌であり、その多くは、遺伝的要因が主因と考えられる遺伝性乳癌である。近年、遺伝性乳癌の原因遺伝子である BRCA 1、BRCA 2 がクローニングされ、家族性乳癌の遺伝子診断が可能となった。日本人と白人では乳癌の罹患率や生物学的特徴が異なるので日本での遺伝子診断を実用化するためには日本人の遺伝性乳癌の特徴を明らかにする必要がある。本研究の目的は、日本における家族性乳癌を調査・集積し、BRCA 1、BRCA 2 の特異の頻度および変異保因者に発生した乳癌の臨床病理学的特徴を明らかにすることである。

本申請者は家族性乳癌113 家系を対象に BRCA 1 と BRCA 2 の変異を解析した結果、BRCA 1 と BRCA 2 の変異がそれぞれ13.3%、18.6%に同定されること、また、変異保因者における生涯乳癌累積罹患率が BRCA 1、BRCA 2 変異保因者でそれぞれ78%、80%であることを明らかにした。これらの結果は欧米の報告とほぼ同等であった。更に、本申請者は詳細な臨床病理学的検討の結果、BRCA 1 乳癌は悪性度の高い癌であることを明らかにした。また、日本人に特有の founder mutation (BRCA 1 -307 T to A、BRCA 2 -5802 del AATT) が存在することも明らかにした。

以上の結果は、将来日本において遺伝性乳癌の遺伝子診断を実用化する上で基礎となる重要なデータであり、本研究は、学位の授与に値すると考えられる。