The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Frequency of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Japanese Breast Cancer Families
Author(s)	池田, 宜子
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42654
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【107】

氏　　名	池田宜子（いけだ のりこ）
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1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、③p 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。