

京都大学	博士 (医学)	氏 名	稲垣 (川田) 有希子
論文題目	Genetic and clinical landscape of breast cancers with germline <i>BRCA1/2</i> variants (生殖細胞系列に <i>BRCA1/2</i> の病的遺伝子変異を有する乳癌の遺伝学的・臨床学的特徴)		
(論文内容の要旨)			
<p>1. 背景 乳癌は女性で最も罹患率の高い癌で、そのうち一部は生殖細胞変異が原因となって発症する遺伝性乳癌であることがわかっている。この遺伝性乳癌は欧米では全乳癌の約 10%と報告があり、中国では約 9%と報告されている。本邦では 5.7%との報告があるが、日本人を対象とした研究は少なく、また生殖細胞系列に遺伝子異常を持つ症例に発症した腫瘍がどのような遺伝学的、臨床的特徴を持っているかについては十分に明らかになっていない。</p> <p>2. 研究手法・結果 京都大学医学部附属病院乳腺外科と 17 の関連施設から成るバイオバンクに登録された乳癌症例のうち適格基準を満たした 1,995 症例の DNA を用いて、遺伝性乳癌の原因となり得ることが明らかになっている 11 遺伝子についてのターゲットシーケンスを行った。1,995 症例のうち 101 例 (5.1%) の症例で生殖細胞系列に病的遺伝子変異が検出され、これは日本人女性を対象とした既報と同等の結果であった。病的遺伝子変異が同定された遺伝子としては <i>BRCA1/2</i> が 77 例 (3.9%、<i>BRCA2</i> 62 例、<i>BRCA1</i> 15 例) と最も多かった。病的遺伝子変異のある症例では有意に発症年齢が若く、<i>BRCA1</i> に遺伝子異常がある症例で有意にトリプルネガティブ乳癌が多かった。また、生殖細胞系列に病的遺伝子変異がある症例の約半分は乳癌・卵巣癌の家族歴を有していなかった。</p> <p>続いて <i>BRCA1/2</i> 変異を持った 30 症例と、対照として、生殖細胞系列に遺伝子変異を持たない 30 症例で発症した乳癌についてターゲットシーケンスを行い、体細胞変異、染色体コピー数異常について解析を行った。<i>BRCA1/2</i> 遺伝子は癌抑制遺伝子であり、生殖細胞における変異に加えて、癌細胞ではそれぞれの遺伝子の正常なコピーにも異常が起こって癌を発症していると考えられるが、<i>BRCA1/2</i> 変異のある 30 例の内、20 例 (67%) では染色体コピー数異常により 2 つの <i>BRCA1/2</i> 遺伝子に異常 (両アレルの不活化) が認められたが、残りの 10 例 (33%) では正常の <i>BRCA1/2</i> 遺伝子が残っていた (片アレルのみの不活化)。</p> <p><i>BRCA1/2</i> 遺伝子の両アレルの不活化があるか、片アレルのみの不活化があるかによってどのような遺伝学的・臨床的特徴があるかを解析するために The Cancer Genome Atlas の生殖細胞系列に <i>BRCA1/2</i> 変異を有する 34 症例を併せて解析を行ったところ、両アレルの不活化がみられる症例ではヘテロ接合性消失 (LOH) というタイプのコピー数異常がより広範囲に認められ、また高頻度に <i>TP53</i> 変異 (<i>BRCA1</i> 変異例)、<i>RBI</i> 遺伝子 (<i>BRCA2</i> 変異例) の変異が認められた。<i>TP53</i> 遺伝子、<i>RBI</i> 遺伝子はそれぞれ <i>BRCA1</i>、<i>BRCA2</i> と同じ 17 番、13 番染色体上に位置しており、染色体異常によりこれらの遺伝子が同時に欠失することで腫瘍化に関わっていると考えられた。また、臨床的特徴を比較すると、両アレルが不活化されている症例では有意に発症年齢が若く、進行癌やトリプルネガティブ乳癌が多い傾向があった。</p> <p>3. 考察 生殖細胞系列に <i>BRCA1/2</i> の病的遺伝子変異がある症例でも両アレルの不活化があるかないかによって遺伝学的・臨床学的特徴が異なることが示された。</p> <p>また、PARP (poly ADP-ribose polymerase) 阻害薬やプラチナ製剤が <i>BRCA1/2</i> の変異を有する乳癌症例の一部に有効であることが報告されているが、今後、両アレルあるいは片アレルの不活化とこれらの薬剤による治療効果との関連などの解明が必要であると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

生殖細胞系列に病的変異を有する遺伝性乳癌の遺伝学的、臨床的特性については未だ不明な点が多い。本研究では、日本人女性原発性乳癌患者 1,995 例を対象に、遺伝性乳癌関連遺伝子 11 遺伝子について血液 DNA のターゲットシーケンスを行った。1,995 症例中 101 例 (5.1%) に生殖細胞系列病的変異が検出され、そのうち *BRCA2* 変異が 62 例、*BRCA1* 変異が 15 例に認められた。*BRCA1/2* 変異をもつ症例では若年発症が多く、*BRCA1* 変異症例ではトリプルネガティブ型乳癌の頻度が高いことが確認された。次に、*BRCA1/2* 病的変異を有する症例の腫瘍のゲノム解析を行った。染色体コピー数異常による *BRCA1/2* 遺伝子の両アレルの不活化が 30 例中 20 例 (67%) に検出され、両アレル不活化腫瘍ではヘテロ接合性消失コピー数異常が広範囲に認められた。また、*BRCA1* 変異と *TP53* 変異、*BRCA2* 変異と *RBI* 変異がしばしば同時に生じていた。両アレル不活化腫瘍例では、片アレルのみの不活化腫瘍例と比べ、発症年齢が有意に若く、これらのゲノム異常は腫瘍化に深く関与すると考えられた。一連の結果は、本邦における遺伝性乳癌の遺伝学的、臨床的特徴の一端を明らかにし、生殖細胞系列に病的変異を有する症例での腫瘍ゲノム解析の重要性を示すものである。

以上の研究は、遺伝性乳癌の解明に貢献し、今後の遺伝性乳癌の診断や治療の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 3 年 1 月 29 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降