

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	森 智 治
論文題目	Lack of impact of the ALDH2 rs671 variant on breast cancer development in Japanese BRCA1/2-mutation carriers （日本人BRCA1/2 変異キャリアにおける乳癌発生にALDH2 rs671 変異は影響を与えない）		
（論文内容の要旨）			
アルデヒド分解酵素 ALDH2 のアルデヒド代謝機能は、Glu504Lys 多型(rs671, A アレル)により消失し、日本人の約 50%がこの多型を有する。アルコール摂取時に顔面紅潮の原因となるアセトアルデヒド(外因性アルデヒド)は高レベルの DNA 損傷をもたらす可能性があり、体内で生じる内因性アルデヒドもゲノム安定性や細胞生存への脅威となることが最近の研究で示唆されている。DNA 修復欠損疾患の一例に、小児難病で遺伝性骨髄不全症候群のファンconi貧血(FA)がある。FA は遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)の原因遺伝子 BRCA1 および BRCA2 を含む FANC 遺伝子 22 個のいずれかの異常に起因する。FA 患者には造血幹細胞減少、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群等が認められ、ALDH2 変異体(A/A 型)を有する場合、より重篤な症状が出現する。一方、BRCA1/2 は RAD51 の調節因子として相同組換えで重要な役割を果たす。HBOC 患者は BRCA1/2 のヘテロ接合型変異を持ち、発癌に際しては野生型 BRCA1/2 のアレル欠失(LOH)を受け相同組換え欠損を持つ腫瘍が生じる。一方、ALDH2 と BRCA1/2 の機能消失により細胞生存が減少すること、BRCA 関連 FA 遺伝子と ALDH2 は白血病細胞増殖維持に必要であること、ALDH2 変異型が BRCA2 タンパクを不安定化するアルデヒドを増加しゲノム不安定性や発癌を促進すること等が報告されている。従って、ALDH2 多型を有する HBOC 患者では ALDH2 活性低下により発癌ないしその後の進展が阻止される可能性や、若くは ALDH2 変異体を有する FA 患者が重篤な表現型になる例と同様、ALDH2 変異体を有する HBOC 患者は早期発症する可能性が考えられる。 そこで日本各地の乳癌診療科(6 施設)より得られた病的BRCA1/2 変異を持つ個人ないし HBOC 患者サンプル 103 例について、各 BRCA 変異、組織病理学的特徴、癌細胞表現型、病期分類等のデータを収集し、ゲノム DNA 分離と Taqman PCR による ALDH2 genotyping を実施した。また、既報の細胞株における相同組換えと ALDH2 の synthetic lethality を検証するため、癌細胞株 HCT116 と MCF7 を ALDH2 阻害剤 disulfiram、RAD51 阻害剤 B02 で処理し細胞増殖測定を行った。 HBOC 患者 103 例中 101 例は乳癌を発症し(うち 3 例は卵巣癌も発症)、BRCA1 (n=42)と BRCA2 (n=61)変異集団の ALDH2 遺伝子型分布は一般的な日本人集団分布から大きく逸脱せず、組織病理学的特徴、癌細胞表現型、病期分類に ALDH2 遺伝子型間で有意差はなかった。ALDH2 遺伝子型に関係なく BRCA1 変異症例で BRCA2 変異症例よりトリプルネガティブ乳癌発生率が高い点は先行研究結果と一致し、今回の患者群は一般的 HBOC 集団の状況を反映することが示唆された。しかし、BRCA1/2 変異両群共に診断時平均年齢は ALDH2 遺伝子型間で有意差はなく、A アレルが乳癌発生に影響すると示唆された先行研究結果とは矛盾するものであった。また今回の実験でも相同組換えと ALDH2 の阻害剤により synthetic lethality が認められた。従って、HBOC 乳癌患者の乳腺上皮からの発癌と増殖進展の過程においては、FA 患者の造血系や培養細胞株に比べて ALDH2 活性を強く要求しないと考えられる。しかし培養細胞では ALDH2 がいかなる内因性アルデヒドを標的としてゲノム保護に関与するのかは未だ不明である。以上の結果から、HBOC 患者の乳癌発生および進行に ALDH2 rs671 変異は著しい影響を及ぼさないと結論づけられた。			

（論文審査の結果の要旨）			
アルデヒド分解酵素遺伝子 <i>ALDH2</i> の一塩基多型 rs671 (G/A) によるアミノ酸置換 (Glu504Lys) は ALDH2 のアルデヒド代謝機能を消失させる。エタノール代謝で生じるアセトアルデヒドや内因性アルデヒドは DNA 損傷をもたらす可能性があり、ゲノム安定性や細胞生存の脅威となる。ファンconi貧血患者において rs671 は重症度と関連することが報告され、また rs671 が乳癌発生に影響することが最近の研究で示唆されている。そこで申請者は、 <i>BRCA1/2</i> に病的変異を持つ遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）における乳癌発生と rs671 との関連を解析した。 国内 6 乳癌診療施設より集めた HBOC 患者 103 例のゲノム DNA を用いて Taqman PCR により rs671 のタイピングを行い、患者の組織病理学的特徴、癌細胞表現型、病期分類、診断時平均年齢等との関連を解析した。その結果、いずれの形質でも rs671 遺伝子型との有意な関連は得られなかった。一方で、ALDH2 阻害剤 disulfiram、RAD51 阻害剤 B02 で処理した癌細胞株 HCT116 と MCF7 で ALDH2 阻害と相同組換え阻害の synthetic lethality が観察された。大規模集団による再現性検証や発癌におけるアルデヒドの機能的役割の解明が今後の課題である。 したがって、以上の研究は、ヒト <i>ALDH2</i> 遺伝子多型ががん種依存的な作用を示すことを示し、 <i>BRCA1/2</i> 変異を有する遺伝性乳癌卵巣癌症候群の発生および進行の分子病理の理解に寄与し、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 5 年 7 月 1 9 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			