

〈7〉 非遺伝性乳癌新規発症機構の解明とそれに基づく早期診断へのアプローチ

桑原 一彦

熊本大学大学院医学薬学研究部感染・免疫学講座免疫学分野

GANPは末梢リンパ組織の胚中心で発現が上昇するRNAプライマーゼ活性を有する核内分子で、DNA組換えを抑制する機能を有することが明らかとなっている。C57BL/6背景GANPヘテロ欠損雌マウスが高率に乳癌を発症することより、GANPの機能異常はDNA修復の制御不全を引き起こし、その結果乳癌が発症する可能性が考えられた。そこで、乳癌の大部分を占める非遺伝性散発性乳癌の臨床検体を用いてGANPの発現異常が実際に認められるかをタンパク質レベル及びmRNAレベルで解析した。その結果、GANPは悪性度の高い乳癌において発現が有意に低下している傾向を認めた。生存曲線においてもGANP発現低下症例は予後が悪いことが判明した。さらにGANPヘテロ欠損マウス由来の乳癌細胞株においてganp mRNAに様々な欠失、挿入を認めたため、6種類のヒト乳癌細胞株のganp遺伝子の全塩基配列を解析したところ、2種類の細胞株でmRNAの欠失を認めた。そこで臨床検体におけるganp mRNAのシーケンス解析を行ったところ、特定の領域に集中してaberrant splicingを認め、hot-spotと考えられた。以上の結果は非遺伝性散発性乳癌において転写レベル、翻訳レベルでGANPに様々な異常が起こっており、GANPヘテロ欠損マウスの結果と考え合わせてGANPは癌抑制遺伝子としての機能を有することが示唆された。乳腺特異的GANP欠損マウスを作成して現在乳癌発症の有無について長期観察を行っている。