

学位論文要約

博士論文題目 胆嚢癌における BAP1 の機能解析と変異解析

.....東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

.....外科病態学講座消化器外科学分野

学籍番号 B 4 MD 5 1 1 5 氏名 廣澤 貴志

BAP1 (BRCA-1 associated protein)は、DNA のクロマチンリモデリング複合体において脱ユビキチン化酵素として働き、遺伝子発現の制御に関与する遺伝子である。BAP1 変異と関連のある悪性腫瘍として、ブドウ膜黒色腫、中皮腫、淡明細胞型腎細胞癌、肝内胆管癌などが近年報告されているが、胆嚢癌における BAP1 変異についての報告は少なく、BAP1 の機能解析や、BAP1 発現と予後を検討した報告は未だない。

本研究では、胆嚢癌細胞株において、siRNA を用いて BAP1 発現を抑制し、細胞機能解析を行った。BAP1 の発現抑制は増殖能には影響を及ぼさなかったが、遊走能と浸潤能を有意に上昇させた。また、薬剤に対する感受性試験を行ったところ、ゲムシタビン、シスプラチン、フルオロウラシル、バルプロ酸ナトリウム、5-アザシチジンにおいて変化は認めなかったが、ユビキチン-プロテアソーム系の抗癌剤のボルテゾミブで感受性の低下を認めた。

東北大学病院肝胆膵外科において 2005 年から 2016 年までに手術を行った胆嚢癌 47 症例の臨床検体に対して、BAP1 の免疫染色を行い、染色状態によって BAP1 高発現群と BAP1 低発現群に分類した。BAP1 高発現群は 25 例、低発現群は 22 例であり、それぞれの臨床的特徴を比較検討したところ、年齢、性別、ステージ分類、R0 切除率に 2 群間で有意な差は認めなかったが、在院死と他病死を除いた 41 例の 5 年生存率は高発現群 74.0%、低発現群 24.0%で、BAP1 低発現群が有意に予後が不良であった($p < 0.01$)。

胆嚢癌手術標本のホルマリン固定パラフィン包埋サンプルから抽出した DNA を用いて BAP1 の全エクソン領域の塩基配列の変異と CpG アイランド領域における DNA のメチル化について検索を行い、免疫染色による BAP1 発現状態との比較を行った。BAP1 遺伝子変異は、BAP1 高発現群で 25 例中 7 例に認めたが、うち 5 例はコードするタンパク質が変化しない同義置換(synonymous substitution)であり、BAP1 発現に影響を与える変異は 2 例であった。一方、BAP1 低発現群では、22 例中 12 例に変異を認め、高発現群と比較して有意に機能喪失(Loss of function)型の遺伝子変異(11 例)が多かった。臨床検体における BAP1 のメチル化を検索したところ、6 例 (BAP1 高発現群 2 例、BAP1 低発現群 4 例) に部分的なメチル化を認めたが、BAP1 発現の程度や予後との相関は認めなかった。

以上より、BAP1 の低発現は遊走能や浸潤能を促進し、胆嚢癌における浸潤、転移に影響を及ぼしていると思われる。胆嚢癌において遺伝子変異が BAP1 発現低下の主な原因の一つであり、BAP1 は癌抑制遺伝子として機能していると考えられた。