

乳腺科学分野ハイライト

No. 1

BRCA1 と乳癌

BRCA1 and breast cancer

東京医科大学乳腺科学分野 :

宮原 かな、石川 孝

Department of Breast Surgery, Tokyo Medical University :

Kana MIYAHARA, Takashi ISHIKAWA

近年の乳癌治療において、DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析により、乳癌は生物学特性の異なる内因性サブタイプ (intrinsic subtype) に分類されることが見いだされ、これに基づく個別化治療の開発が進められている。しかし、マイクロアレイによる遺伝子解析は、再発リスク予測ツールとしては用いられているが、治療法の選択は、エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PgR)、ヒト上皮増殖因子受容体 (HER2)、増殖マーカーである Ki67 による病理学的分類に基づいて行われている。

ホルモン陽性の Luminal 乳癌には内分泌療法、HER2 陽性乳癌には抗 HER2 療法という効果的な分子標的療法の登場により乳癌の治療成績は大きく向上している一方で、乳癌の約 15% を占める、ER、PgR、HER2 いずれも陰性の“トリプルネガティブ乳癌 (triple negative breast cancer : TNBC)”をターゲットとした治療法は確立されていない。そのため、現時点では既存の細胞障害性抗癌剤が唯一効果的な全身療法である。

TNBC は、ER、PgR、HER2 全て陰性といういわゆる除外診断で、1つの集団として分類されているが、遺伝子発現解析では7つに分類される多様性に富む集団であることが報告されている¹⁾。その中で約 60% を占める Basal type は筋上皮あるいは基底細胞に由来すると考えられ、TNBC の中でも予後が悪く、Basal-like 乳癌と言われている²⁾。また Basal-like 乳癌は、BRCA1 遺伝子 (breast cancer susceptibility gene1) 変異による遺伝性乳癌と多くの

特徴が一致している³⁾⁴⁾、BRCA1 機能異常が Basal-like 乳癌の原因の一つと考えられている。

BRCA1 遺伝子は 17 番染色体長腕 (17q21) 上に存在し、BRCA2 遺伝子とともに遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer ; HBOC) の原因となる癌抑制遺伝子の 1 つである。Knudson の癌抑制遺伝子の 2 ヒット仮説に従って BRCA1 遺伝子に胚細胞変異があると、生後にもう 1 つの正常型対立遺伝子のヘテロ接合性の喪失が生じた場合に癌化する。BRCA1 胚細胞変異をもつ女性が 70 歳までに乳癌、卵巣癌になるリスクは、それぞれ 44-88%、18-54% と高い⁵⁾。

BRCA1 の構造は、図 1 のように N 末端に RING ドメイン、C 末端には BRCT ドメインを有しており、遺伝性乳癌における BRCA1 変異の大半が、この RING ドメインと BRCT ドメインに存在することから、この両ドメインが癌抑制の上で重要な働きをすると考えられている⁶⁾⁷⁾。N 末端にある RING ドメインは BARD1 と結合することで E3 ユビキチンリガーゼ (E3) を形成する。BARD1 が BRCA1 のタンパク質安定化や核内移行に必須なことや腫瘍抑制能に必須なことは知られているが⁸⁾、この二量体による E3 活性の役割やその基質に関しては、現在でもはっきりと解明されていない。一方、C 末端にある BRCT ドメインはリン酸化タンパク結合ドメインであり、結合するタンパクとしては、相同組み換え修復 (homologous recombination ; HR) に関わる Abraxas、CtIP や、S 期チェックポイントに関わる BRIP1 などが知られている。

BRCA1 は、DNA 損傷修復、転写制御、チェックポイント、アポトーシス、クロマチンリモデリング、中心体複製など様々な細胞内機能に関与して、DNA の安定化に関わっているが、HR による DNA 二本鎖切断 (double strand break : DSB) 修復機能は最も重要である。HR は S 期および G2 期に存在する機構で、姉妹染色分体を鋳型にして損傷部位を正確に修復するためエラーの生じにくい機構である。

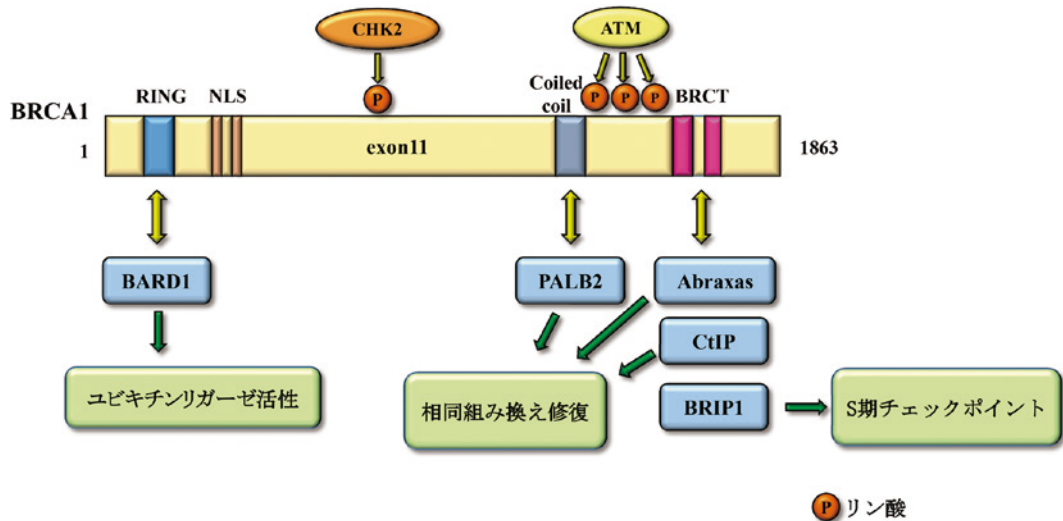


図1 BRCA1 のドメインと結合タンパクおよびその機能

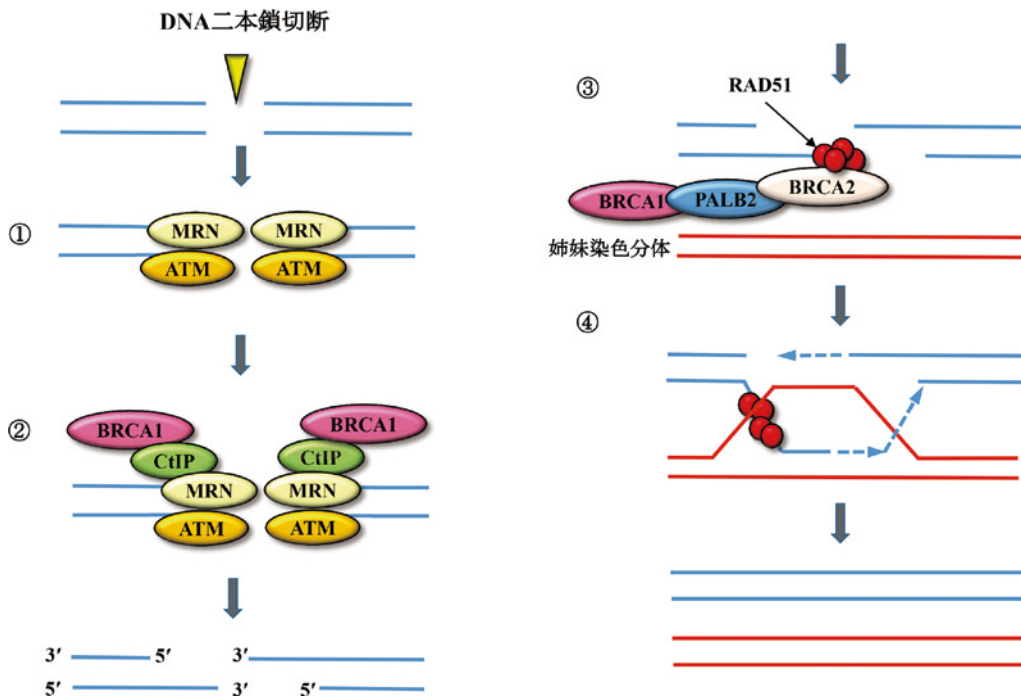


図2 相同組み換え修復のメカニズム

HR の仕組みをごく簡単に述べると、① センサーとして MRE11-RAD50-NBS1 (MRN) 複合体と ATM が DSB による損傷部位にリクルートされる、② BRCA1-CtIP 複合体により 5 末端の削り込みによる一本鎖 DNA を形成する、③ BRCA1-PALB2 により BRCA2/RAD51 複合体がリクルートされる、④ RAD51 により相同な鋳型 DNA を探索し、娘染色分体の二本鎖 DNA にストランド侵入させることで相補の DNA 合成が行われ、二本鎖 DNA が形成される、という機構である⁶⁻⁸⁾ (図2)。このように

BRCA1 遺伝子変異があると、HR 機能の喪失により遺伝子変異が蓄積し、細胞の“がん化”を誘発することは容易に理解できよう。

近年、この HR 機能不全 (HRD: Homologous recombination deficiency) をターゲットにした Poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害剤による合成致死療法が注目されている。PARP は DNA 一本鎖切断修復 (single strand break: SSB) の一つである塩基除去修復 (base excision repair: BER) において重要な役割を果たしている。正常細胞では PARP 阻害剤

によりSSBを阻害すると、HRなどのDSB修復機構によりDNAは修復されるが、BRCA1変異乳癌ではDSB修復機構が不全状態であるため、細胞死に至るというメカニズムである⁸⁾。PARP阻害剤であるオラパリブが、BRCA変異陽性進行性卵巣癌患者に対して、2014年にFDAにより迅速承認され、乳癌に関しては、現在、第3相臨床試験が進行中である。

また、BRCA1変異乳癌にはDNA障害性の化学療法剤が効果的であり、特に白金製剤の有効性が基礎及び臨床研究で報告されている。現在、大規模な臨床試験が行われているが、まだ一定の結果は得られていない。

BRCA1変異は遺伝性乳癌の40%を占めるが、全乳癌人口から考えると約2.5-5%にすぎない⁹⁾。しかし、近年、BRCA1遺伝子に変異がないにもかかわらず、BRCA機能不全に陥っている腫瘍があることがわかってきた。その原因のひとつは、BRCA1遺伝子の発現を調整しているプロモーター領域のDNAメチル化がある。エピジェネティックな遺伝子発現抑制によってBRCA1タンパク質の量が減少して機能不全になると考えられる¹⁰⁾¹¹⁾。このようなHRにおけるBRCA1機能不全状態は総称して“BRCAness (ブラカネス)”と呼ばれており、TNBCの約70%はBRCAnessであると報告されている¹²⁾¹³⁾。

当教室ではMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法を用いてBRCAnessを評価し、薬剤の感受性に関する基礎および臨床研究を行っている。TNBCに対する術前化学療法の臨床試験において、BRCAness乳癌は、non-BRCAness乳癌と比較して、チューブリン作用薬であるタキサン系抗癌剤よりもDNA障害性であるアンスラサイクリン系抗癌剤の効果が有意に高いことを報告した¹⁴⁾。

以上からTNBCをサブタイプに分けて治療することは乳癌の個別化治療を進める上で重要であり、そのためにBRCA1の機能状態を評価することは必須であると考えられる。特にBRCA1の機能の中でHRDの評価は大切であり、現在、いくつかの方法について薬物療法の選択に対する有用性の検討が行われている。今後、当教室でもMLPA法によるBRCAnessに注目して研究を続けていく予定である。

文 献

- 1) Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA : Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* **121** : 2750-2767, 2011
- 2) Perou CM, Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D : Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* **406** : 747-752, 2000
- 3) Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, Trudel M, Akslen LA : Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **95** : 1482-1485, 2003
- 4) Waddell N, Arnold J, Cocciardi S, da Silva L, Marsh A, Riley J, Johnstone CN, Orloff M, Assie G, Eng C, Reid L, Keith P, Yan M, Fox S, Devilee P, Godwin AK, Hogervorst FB, Couch F ; kConFab Investigators, Grimmond S, Flanagan JM, Khanna K, Simpson PT, Lakhani SR, Chenevix-Trench G : Subtypes of familial breast tumours revealed by expression and copy number profiling. *Breast Cancer Res Treat* **123** : 661-677, 2010
- 5) Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF : Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history : a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* **72** : 1117-1130, 2003
- 6) セドキーナ・アンナ、福田貴代、太田智彦 : BRCA1とDNA損傷応答。生化学 **84** : 529-538, 2012
- 7) Roy R, Chun J, Powell SN : BRCA1 and BRCA2 : different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* **12** : 68-78, 2011
- 8) Lord CJ, Ashworth A : BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer* **16** : 110-120, 2016
- 9) Rosen EM : BRCA1 in the DNA damage response and at telomeres. *Front Genet* **4** : 85, 2013
- 10) Turner N, Tutt A, Ashworth A : Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* **4** : 814-819, 2004
- 11) Joosse SA, Brandwijk KI, Mulder L, Wesseling J, Hannemann J, Nederlof PM : Genomic signature of BRCA1 deficiency in sporadic basal-like breast

- tumors. *Genes Chromosomes Cancer* **50** : 71-81, 2011
- 12) Lips EH, Laddach N, Savola SP, Vollebergh MA, Oonk AM, Imholz AL, Wessels LF, Wesseling J, Nederlof PM, Rodenhuis S : Quantitative copy number analysis by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) of BRCA1-associated breast cancer regions identifies BRCAness. *Breast Cancer Res* **13** : R107, 2011
- 13) Jooisse SA, Brandwijk KI, Mulder L, Wesseling J, Hannemann J, Nederlof PM : Genomic signature of BRCA1 deficiency in sporadic basal-like breast tumors. *Genes Chromosomes Cancer* **50** : 71-81, 2011
- 14) Ishikawa T, Narui K, Tanabe M, Kida K, Oba MS, Yamada A, Ichikawa Y, Endo I : BRCAness is beneficial for indicating triple negative breast cancer patients resistant to taxane. *Eur J Surg Oncol* **42** : 999-1001, 2016