

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 孔 颖怡

論 文 題 目

BRCA1 haploinsufficiency promotes chromosomal amplification under Fenton reaction-based carcinogenesis through ferroptosis-resistance

(*BRCA1* がん抑制遺伝子のハプロ不全は、フェントン反応を基盤とする発がん過程において、フェロトーシス抵抗性を獲得することにより染色体増幅を促進する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 榎本 篤
名古屋大学教授

委員 梶山 広明
名古屋大学教授

委員 加藤 昌志
名古屋大学教授

指導教授 豊國 伸哉

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、ヒトの遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) に相当する *Brca1*(L63X/+)ラットモデルを使用する実験を通じて、過剰鉄を介した酸化ストレスによる発がんが促進されることを明らかにした。また、その際、野生型のがんに比べて染色体レベルの増幅が有意に増え、さらに HBOC 患者乳癌で増幅している染色体に対応する領域での増幅を認めた。さらに、その分子機構はミトコンドリア傷害が起こりやすいため鉄が過剰に蓄積して、最終的にフェロトーシス抵抗性を早く獲得していることがわかった。今後、HBOC 患者の乳腺・卵巣などの発がん標的臓器において酸化ストレスを軽減する手立てがわかれば、発がん予防効果が期待され、乳房や卵巣の若年での切除が不要となり、クオリティ・オブ・ライフを改善できる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 多くのマウスの *Brca1* ヘテロ欠損のモデルが作製されたが、期待された表現型は得られていなかった。今回使用している *Brca1*(L63X/+)ラット(Mut)が今岡ら (量子研) により確立され、雌動物に放射線誘発乳癌発がんが促進されることを明らかにした。この雄動物は鉄ニトリロ三酢酸(Fe-NTA)投与による腎臓発がんモデル実験を行い、有意に早く発がんが起こることがわかった。ゲノム解析をすると、Mut ラットでは野生型に相対的に染色体レベルの増幅が増え、HBOC 乳癌で増幅する領域に syntenic なゲノム領域で増幅が見られた。また、変異があってもできた腎癌でも BRCA1 タンパク質の発現は残っており、これはハプロ不全とよばれる表現型のモデルだと示した。
2. HBOC は遺伝的に乳癌や卵巣癌を多発する疾患であり、BRCA がん抑制遺伝子の片側のアレルが変異バリエーションとなっている。過剰鉄は発がんのリスクとなり、乳がんとの関連は以前から示唆されていたが、データが不足している。今回、BRCA1 変異バリエーションに起因する HBOC について鉄発がんの観点から検討を行った。Fe-NTA による腎細胞がん(RCC)ラットモデルは、ヒトと類似している鉄発がんとして確立された。BRCA1-associated protein 1(BAP1)の変異は、ヒトの RCC のリスクとして確立されており、BAP1 と BRCA1 の関連による BRCA1 が鉄発がんを制御する仮説を立てる。
3. Fe-NTA 投与による腎臓発がんを、*Brca1* のハプロ不全が有意に促進することを明らかにした。非投与時でも、Mut では腎近位尿細管のミトコンドリアに形態異常を認め、Fe-NTA 投与の亜急性期にはさらに強いミトコンドリア傷害を認め、鉄沈着 Fe(III) 増加と触媒性 Fe(II)減少を伴っていた。この時には核で 8-OHdG は増えるが、細胞質では HNE 修飾タンパク質が減る状態であり、Mut ではフェロトーシス抵抗性を早期に獲得したと考えられた。BRCA1 は DNA2 本鎖切断修復のみならず、ミトコンドリアの機能維持に重要な役割を果たしており、特に 2 本の BRCA1 アレルが鉄に起因する酸化ストレス下で遺伝子増幅を防いでいることが明らかになった。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	孔 颖 怡
試験担当者	主査 榎本 篤		副査 ₁ 梶山 広明	
	副査 ₂ 加藤 昌志		指導教授 豊國 伸哉	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. <i>Brcal</i> MUTモデルの汎用性とメリットについて2. 腎発がんとフェロトーシスは<i>Brcal</i>による影響する仮説の由来について3. BRCA1による鉄とフェロトーシスを制御のメカニズムについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、生体反応病理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				