

## 第133回 病態生化学セミナー

日時：令和1年7月4日（木曜日）午後4時00分～

場所：医学部図書館3階 視聴覚室

演者1：荻 朋男 先生

名古屋大学 環境医学研究所 発生遺伝分野 教授

演者2：光武 範吏 先生

長崎大学 原爆後障害医療研究所 放射線災害医療学 教授

演題1：RNA polymerase II の単一アミノ酸ユビキチン化修飾の異常により転写共役修復の欠損と早期老化症状が誘発される

Alterations in RNA polymerase II ubiquitination impair transcription-coupled nucleotide excision repair and stimulate premature aging phenotypes in mammal

演者：荻 朋男 先生

名古屋大学 環境医学研究所 発生遺伝分野 教授

転写共役ヌクレオチド除去修復（TC-NER）は、転写領域に存在する DNA 損傷を効率的に除去するメカニズムである。ヒトでは TC-NER が欠損するとコケイン症候群やトリコチオジストロフィーなど、発育発達異常や早期老化などを伴う全身性の重篤な遺伝性疾患を発症する。これは、修復されていない DNA 損傷が RNA polymerase II（RNA pol II $\alpha$ ）の転写と正常な遺伝子発現を阻害していることによると考えられる。TC-NER は、DNA 損傷箇所で停止した RNA pol II $\alpha$  を認識し処理することで開始すると考えられている。この反応には、コケイン症候群原因遺伝子産物の CSA/CSB、紫外線感受性症候群遺伝子産物の UVSSA が関与し、RNA pol II $\alpha$  を除去し、基本転写因子 TFIIH を損傷箇所にリクルートすることで、損傷の除去、DNA 修復合成とギャップの結合、転写の再開が起こると理解されている。これら TC-NER のコンセプトが発表されてから 30 年ほど経つが、TC-NER 開始反応の詳細な分子機構は明らかにされていない。

我々は今回、RNA pol II の最大サブユニットである RPB1 の単一アミノ酸残基のユビキチン化修飾が TC-NER の制御と老化抑制に重要であることを示す。RPB1 のユビキチン化修飾変異体は TC-NER 活性が減弱し UV 感受性を示す。DNA 損傷処理により RPB1 はユビキチン化され、TFIIH のリクルートが促進される。遺伝子改変マウスを用いた実験でこれらの反応を阻害すると、DNA 損傷量が増加した DNA 修復欠損マウスとの二重変異で発育異常や老化症状などコケイン症候群と類似の表現系を示した。本発表では、これら TC-NER 開始反応の分子機構とマウス病態の詳細を報告する。【荻 朋男】

## 演題 2 : 甲状腺乳頭癌の悪性度・予後と関連する遺伝子異常

Genetic alterations associated with malignancy and prognosis of papillary thyroid carcinomas

演者 : 光武 範吏 先生

長崎大学 原爆後障害医療研究所 放射線災害医療学 教授

近年、甲状腺癌の罹患数は世界的に増加している。増加しているのは乳頭癌 (PTC) と呼ばれる組織型で、我が国では9割を占める。PTCに対する治療の第一選択は手術療法であり、その多くは予後良好であるが、約1割の症例は再発を起し、さらに治療抵抗性を獲得し難治化するものもある。

*BRAFV600E* は PTC で最も頻度の高い変異であり、欧米を中心にこの変異と PTC の悪性度・予後との相関を示唆する研究結果が数多く報告されている。しかし、本邦ではこの変異の頻度は非常に高く、我々のデータでも悪性度との相関は否定であり、人種差が大きい可能性がある。

最近、甲状腺癌を含む様々な癌において、*TERT* 遺伝子のプロモーター領域における変異が発見され、二ヶ所のホットスポット (G228T、G250T) が悪性度・予後と相関することが報告されてきている。米国からの報告によると、*BRAFV600E* と *TERT* プロモーター変異 G228T の両方を同時に持つ PTC は予後不良であることが示唆されているが、上述したように本邦における *BRAF* 変異率は非常に高いなど遺伝子変異のプロファイルが欧米とは異なっている可能性が高く、我々は日本人症例を用いて検討を行った。

日本人 PTC 症例を解析した結果、*BRAFV600E* 変異は 83%、*TERT* プロモーター変異 (G228T or G250T) は 10% に検出され、*TERT* プロモーター変異の頻度は欧米の症例とほぼ同じであった。両変異を持つことは、年齢、腫瘍径、甲状腺外浸潤、遠隔転移等の high risk な臨床病理学的特性と有意な相関が認められ、再発率も両変異を持つ PTC で有意に上昇していた。またさらに、これまで PTC の予後と相関されるとされてきた Ki-67 labeling index とこれら遺伝子変異を組み合わせ、症例を低・中・高リスク群に分類したところ、それぞれの再発率は 1.9%、18.2%、44.4% と有意な違いを示すことが分かり、より精度の高い悪性度・予後予測が可能であることが示唆された。

また、*TERT* プロモーター変異によって *TERT* mRNA 発現が亢進することは分かっていたが、*TERT* プロモーター変異の無い症例でも 40% 程度に *TERT* mRNA の発現を認めた。*TERT* mRNA 発現と臨床病理学的指標との関連を解析したところ、変異陰性/mRNA 発現陽性群は変異陰性/mRNA 発現陰性群と比較して無病生存期間が有意に短いことが分かった。*TERT* プロモーター変異陰性 PTC においても、*TERT* mRNA 発現と予後との間には相関があることが示唆され、*TERT* mRNA 発現も PTC の新たな分子マーカーとして有用である可能性が示された。【光武 範吏】

連絡先 :

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp

博士課程選択必修科目: 基礎医科学(D3)、

博士課程選択科目: 細胞生物学I(D6)、老化I(D19)、臨床腫瘍学総論(D2)、理工医学のための生物材料学(D103)

医科学専攻(修士課程)選択科目:

腫瘍の発生・増殖とその制御 (M23)、理工医学のための生物材料学の基礎 (M33)を履修している学生は、できる限りこのセミナーに出席してください。