

平成 26 年 4 月 18 日

## MAP 大腸がん原因遺伝子の日本人における病原性型候補を発見

### <概要>

新村和也・浜松医科大学・腫瘍病理学講座・准教授らは、九州大学、京都大学、国立がん研究センターと共同で、遺伝性大腸がん [MAP (MUTYH 関連ポリポーシス) で発症する大腸がん] の原因遺伝子の一つであり、酸化ストレスによって生じる損傷塩基の修復に関わる MUTYH の日本人における病原性型候補を発見しました。酸化ストレス分野の専門誌に公表されたとともに、4月下旬の日本病理学会総会にて口演発表されます。

### <背景>

酸化的損傷塩基 8-ヒドロキシグアニン (DNA 中のグアニン塩基が酸化ストレスを受けて変異を誘導しやすい形に変化したもの) の修復に関わる MUTYH は、大腸・直腸にポリープ (主に腺腫と呼ばれる良性腫瘍) を多発したりがん (上皮性悪性腫瘍) を発症したりする遺伝性の病気である MUTYH 関連ポリポーシス (MUTYH-associated polyposis: MAP) の原因遺伝子として知られていますが、日本人の MAP に関する報告は極わずかでどのような病原性型 (遺伝子バリエーションのうち病原性を有するもの) が存在するのか未だ良く分かっていません。このため、病院での MAP 診断も困っているというのが現実です。大腸がんの若年発症は、MAP の特徴の一つであり、また、他の 8-ヒドロキシグアニン修復遺伝子 OGG1 の異常による発生の可能性も推測されるので、今回我々は、日本人の若年発症大腸がんへの MUTYH・OGG1 遺伝子異常の関与を検討しました。

### <研究の成果>

九州大学で集められた 685 例の日本人大腸がん患者さんのうち、43 歳以下で大腸がん発症した 34 症例 (全体の 5%) に対し MUTYH・OGG1 遺伝子の塩基配列を調べました。すると、新規 2 種を含む計 16 種の塩基バリエーションが見つかりました。顕著な活性低下を示すバリエーションを 2 有する症例は一例も見られませんでした。MUTYH の p.Arg19\* と p.Arg109Trp のバリエーションは各 1 名に一つ検出され、文献検索をすると非日本人 MAP 疑い症例 1 例ずつで見ついていることから、活性低下バリエーションの候補として考えられました。これらは、MUTYH の主要な型である核型では p.Arg5\*、p.Arg81Trp に対応し、p.Arg5\* は 5 アミノ酸長と過度に短いため活性低下は明らかと考えられ、p.Arg81Trp は DNA 切断分析と発現誘導株を用いた supF 前突然変異分析を行うことにより顕著な活性低下が示されました。これらの結果から、日本人の MAP 病原性型候補が同定された、と考えられました。本成果は、臨床上の日本人 MAP 診断の効率化に大きく貢献できるものと思われま

### <今後の展開>

本情報の周知により日本人の MAP 診断に役立ててもらおうと同時に、今回用いた MUTYH バリエーションの活性評価法で、活性が未評価なバリエーションの判定を進めていくことで、日本人の MAP 診断がより一層効率的に進むよう貢献していきたいと考えています。

### <論文発表の概要>

研究論文名：Impaired 8-hydroxyguanine repair activity of MUTYH variant p.Arg109Trp found in a Japanese patient with early-onset colorectal cancer  
(日本人若年発症大腸がん患者で見つけられた MUTYH 遺伝子バリエーション p.Arg109Trp の低 8-ヒドロキシグアニン修復能)

論文著者名：新村和也、後藤正憲、陶弘、加藤寿美、鈴木利枝、中村悟己、松田知成、銀光、守田真基子、古野純典、梶村春彦（責任著者：新村和也）

公表雑誌：*Oxidative Medicine and Cellular Longevity*  
酸化ストレスの細胞・分子メカニズムに関する専門雑誌です。  
434 の peer-review 誌を発刊する Hindawi Publishing Corporation の雑誌の一つです。

公表日：2014 年 4 月に正式版が *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 誌のホームページに公表されました。  
(本論文のサイト：<http://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/617351/>)  
もうすぐ PubMed 公開されると思いますが、現在はまだされていません。

### <学会発表の概要>

本内容は、「日本人若年発症大腸がん患者で見つけられた低 8-hydroxyguanine 修復・突然変異制御活性を示す MUTYH variant」の演題名で、4 月 24-26 日に広島で開催される第 103 回日本病理学会総会で口演発表されることが決定しています。

プログラム番号：3-H-26

セッション名：一般口演 72 下部消化管 3

発表日時：2014 年 4 月 26 日 15:10-16:20 の時間帯

代表発表者（代表演者）：新村和也

### <研究グループ>

浜松医科大学・腫瘍病理学講座を中心として国内 4 グループの共同研究として発表しています。

新村和也、後藤正憲、陶弘、加藤寿美、鈴木利枝、中村悟己、梶村春彦  
(浜松医科大学・腫瘍病理学講座)

古野純典、銀光、守田真基子 (九州大学・大学院医学研究院・予防医学分野)

松田知成 (京都大学・工学研究科附属 流域圏総合環境質研究センター)

後藤正憲 (国立がん研究センター・発がんシステム研究分野)

### <本件に関するお問い合わせ先>

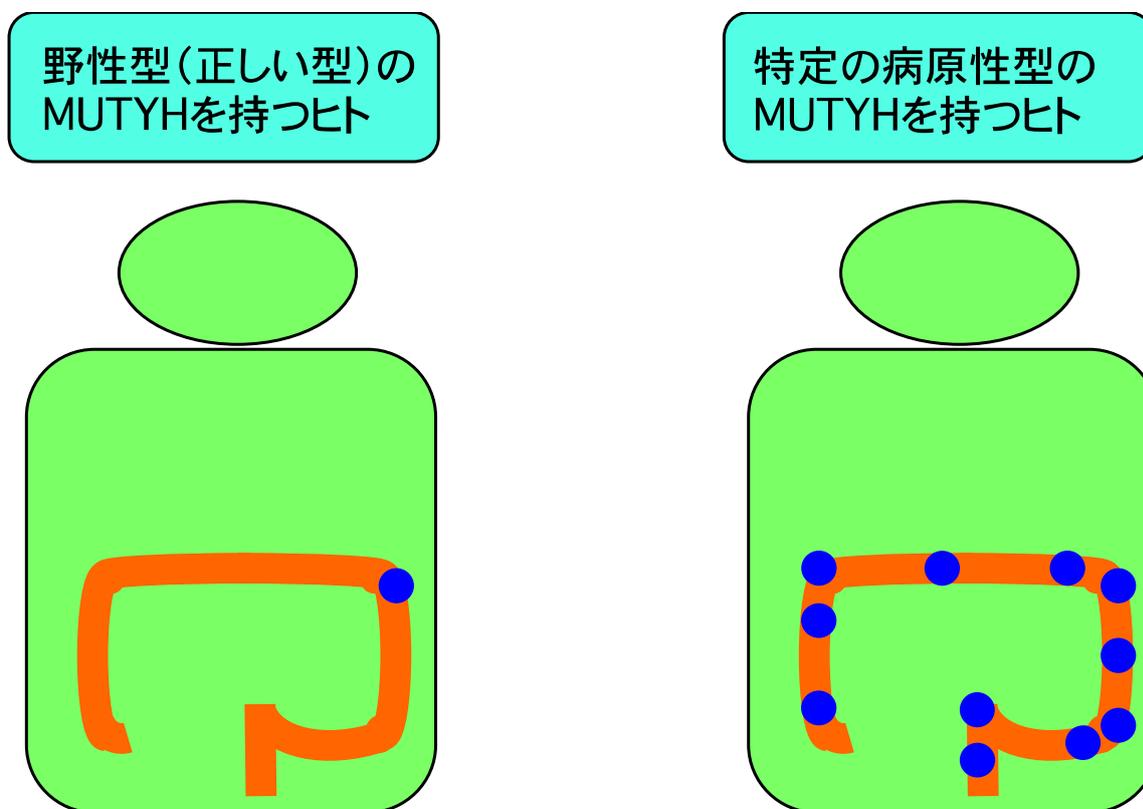
浜松医科大学・腫瘍病理学講座 新村和也 (しんむら かずや) 准教授

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

Tel : 053-435-2220 Fax : 053-435-2225

携帯電話 : 090-7917-5499 e-mail : kzshinmu@hama-med.ac.jp

<参考図>



図：特定の病原性型 MUTYH を持つヒト（右図）は、そうでないヒト（左図）より、大腸・直腸（オレンジ色の線で示しました）に、たくさんのポリープ（腺腫）やがん（両者まとめて青色の丸で示しました）が生じます。  
今回、日本人における MUTYH の病原性型候補を発見しました。