

ヒト APOBEC3GZ2 ドメインの比較構造・機能解析

研究分担者 高折 晃史 (京都大学医学研究科 教授)

研究要旨 我々は昨年度に APOBEC3B がヒトゲノムに変異を導入しうる能力があることを報告したが、APOBEC3B が発癌に寄与しているかどうかは明らかでない。そこで、乳がん患者において APOBEC3B 遺伝子の欠損が見られるかどうかを末梢血から抽出したゲノムを用い、PCR 法により検討した。APOBEC3B 遺伝子ホモ欠損の割合は乳がん患者と健常人に有意な差は見られず、APOBEC3B は乳がん発症の必須因子ではないと考えられる。

A. 研究目的

我々は APOBEC3B がヒトゲノムに変異を導入しうる能力があることを報告したが (Shinohara *et al.* Scientific Reports 2012)、APOBEC3B が発癌に寄与しているかどうかは明らかでない。一方、APOBEC3B 遺伝子を欠損している人が日本にも約 10% 存在することが知られている。そこで、乳がんの発症に APOBEC3B が関与しているかどうかを検討した。

B. 研究方法

乳がんを発症した患者の末梢血よりゲノム DNA を抽出し、PCR 法により APOBEC3B 遺伝子の有無を検討した。対照として、健常人ドナーから抽出したゲノム DNA を用いた。

【倫理面への配慮】

本研究では、ヒトの遺伝子を解析するため、施設の倫理委員会の承認を受けた上で、文書による患者の同意を得て遺伝解析を行った。

C. 研究結果

30 人の乳がん患者のうち、5 人に APOBEC3B のホモ欠損が見られた。この頻度は、健常人ドナーで 36 人のうち 5 人にホモ欠損が見られたのと有意な差はなかった。

D. 考察

我々のデータは APOBEC3B のホモ欠損患者においても乳がんは健常人同様の頻度で発症することを示唆しており、APOBEC3B が乳がん発症の必須因子ではないと考えられる。しかし、悪性リンパ腫など、他の悪性腫瘍の発症に関わっているかなど、さらなる研究が必要である。

E. 結論

乳がん患者検体を用いた検討では、APOBEC3B は乳がんの発症には必須ではないことが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsui, Y., K. Shindo, K. Nagata, K. Io, K. Tada, F. Iwai, M. Kobayashi, N. Kadowaki, R. Harris, and A. Takaori-Kondo. Defining HIV-1 Vif residues that interact with CBF β by site-directed mutagenesis. *Virology* **449**: 82-87, 2014.
- 2) Yoshioka, S., Y. Miura, H. Yao, S. Satake, Y. Hayashi, A. Tamura, T. Hishita, T. Ichinohe, H. Hirai, A. Takaori-Kondo, and T. Maekawa. C/EBP β expressed by bone marrow mesenchymal stromal cells regulates early B-cell lymphopoiesis. *Stem Cells* **32**: 730-40, 2014.
- 3) Arai, Y., Y. Nishinaka, T. Arai, M. Morita, K. Mizugishi, S. Adachi, A. Takaori-Kondo, T. Watanabe, and K. Yamashita. Uric acid induces NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **443**: 556-561, 2014.
- 4) Sakamoto, T., M. Kobayashi, K. Tada, M. Shinohara, K. Io, K. Nagata, F. Iwai, Y. Takiuchi, Y. Arai, K. Yamashita, K. Shindo, N. Kadowaki, Y. Koyanagi, and A. Takaori-Kondo. CKIP-1 is an intrinsic negative regulator of T-cell activation through an interaction with CARMA1. *PLoS One* **9**: e85762, 2014.
- 5) Furukawa, A., K. Sugase, R. Morishita, T. Nagata, T. Kodaki, A. Takaori-Kondo, A. Ryo, and M. Katahira. Quantitative analysis of location- and sequence-dependent deamination by APOBEC3G using real-time NMR spectroscopy. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **53**: 2349-2352, 2014.
- 6) Mori, F., T. Ishida, A. Ito, F. Sato, A. Masaki, T. Narita, S. Suzuki, T. Yamada, H. Takino, M. Ri, S. Kusumoto, H. Komatsu, M. Hishizawa, K. Imada, A. Takaori-Kondo, A. Niimi, R. Ueda, H. Inagaki, and S. Iida. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. *Eur. J. Haematol.* **92**: 219-228, 2014.

7) Sato, T., T. Kitawaki, H. Fujita, M. Iwata, T. Iyoda, K. Inaba, T. Ohteki, S. Hasegawa, K. Kawada, Y. Sakai, H. Ikeuchi, H. Nakase, A. Niwa, A. Takaori-Kondo, and N. Kadowaki. Human CD1c⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D. *J. Immunol.* **191**: 3152-60, 2013.

2. 学会発表

1) Matsui, Y., K. Shindo, K. Nagata, K. Io, M. Shinohara, R. S. Harris, and A. Takaori-Kondo. Identification of a novel region of HIV-1 Vif to

interact with CBF β . **Cold Spring Harbor Meeting on Retroviruses**. May 20-May 25, 2013. Cold Spring Harbor, N.Y., USA.

2) 吉永 則良、松井 佑亮、新堂 啓祐、武田 俊一、高折 晃史 HIV-1 複製に関する DNA 修復系宿主因子の探索. **第27回日本エイズ学会 学術集会**. 2013年11月20-22日, 熊本.

G. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

該当なし。