助成番号　210043	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	アセチル化・ユビキチン化を標的とした乳癌の新規合成致死療法の確立		
研究テーマ（英文）	Establishment of a novel therapeutic approach targeting molecular regulations by acetylation and ubiquitination in breast cancer		
研究期間	2021 年 ～ 2023 年	研究機関名　聖マリアンナ医科大学	
研究代表者	氏名	（漢字）	仁平 直江
		（カタカナ）	ニヒラ ナオエ
		（英文）	Naoe Nihira
	所属機関・職名		聖マリアンナ医科大学 大学院 応用分子腫瘍学・特任講師
共同研究者（１名をこえる場合は、別紙追加用紙へ）	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		

概要　（600 字～800 字程度にまとめてください。）

乳癌原因遺伝子 BRCA1/2 は、IR や UV・DNA 傷害性抗癌剤によってもたらされる二本鎖 DNA 切断が生じた際に、相同組替え経路による DNA 損傷修復を引き起こす。一方で、PARP（ポリ ADP リボースポリメラーゼ）は一本鎖 DNA 切断に対する塩基除去修復によって DNA を修復する。遺伝性乳癌の細胞のように BRCA1 が機能できない細胞に PARP 阻害剤を作用させると DNA 損傷の修復が不可能となり、合成致死と呼ばれる細胞死がもたらされる。このことから、BRCA1/2 遺伝子に変異を持たない癌細胞に、BRCA1/2 機能を抑制する阻害剤と PARP 阻害剤を作用させると癌細胞に合成致死による細胞死を誘導できると期待される。

BRCA1 は PCAF によってアセチル化され、またこのアセチル化は SIRT2 によって脱アセチル化されることが報告されている。しかし、BRCA2 に対するアセチル化解析に関する報告はない。そこで BRCA2 に対するアセチル化解析を行ったところ、BRCA2 は p300 によってアセチル化され、HDAC3 が脱アセチル化を担うことが明らかとなった。また、p300 による BRCA2 のアセチル化は発現の安定化に関与していることを示す結果が得られていることから、このアセチル化は BRCA2 のユビキチン化と競合している可能性が示唆された。最後に p300 の阻害剤を用いた細胞毒性試験を行なった結果、野生型の BRCA1/2 遺伝子を発現する T47D 細胞では PARP 阻害剤と p300 阻害剤を共に処理することで、細胞増殖の抑制効果の増強が確認された。以上のことから、BRCA1/2 のアセチル化は PARP 阻害剤による合成致死を誘導する標的となりうることが示唆された。

発表文献 （この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録 （100 語～200 語程度にまとめてください。）
BRCA1 and BRCA2 are hereditary breast and ovarian cancer-causing genes, and the mutations in these genes are closely linked with hereditary breast and ovarian cancers. The major function of these proteins is DNA repair, which is caused by double-strand breaks. Damaged DNA is repaired by two major machineries; homologous recombination (HR) and non-homologous end joining (NHEJ). BRCA1/2 repairs the damaged DNA by HR pathway, on contrary, Poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) repairs the DNA lesions via NHEJ pathway. Inhibition of both repair pathways could induce cell death, which is called synthetic lethality. Therefore, combination treatment of PARP inhibitor with inhibitor(s) for BRCA functions would induce synthetic lethality in BRCA wt cancer patients.
BRCA1 function is regulated by post-translational modifications. BRCA1 is reported to be acetylated by PCAF and the acetylated Lys is deacetylated by SIRT2, however the acetyltransferase/deacetylase of BRCA2 is not reported. Here, we found that BRCA2 is acetylated by p300 and the deacetylase is HDAC3. And the acetylation of BRCA2 was liked with the protein stability. In T47D breast cancer cells which expressed wt BRCA2, inhibitors for p300 promotes PARP inhibitor-induced cell death, suggesting that combination treatment of PARP inhibitor with p300 inhibitors might be useful for cancer therapy for BRCA wt patients.