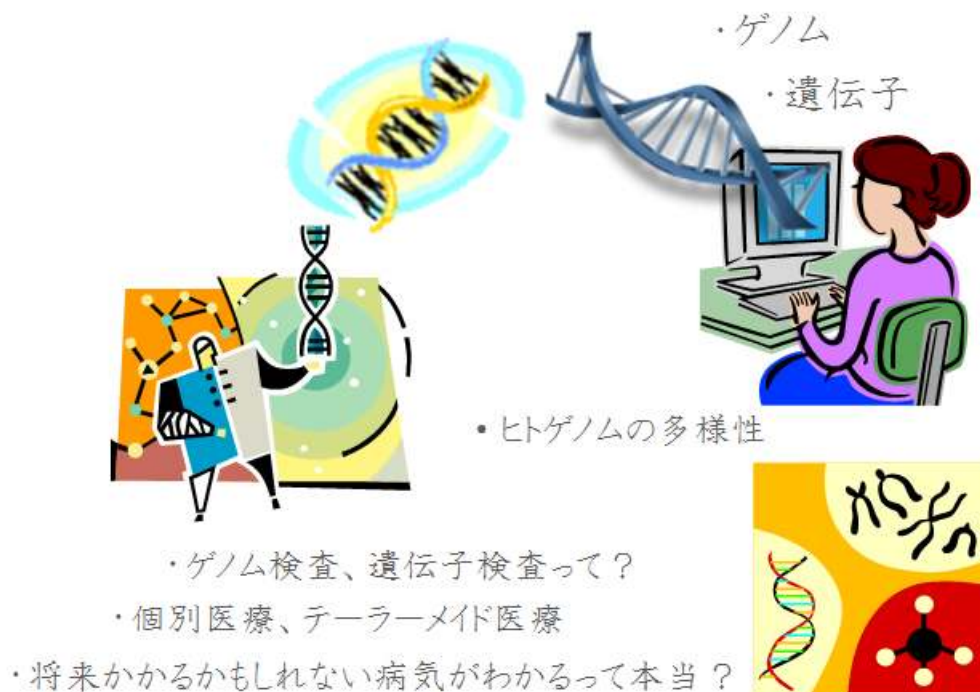


# 病気に関係する遺伝子の探索 ～ヒトゲノムの多様性について考える～

## 操作骨子



① 病気に関する遺伝子の探索 **KEGG DISEASE**

[http://www.genome.jp/kegg/disease/disease\\_ja.html](http://www.genome.jp/kegg/disease/disease_ja.html)

KEGG DISEASE データベース

KEGG では、病気とは生体システムを司る分子ネットワークがゆらいだ状態であると、また医薬品は分子ネットワークへのゆらぎ物質であるとみなしています。単一遺伝子疾患、多因子性疾患、感染症疾患など様々な病気を以下の見方で統一的に記述しています。

ゆらいだ分子ネットワークに関する知識は疾患パスウェイマップとして表現され、KEGG PATHWAY データベースの一部として提供されています (例えば、慢性骨髄性白血病のパスウェイマップ hsa05220)。しかしながら、分子ネットワークの詳細が分かっているケースはまれであり、分子ネットワークのゆらぎの原因となる遺伝要因や環境要因 (病原体を含む) に関する知識を蓄積したのが、**KEGG DISEASE** データベースです。各疾患エントリーは H 番号で識別され、病因遺伝子、環境因子、診断マーカー、治療薬を含む遺伝子・分子リストで表現されています (例えば、慢性骨髄性白血病の疾患エントリー H00004)。遺伝要因既知の疾患と病原体ゲノム既知の感染症疾患をすべてこの形式で表現し、KEGG DISEASE の構築を行っています。

- ヒト疾患 [+ 遺伝子]
- 感染症疾患 [+ ゲノム]
- ICD-10 による疾患分類
- 感染症法による感染症分類

KEGG ヒト疾患 + 遺伝子

[ Brite menu ]

ヒト疾患 + 遺伝子

One-click mode

- ▶ がん
  - ▶ 神経系のがん
  - ▶ 消化器系のがん
  - ▶ 造血組織およびリンパ系組織のがん
  - ▶ 乳房および女性生殖器のがん
    - ▶ H00031 乳がん [PATH:hsa05206]
    - ▶ H00027 卵巣がん [PATH:hsa05206]
    - ▶ H00028 絨毛がん
    - ▶ H00026 子宮内膜がん [PATH:hsa05213]
    - ▶ H00030 子宮頸がん [PATH:hsa05203]
    - ▶ H00029 外陰がん
  - ▶ 軟部組織および骨のがん
  - ▶ 皮膚がん
  - ▶ 泌尿器系および男性生殖器のがん
  - ▶ 内分泌器官のがん
  - ▶ 頭頸部がん
  - ▶ 肺および胸膜のがん
- ▶ 免疫系疾患
- ▶ 神経系疾患
- ▶ 循環器系疾患
- ▶ 呼吸器系疾患
- ▶ 内分泌代謝疾患
- ▶ 消化器系疾患

エントリ	H00031
名称	乳がん; Breast cancer
概要	乳がんは、世界中の女性において最もよく見られる悪性腫瘍であり、がんによる死亡の主要な原因となっている。毎年100-200万人が乳がんと診断されており、全女性人口の10-12%に影響が及び、また世界中で毎年50万人がこれにより死亡している。乳がんのおよそ5-10%が遺伝性と考えられている。遺伝性の乳がんは p53、PTEN、BRCA1、BRCA2 といった様々な遺伝子の変化を含んでいる。散発性の乳がんは、生殖系列の変異の関与がなくとも体細胞の遺伝子に変異が獲得され、それが修正されないまま段階的に蓄積されることによって生じるものである。散発性のがんの初期において影響を及ぼすと報告されてきたがん遺伝子は、MYC、CCND (Cyclin D1)、ERBB2 (HER2/neu) である。散発性の乳がんにおいては、BRCA1/2 の不活性化変異はまれである。しかし、BRCA1 プロモーターが過剰にメチル化されるなどの様々なメカニズムによって、変異とは異なる機能的抑制が引き起こされる。
カテゴリ	がん
階層分類	<p>ヒト疾患 [BR:jp08402]</p> <p>がん</p> <p>乳房および女性生殖器のがん</p> <p>H00031 乳がん</p> <p>ICD-10 による疾患分類 [BR:jp08403]</p> <p>2. 新生物 (C00-D48)</p> <p>C50-C50 乳房の悪性新生物</p> <p>C50 乳房の悪性新生物</p> <p>H00031 乳がん</p> <p><a href="#">BRITE hierarchy</a></p>
パスウェイ	hsa05206 microRNA とがん
病因遺伝子	<p><a href="#">BRCA1 (germline mutation, hypermethylation) [HSA:672] [KO:K10605]</a></p> <p><a href="#">BRCA2 (germline mutation) [HSA:675] [KO:K08775]</a></p> <p><a href="#">p53 (mutation) [HSA:7157] [KO:K04451]</a></p> <p><a href="#">RB1 (underexpression) [HSA:5925] [KO:K06618]</a></p> <p><a href="#">PTEN (germline mutation) [HSA:5728] [KO:K01110]</a></p> <p><a href="#">c-MYC (overexpression) [HSA:4609] [KO:K04377]</a></p> <p><a href="#">ERBB2 (overexpression) [HSA:2064] [KO:K05083]</a></p> <p><a href="#">CDH1 (mutation) [HSA:999] [KO:K05689]</a></p> <p><a href="#">CCND1 (overexpression) [HSA:595] [KO:K04503]</a></p>
発癌物質	Estrogen-progesterone menopausal therapy (combined)

クリックすると、遺伝子の詳細情報が表示されます。



※ 乳がんに関係する遺伝子が、BRCA1 だけでなく他にも多数あることがわかります。

② その遺伝子の変異情報を得る。 OMIM

	Phosphoprotein phosphatases (PPPs) Protein phosphatase-1 PP1-interacting proteins (PIPs) 672 (BRCA1) <a href="#">BRITE hierarchy</a>
SSDB	<a href="#">Ortholog</a> <a href="#">Paralog</a> <a href="#">GFIT</a>
Motif	Pfam: EIN3 BRCT_assoc BRCT zf-C3HC4 zf-RING_2 zf-C3HC4_2 zf-C3HC4_3 zf-RING_5 zf-RING_6 zf-Nzf-rbx1 zf-Apc11 zf-RING_4 <a href="#">Motif</a>
Other DBs	NCBI-GI: 6552299 NCBI-GeneID: 672 <u>OMIM: 113705</u> HGNC: 1100 HPRD: 00218 Ensembl: ENSG00000012048 Vega: OTTHUMG00000157426 UniProt: P38398
Structure	PDB: 4IGK 1T15 4IFI 1T29 3PXB 1Y98 1JNX 3PXA 3K0H 3K0K 3PXC 3PXD 3K15 1T2U 1N5O 3PXE 3K16 3COJ 1T2V 2ING 1OQA 1JM7

OMIM の番号をクリックすると、変異情報を得られる OMIM のサイトが表示されます。

次の画面で、Table View をクリックすると、その遺伝子の変異情報が表示されます。

(遺伝子の研究が進んでいない場合は、Table View 自体がありません。その場合は、その病気に関する、別の遺伝子を選択して、同じ作業を行って下さい。)

**\*113705**  
**BREAST CANCER 1 GENE; BRCA1**

*HGNC Approved Gene Symbol: BRCA1*

*Cytogenetic location: 17q21.31    Genomic coordinates (GRCh37): 17:41,196,311-41,277,499 (from NCBI)*

**Gene-Phenotype Relationships**

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Phenotype mapping key
<a href="#">17q21.31</a>	{Breast-ovarian cancer, familial, 1}	<a href="#">604370</a>	3
	{Pancreatic cancer, susceptibility to, 4}	<a href="#">614320</a>	3

**TEXT**

▼ **Table of Contents for \*113705**

- [Title](#)
- [Gene-Phenotype Relationships](#)
- [Text](#)
- [Description](#)
- [Cloning and Expression](#)
- [Gene Structure](#)
- [Mapping](#)
- [Gene Function](#)
- [Molecular Genetics](#)
- [Genotype/Phenotype Correlation](#)
- [Evolution](#)
- [Animal Model](#)
- [Allelic Variants](#)
- [Table View](#)
- [See Also](#)
- [References](#)
- [Contributors](#)
- [Creation Date](#)

## BREAST CANCER 1 GENE; BRCA1

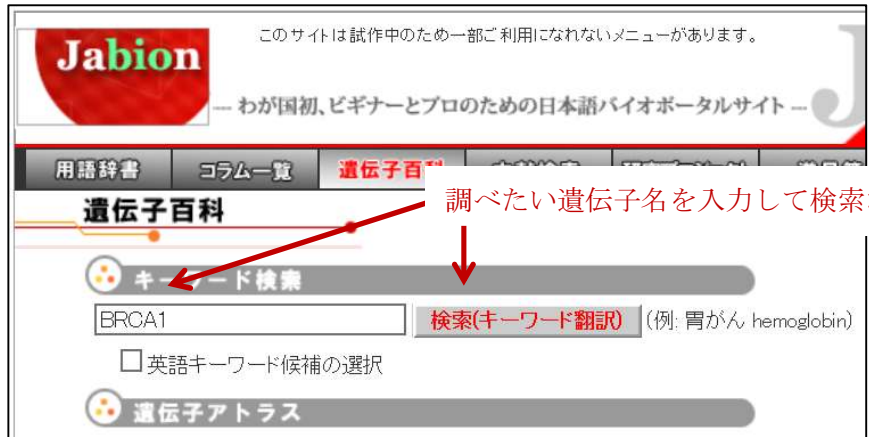
### Allelic Variants (37 Selected Examples):

Number ▲	Phenotype	Mutation
.0001	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, CYS64GLY
.0002	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, CYS61GLY
.0003	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1 PANCREATIC CANCER, SUSCEPTIBILITY TO, 4, INCLUDED	BRCA1, 2-BP DEL, 185AG
.0004	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, 59-BP INS
.0005	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, 1-BP INS
.0006	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, 40-BP DEL, NT1294
.0007	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, SER766TER
.0008	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, 2-BP DEL, 2800AA
.0009	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, SER915TER
.0010	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, 1-BP DEL, 3121A
.0011	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, SER1040ASN
.0012	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, ARG1203TER
.0013	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, GLU1250TER
.0014	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, 4-BP DEL, NT3875
.0015	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, 4-BP DEL, 4185TCAA
.0016	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, ARG1443TER
.0017	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, ARG1443GLY
.0018	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1 PANCREATIC CANCER, SUSCEPTIBILITY TO, INCLUDED	BRCA1, 1-BP INS, 5382C
.0019	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, TYR1853TER
.0020	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, 19-BP DEL, NT5085
.0021	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, 1-BP INS, 5438C
.0022	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, ARG841TRP
.0023	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1	BRCA1, 2508C T

※BRCA1 遺伝子について、研究者の指摘する変異箇所が多数あることがわかります。

(参考) 遺伝子が、何番染色体にあるのかを調べる。

Jabion 遺伝子百科 [http://www.bioportal.jp/Gene\\_search/search/search.cgi](http://www.bioportal.jp/Gene_search/search/search.cgi)



<a href="#">BRAP</a>	<b>BRCA1</b> associated protein	human	<a href="#">NCBI</a>
<a href="#">Brca1</a>	breast cancer 1		
<a href="#">BRCA1</a>	breast cancer 1, early onset	chimpanzee	<a href="#">NCBI</a>
<a href="#">Brca1</a>	breast cancer 1	rat	<a href="#">NCBI</a>
<a href="#">BRCA1</a>	breast cancer 1, early onset	human	<a href="#">NCBI</a>
<a href="#">BRCA1P1</a>	<b>BRCA1</b> pseudogene 1	human	<a href="#">NCBI</a>
<a href="#">BRCA2</a>	breast cancer 2, early onset	human	<a href="#">NCBI</a>
<a href="#">Brcc3</a>	<b>BRCA1</b> /BRCA2-containing complex, subunit 3	mouse	<a href="#">NCBI</a>
<a href="#">BRCC3</a>	<b>BRCA1</b> /BRCA2-containing complex, subunit 3	human	<a href="#">NCBI</a>

Human の BRCA1 を選んで、クリックする

Chr.17 (17 番染色体) のこの辺りに存在する遺伝子であることがわかります。

遺伝子についての説明が、日本語で表示されています。

この日本語は、アメリカの Gene bank の英文を機械翻訳したもので、

変な日本語訳になっている場合が多くあります。

また、日本語の表示の無い場合もあります。

### Basic Information

遺伝子シンボル: **BRCA1(BRCA1, BRCC1, BROVCA1, IRIS, PSCP, RNF53)**  
 遺伝子名: **breast cancer 1**

**要約**

BRCA1(ヒト乳癌細胞中の腫瘍抑制因子として機能)は、RNAポリメラーゼII(ホロ酵素)に結合する核《リンタンパク質》である。遺伝的《乳癌》の約45%、遺伝的乳癌と卵巣癌を合わせると80%以上では、BRCA1の《突然変異》が、癌の原因であると予測される。アミノ末端DNA結合薬指モチーフ、核局在化シグナル、および酸性カルボキシル末端領域をもつことから、BRCA1は《転写調節因子》として機能するかもしれない。また、BRCA1は分泌増殖阻害タンパク質としても機能するグラニン様タンパク質でもある。通常は、BRCA1は乳房上皮細胞の負の増殖調節因子として働く。乳癌では、この機能は突然変異もしくは《遺伝子発現》の変異によって損なわれる。BRCA1は酸化的DNA損傷の転写共役修復に関与する。BRCA1はヒト17番染色体の81kbにわたる領域に存在し、24の《エキソン》からなる。そのうち22が翻訳されるエキソンである。BRCA1ゲノム配列では、Alu反復性DNAが異常な高密度(41.5%)を示すが、他の《反復配列》は比較的低密度(4.8%)である。BRCA1《イントロン》の長さは、403《bp》~9.2kbにわたり、イントロン12、19、20に3つの遺伝子内《マイクロサテライト》マーカ-を含む。他の遺伝子は、17番染色体上のBRCA1の近くに局所している。《染色体》上での遺伝子の配列は以下のとおりである。《セントロメア》-IFP35-VAT1-RH07-BRCA1-M17S2-《テロメア》。《選択的スプライシング》は、BRCA1の細胞内局所化と生理学的機能の調整において重要な役割を果たすかもしれない。

**ゲノム配列上位置**

chromosome	17	Chr. 17 41.20M	
base	from 41196314 to 41277468		
strand	-		
extract sequence			

**エクソン・イントロン構造**(クリックするとゲノムビューアへジャンプします)

NCBI	
Ensembl	
Nscan	

9M 41.20M 41.21M 41.22M 41.23M 41.24M 41.25M 41.26M