



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

高発癌を示す遺伝性老化症候群の分子病態、治療法に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金子, 英雄 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/433">http://hdl.handle.net/20.500.12099/433</a>

## 研究成果の概要

遺伝性高発癌症候群にはBloom症候群(BS), Ataxia-telangiectasia(A-T)などがふくまれる。さらに原発性免疫不全症などの、免疫不全を呈する疾患も高発癌をきたす。BSは小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を呈する。病因遺伝子産物BLMはRecQ helicase と相同性を有することよりDNAの複製、修復に関与すると想定されるが、その詳細な機能は不明である。申請者らはBLMのC-末に存在する2つの塩基性アミノ酸クラスターが核移行シグナルとして機能しBLMが核内で働くことを明らかにした。さらに、遠位のアミノ酸クラスターのうち特に、Arg(1344)-Ser(1345)-Lys(1346)-Arg(1347)のアミノ酸が核移行に必須であることを明らかにした。

BSでは抗体産生不全が認められるが、BS患者のIgの組み換えは正常におこっていることからBLMタンパクはIgの組み換えには直接は関与していないことを明らかにした。BLMの発現は胸腺でつよいことから、T細胞の分化への関与が示唆された。

本邦におけるA-T患者のATM遺伝子変異をはじめて報告した。その中から日本人A-T患者に比較的commonな変異を同定した。

ATMタンパクは無刺激の末梢リンパ球ではほとんど発現が認められないが、mitogenで刺激しcell cycleにいれてやるとATMタンパクの発現が増加した。また、この現象はpost-transcriptionalな機構によることをはじめてあきらかにした。

本報告書では遺伝性高発癌症候群の国内外の研究状況を概説し、申請者らが行った本症の病因・病態解明における平成10、11年度の研究成果を報告する。

### (1) Bloom症候群における国内外の研究状況

- 1954 Bloom症候群が一つの症候群として報告された。  
(Bloom et al)
- 1969 27例の同様な症状を有する症例をまとめてBloom症候群とよぶことを提唱  
(German et al.)
- 1974 本症において姉妹染色分体交換が正常人に比し高率に認められることが報告された。  
(Chaganti et al.)
- 1992 紫外線に対しBSのIgM産生細胞が選択的に障害されることが報告された。  
(Ozawa et al. Scand. J.)
- 1992 BSの末梢リンパ球では分泌型IgMの発現が低下していることが報告された。  
(Kondo et al. Clin. Exp. Immunol.)
- 1995 病因遺伝子BLMがクローニングされた。  
(Ellis et al:Cell)
- 1996 BSのB細胞リンパ腫でp53の変異が認められ、microsatellite instabilityが存在することを報告した。  
(Kaneko et al.: Int. J. Canc.)
- 1997 BLMの核移行シグナルを同定された。  
(Kaneko et al: BBRC)
- 1999 BLMが免疫グロブリンの再構成には直接関与していないことが報告された。  
(Kaneko et al.: Clin. Exp. Immunol.)