



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

高発癌を伴う先天性免疫不全症候群の分子病態なら
びに新規治療法の開発

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	http://hdl.handle.net/20.500.12099/698

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、多くの免疫不全を呈する疾患も高発癌をきたす。本研究では特に以下のことを明らかにした。

1) ATM と BLM の会合

Ataxia-telangiectasia (A-T), Bloom 症候群(BS)はともに DNA の不安定性を示す疾患群である。我々は A-T の病因遺伝子産物(ATM)と BS の病因遺伝子産物(BLM)が会合すること、さらに BLM が ATM によってリン酸化されることを報告してきた。ATM と BLM の会合についてさらに解析するために ATM と BLM の両者を欠損する DT40 細胞株を作製し、放射線感受性、sister chromatid exchange (SCE)等について検討した。ATM^{-/-} BLM^{-/-}のダブルノックアウト細胞株は、それぞれ単独の ATM^{-/-}または BLM^{-/-} 細胞株とほぼ同程度の放射線感受性の亢進、SCE の上昇を示した。このことより、ATM, BLM がそれぞれ独立の pathway で DNA の複製・修復に関与していることが示唆された。

2) Dominant negative AID 遺伝子変異の同定

高 IgM 症候群(Hyper IgM syndrome: HIGM)は IgG,A,E の低値と IgM の高値を特徴とする免疫不全症候群である。常染色体劣性の遺伝形式をとる II 型 HIGM はクラススイッチ、somatic hyper mutation に必須のタンパクである activation induced cytidine deaminase (AID) の異常により生じる。我々は、II 型 HIGM の患者において AID 遺伝子を解析し AID の C-末に存在する R190X 変異が dominant negative として機能する可能性を報告した。また、この変異を PCR で簡易にスクリーニングする方法を確立した。