

色素性乾皮症の遺伝子工学的研究

岡 田 善 雄
(大阪大学微生物病研究所)

色素性乾皮症 (XP) 細胞は除去修復機構に欠損を示し紫外線誘発および 4NQO 誘発不定期 DNA 合成に欠損を示す。われわれはすでに T4 バクテリオファージ由来のエンドヌクレアーゼ V を HVJ を利用して XP 細胞に注入することにより紫外線誘発不定期 DNA 合成レベルが正常に復帰することを証明した。然しこの T4 酵素は 4NQO 誘発不定期 DNA 合成を回復させることはなかった。

XP の相補性家系分類は紫外線誘発不定期 DNA 合成を指標にして行われているが、T4 酵素注入の結果から、4NQO 誘発不定期 DNA 合成を指標とした相補性分類を行ってみる必要にかられた。本年度の研究によってその結論が出たが、紫外線、4NQO 両者での相補性分類は見事に一致するものであった。T4 エンドヌクレアーゼ V はピリミジンダイマーを認識するが 4NQO-DNA 複合体には何ら活性を有しないが、ヒトの系では両者を認識できる機構になっているようである。

本年度はもう 1 つの成果があがった。T4 エンド V を XP 患者の治療に使えないかとの問題が数年前おこった事がある。患者のどの細胞にも注入するのは不可能であるし、それぞれの組織でどうやったら注入できるかの問題が異ってもいるので、一歩さがってターゲット細胞の決まっている病気をモデルにして高分子物質を注入する技術を工夫してみようと思った。われわれが選んだのは SSPE (亜急性硬化性全脳炎) である。M タンパクの機能欠損のため感染細胞から発芽不能という性格をもつ変異ハンカウイルスの持続感染によって脳細胞機能が欠落してゆく不治の難病である。死亡された患者さんの脳小片とヒト胎児肺由来の培養細胞とを混合培養することから培養細胞にこの病原因子を移すことに成功した。これを SSPE 細胞と呼ぶ。この細胞の継代には正常ヒト細胞の単層培養に SSPE 細胞を添加することで行われる。SSPE 細胞は隣の正常細胞と融合しながら病巣を拡げてゆく。この状態で SSPE 細胞だけを選択的に殺せないかというのが目標であった。われわれは数年来高分子物質を生きている細胞内に自由に注入する方法を考案してきたが、その 1 つであるリポソーム法をこの目的に利用することとした。

リポソーム内部にジフテリヤ毒素のフラグメント A を封印しておきリポソーム表面に HVJ のスパイクタンパクを植込んでおくと、このリポソームは細胞表面に吸着し、リポソーム膜と細胞膜との融合に進んで内部の毒が細胞質内に注入され細胞は死ぬ。スパイクタンパクを植込まれていないリポソームは細胞表面によく吸着するが、まったく融合はおこらず、従って細胞は死なない。そこでリポソーム表面に融合をうながすスパイクタンパクと共に SSPE 表面を

識別する物質を植込んで SSPE 細胞だけを選択的に殺してみようというのが初期の計画であった。

ところが実験を重ねているうちに面白いことに気付いた。表面に糖タンパクを植込んでない単純リポソームが SSPE 細胞とよく融合するのである。上記のように正常細胞との間では全く融合がおこらないので、結果として単純リポソームにフラグメント A を封印した試料を SSPE 細胞と正常細胞の混在するシャーレに添加するだけで SSPE 細胞だけが選択的に死亡し、その空いた部域に正常細胞が増殖して72時間後には正常細胞の単層培養の状態になってしまうことがわかった。

発 表 論 文

- 1) Tanaka, K., Takebe, H. and Okada, Y. : Unscheduled DNA synthesis induced by 4-nitroquinoline-1-oxide in Xeroderma pigmentosum cells and their complementing heterokaryons. *Somatic Cell Genetics*, **6** : 739~749, 1980.
- 2) Ueda, S., Uchida, T. and Okada, Y. : Selective killing of SSPE virus-infected cells by liposomes containing fragment A of diphtheria toxin. *Exp. Cell Res.* in press



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



色素性乾皮症(XP)細胞は除去修復機構に欠損を示し紫外線誘発および4NQO誘発不定期DNA合成に欠損を示す。われわれはすでにT4バクテリオファージ由来のエンドヌクレアーゼVをHVJを利用してXP細胞に注入することにより紫外線誘発不定期DNA合成レベルが正常に復帰することを証明した。然しこのT4酵素は4NQO誘発不定期DNA合成を回復させることはなかった。