

細分課題 1.

先天性代謝異常症の細胞学的診断に関する研究

大阪大学微生物病研究所

岡田善雄

研究目的

H V Jによる細胞融合反応を利用して細胞遺伝学的研究を行う。

研究方法

臨床的に単一疾患と分類される遺伝病の発症に關与する遺伝子の数を、家系の異なる患者由来の細胞相互を人為的に融合させ、その発現形質が相補される組合せの数から検定すると共に夫々の家系を、その相補性群毎に分類する。

研究成果

本年度迄に日本の色素性乾皮症 4.2 家系の遺伝学的分類が行われた。すべての細胞について紫外線誘発不定期 DNA 合成レベルを検定し、検定可能材料については細胞融合による相補性テストが行われた。表 1 にその分類が示されている。(欧米の結果を併記してある)。

去年度の分布と比べると D, E 及び variant が加わっているがこれは東北地方の家系が本年度は加わっているためで東京以西と東北地方とで色素性乾皮症の遺伝子レベルの分布に差があるように見える。残念なことは東北地方からの材料は相補性テストが不可能であったものが多く(細胞の状態が不良)これ等は除去修復レベルからの推定に頼らねばならなかった。欧米との比較をしてみると日本では A 群に属する家系が圧倒的に多く欧米の C 群と好対照を示している。人種的な対応を強く感じとることができるようである。以上の結果は阪大医武部啓氏を中心にした臨床家を含む多くの方々の協力で集計されたものである(文献 2)。

色素性乾皮症細胞を紫外線特異的エンドヌクレアーゼで治療する研究に関して昨年度はバクテリオファージ T₄由来の酵素を H V J の活性で細胞内に注入す

ると除去修復レベルが正常になることを示したが、本年度は、この現象が確かに T₄由来酵素の活性によってもたらされていることを証明することができた。

- (1) T₄ フェージで紫外線特異的エンドヌクレアーゼ遺伝子を欠損している変異株からの材料では色素性乾皮症細胞の除去修復能の復元は全く見られないことが確かなことになった。
- (2) T₄ 由来のエンドヌクレエースは紫外線障害 DNA の除去修復には活性をもつが 4NQO 障害 DNA の除去修復には活性を示さないことが知られている。色素性乾皮症の T₄ エンドヌクレエースによる除去修復能の回復は紫外線照射に対応する除去修復には有効であるが、4NQO に対応する除去修復には無効であることが示された。
- (3) ヒト細胞内に注入された T₄ 由来酵素活性の半減期は約 3 時間である。試験管の中での安定性と比べてこの不活化の速さは酵素が細胞内で除去修復能の復元にあずかっていたことを示している。

以上のような結果から T₄ エンドヌクレエースはヒト細胞の中でもその特異性を発揮し、その結果として色素性乾皮症細胞の紫外線障害 DNA の除去修復機能が正常のレベルにもどると判断することができる。今 1 つの問題点は色素性乾皮症細胞の紫外線感受性が T₄ - 酵素の注入で抵抗性を獲得するかということとこれに関する研究が現在進行中である。

発 表 論 文

- 1) Tanaka, K., M. Sekiguchi, and Y. Okada (1975). Restoration of ultraviolet-induced unscheduled DNA synthesis of xeroderma pigmentosum cells by the concomitant treatment with T₄ endonuclease V and HVJ (Sendai Virus). Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 72, 4071-4075.
- 2) Takebe, H., Y. Miki, T. Kozuka, J. Furuyama, K. Tanaka, M. S. Saki, Y. Fujiwara, and H. Akiba. DNA repair characteristics and skin cancers of xeroderma pigmentosum patients in Japan. Cancer Res. submitted

3.) 他に2編論文作製中

表 1 (武部, 田中等による)

| | A | B | C | D | E | variant | 計 |
|----------------|-----|---|-----|-----|------|---------|------|
| 日本 .. 相補性テストより | 19 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 23 |
| 不定期DNA量より | (6) | 0 | (1) | (3) | (3)* | (6)** | (19) |
| 欧米 | 9 | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 | 31 |

(3)* DかEに分類すべきもの

(6)** Eかvariantに分類すべきもの

↓ 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

研究目的

HVJによる細胞融合反応を利用して細胞遺伝学的研究を行う。