

第466回

広島大学医学集談会

(平成14年10月3日)

—学位論文抄録—

1. ポリコム遺伝子群 *mel-18* による T 細胞受容体の遺伝子再構成の制御機構の解析

福原 信一

(創生医科学専攻探索医科学講座 免疫学)

哺乳類ポリコム遺伝子群産物は、クロマチンサイレンシングに関するタンパク質の複合体を形成し、「細胞の遺伝子発現メモリー機構」に重要であることが知られている。その中で、*mel-18* は哺乳類ポリコム遺伝子群として我々の研究グループが世界で最初に単離したものである。

mel-18 欠損マウスでは、胸腺の T 細胞の分化は $CD4^-CD8^-$ から $CD4^+CD8^+$ への過程で障害されていた。T 細胞分化に関与する重要な因子の一つである Rag-2 のタンパク質は細胞周期を制御する CDC2 や CDK2 によってリン酸化されることにより、不安定化され分解されることが知られている。*mel-18* 欠損マウスの胸腺における T 細胞の分化段階では、CDC2/CDK2 の活性が上昇していることと、Rag-2 タンパク質の減少が相関していた。さらに、T 細胞の遺伝子再構成は障害されていた。

一方、*mel-18* 過剰発現マウスでは、rag-2mRNA の発現は正常コントロール群と変わらないがタンパク質レベルは増加していた。また胸腺細胞の細胞周期の G0/G1 期は延長していた。S 期、G2/M 期で Rag-2 が増加すれば T 細胞における遺伝子再構成の変異は増加することが知られている。*mel-18* 過剰発現マウスでは、Rag-2 タンパク質量の増加が見られるが S 期、G2/M 期の比率の減少も起きていることから、遺伝子再構成の変異の増加はほとんど検出できなかった。

我々は *mel-18* 遺伝子の欠損、過剰発現と、Rag-2 タンパク質の安定性およびサイクリン依存性キナーゼ活性に相関があることを見出した。この結果から、ポリコム遺伝子群は T 細胞受容体の遺伝子再構成を制御している可能性を示唆し報告した。

2. Expression of the Krüppel-type zinc finger gene,

ZK7, in head and neck squamous cell carcinoma and normal mucosa

三宅 伸之

(展開医科学専攻病態制御医科学講座 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

頭頸部扁平上皮癌には、化学療法や放射線療法に抵抗性を示す難治性のものが多く存在するが、この治療抵抗性に関連する因子として Krüppel 型 zinc finger 遺伝子の ZK7 に着目し検討した。

頭頸部扁平上皮癌組織における ZK7 の発現量を rt-PCR 法を用いて検討すると、白金製剤による化学療法または放射線療法を行った群で未治療歴の群に比べ ZK7 の有意な発現上昇を認めた。頭頸部扁平上皮癌細胞株 SCC-TF に ZK7 を遺伝子導入し、シスプラチンまたは放射線曝露後の細胞の生存率をみると、ZK7 導入 SCC-TF 細胞株では野生株に比べてシスプラチンや放射線に対する感受性が有意に低下していた。

ZK7 は頭頸部扁平上皮癌においてアポトーシスを阻害し、頭頸部扁平上皮癌細胞の治療抵抗性獲得に関与している可能性があると考えられた。

3. Defects of granulopoiesis in patients with severe congenital neutropenia

(重症先天性好中球減少症における顆粒球造血異常)

中村 和洋

(展開医科学専攻病態情報医科学講座 小児科学)

重症先天性好中球減少症における顆粒球造血の異常について検討した。本症患者 7 例全例で G-CSF 受容体 (G-CSFR) の遺伝子変異は認められなかった。CD34 陽性細胞における c-Kit 陽性 G-CSFR 陽性細胞の比率は正常コントロールに比して患者で有意に減少していた。CD34⁺/c-Kit⁺/G-CSFR⁺ 細胞では、G-CSF ならびに顆粒球系造血に関与する造血因子存在下での顆粒球マクロファージ系コロニー形成能や液体培養での増殖能が、正常コントロールに比して患者で有意に低下していた。一方、CD34⁺/c-Kit⁺/G-CSFR⁻ 細胞では両者間に有意差は認められなかった。また同種骨髄移植を受けた患者の移植後骨髄細胞では、これらの異