

Disruption of ATM in p53-null cells causes multiple functional abnormalities in cellular response to ionizing radiation

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15537

学位授与番号	医博甲第1391号		
学位授与年月日	平成12年3月22日		
氏名	高尾 宣昭		
学位論文題目	Disruption of ATM in p53-null cells causes multiple functional abnormalities in cellular response to ionizing radiation (p53欠損細胞における ATMの欠失は電離放射線に対する細胞応答に様々な異常を引き起こす)		
論文審査委員	主査	教授	原田 文夫
	副査	教授	山本 博
		教授	村上 清史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

毛細血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia ; AT) は、小脳失調、免疫不全症、早期老化、高発がん性などを特徴とする常染色体劣性遺伝病であり、患者由来の細胞は電離放射線高感受性、染色体不安定性、チェックポイント機構の異常など極めて多彩な形質の異常が認められる。この原因遺伝子はポジショナルクローニング法により決定され、ATM (AT mutated) と名付けられている。ATM 遺伝子がコードするタンパク質は、アミノ酸配列から DNA 損傷による細胞応答に重要な役割を持つセリン・スレオニンキナーゼの一種であることが報告されているが、その機能については未だ不明な点が多く残されている。

本研究では、細胞の機能維持における ATM タンパク質の生理学的な意義を解析することを目的として、高頻度に標的組み換えを起こすトリ B 細胞株 DT40 を用いて、ATM 遺伝子のノックアウト細胞株を作製し、その性質を解析した。DT40 細胞では ATM タンパク質の標的のひとつであるがん抑制遺伝子 p53 の発現が認められず、高い細胞増殖能を示すが、その ATM 遺伝子欠損細胞株では親株と比較して細胞増殖能が有意に低下していた。また、電離放射線抵抗性の DNA 合成が認められ (S 期チェックポイントの異常)、電離放射線照射後の細胞分裂の停止が認められない (G₂/M 期チェックポイントの異常) など、細胞周期におけるチェックポイント機構に様々な異常が認められた。更に、この ATM 遺伝子欠損細胞株では、親株と比較して電離放射線に対する感受性が高く、電離放射線による、または外的刺激なしに誘導される染色体の断裂が高頻度に起こり、標的組み換え効率の有為な低下も認められた。

以上の結果より、ATM タンパク質は細胞周期のチェックポイント機構や染色体の維持機構において、多くの p53 非依存的な機能を持つことが明らかになった。また、ここで得られた細胞株は、細胞内における ATM タンパク質の機能を解明するためのモデルシステムとして非常に有用であることが示された。

以上、本研究は毛細血管拡張性運動失調症の原因遺伝子産物の細胞内における機能を明らかにしたものであり、本疾患の分子病態の解明に貢献する価値ある業績と評価された。