

審査の結果の要旨

小口 薫

本研究は、毛細血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia; AT) の責任遺伝子である *ATM* (ataxia telangiectasia mutated) 遺伝子の異常が小児の悪性腫瘍において遺伝的素因の一因として関与している可能性を解析したものであり、下記の結果を得ている。

- 1、小児の *MLL* (mixed lineage leukemia) 関連白血病において、1歳5ヶ月の ALL の女兒で 8921C → T の *ATM* の変異が胚細胞においてヘテロで見つかったことが示された。この変異は、*ATM* タンパクの重要な部分である PI-3 キナーゼドメイン内に存在している missense mutation で、2974 番目のアミノ酸のプロリンがロイシンに変化することによりタンパクの 2 次構造に変化をもたらす可能性がある変異であった。その変異タンパクは、*ATM* 欠損細胞でのトランスフェクションアッセイにおいて放射線高感受性を修復する機能が劣っており、p53 セリン 15 をリン酸化するキナーゼ活性も低下していたことが示された。野生型の *ATM* タンパクが存在する U2OS 細胞に変異タンパクを発現させたところ、p53 セリン 15 のリン酸化が減少しており、この変異 *ATM* タンパクが野生型 *ATM* タンパクの機能を阻害する効果であるドミナントネガティブ効果も示された。この変異が見つかった患者由来の細胞 L-4 では正常人と同程度の *ATM* タンパクの発現は認められたものの、p53 セリン 15 のリン酸化は減少していたこと、患者の白血病細胞で LOH (loss of heterozygosity) はみられず野生型 *ATM* 遺伝子と変異 *ATM* 遺伝子が存在していたことから、8921T 変異 *ATM* 遺伝子はドミナントネガティブ効果をもたらすことにより白血病化の一因になっている可能性が考えられた。
- 2、*ATM* の変異は見つからなかった他の *MLL* 関連白血病の 2 ヶ月の ALL の症例において、*ATM* タンパクの発現量が著明に減少していたことが示され、*ATM* タンパクの減少が白血病化に関与している可能性が考えられた。
- 3、小児のホジキン病 5 例において、*ATM* の塩基置換が胚細胞においてヘテロで見つかったことが示

された。そのうち2症例で見つかった4949A→Gの変異に関しては、白血病症例ほど顕著ではなかったが、その変異タンパクが生物学的活性が低下しており、軽度のドミナントネガティブ効果を有していたことが示された。ホジキン病では癌細胞におけるLOHを解析することが不可能であったため見つかった変異の癌細胞における作用を検討することはできなかったが、健常人での変異の頻度は0%であることも考えると、なんらかの環境因子や他の遺伝子の変異が加わることにより、4949A→Gがホジキン病の病気の進展に関与している可能性が考えられた。

以上、本論文は小児*MLL*関連白血病と小児ホジキン病において、*ATM*遺伝子の胚細胞変異が癌化の一因になっている可能性を示した。特に、小児*MLL*関連白血病に関しては、今回示した8921C→Tの変異に関する解析より、*MLL*遺伝子の再構成に加えて白血病化に進展させる因子のひとつとして*ATM*遺伝子の異常が重要な遺伝的素因として考えることができ、学位の授与に値するものと考えられる。