

氏名	山 本 和 彦
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3891号
学位授与の日付	平成15年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Fanconi Anemia FANCG Protein in Mitigating Radiation - and Enzyme-Induced DNA Double-Strand Breaks by Homologous Recombination in Vertebrate Cells (脊椎動物細胞における放射線、制限酵素によるDNA二重鎖切 断を相同組み換え修復により緩和するファンconi貧血FANCG蛋 白)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 白鳥 康史 教授 許 南浩

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Fanconi 貧血(FA)は進行性の骨髄不全、骨格異常、高発癌性などの特徴を示す常染色体劣性の遺伝子疾患である。細胞レベルではゲノムの不安定性、MMCなどのクロスリンカー剤に対する感受性などの特徴を有する。原因遺伝子として蛋白複合体を形成する6つの遺伝子が同定されているが、その機能は十分に明らかではない。近年、FA 蛋白複合体が、DNA ダメージに対し、相同性組み換え(homologous recombination;HR)に重要な役割を果たす家族性乳癌原因遺伝子の BRCA1、BRCA2 とリンクすることが明らかになった。また、ある種の FA 患者細胞では BRCA2 変異が FA の原因になりうることを示された。

FA 遺伝子の HR における役割を明らかにするために、我々はニワトリ B 細胞 DT40 を用いて FANCG 欠損ミュータント細胞を作成した。FANCG 欠損 DT40 細胞は MMC や CDDP などの薬剤に感受性を示し、MMC、放射線による染色体断裂像の増加を認めた。また、制限酵素 I-SceI による染色体 DNA 二重鎖切断を HR により修復する効率は、野生株に比較して 1/9 に低下していた。さらに、ジーンターゲティング効率は軽度低下しており、少なくともいくつかの種類 DNA 二重鎖切断において、FANCG が HR による修復に必要であると結論づけた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はFanconi 貧血症 (FA) 原因遺伝子のひとつであるFANCGがDNA二本鎖切断障害の修復において、相同性組み換え修復の機能を担う因子であるか否かを検証したものである。

本研究者はこの研究においてニワトリB細胞株DT40を用いて遺伝子破壊による詳細な研究を行なった。すなわち、FANCG遺伝子を破壊した細胞株はマイトマイシンCやシスプラチンなどのDNAに二本鎖切断を引き起こす薬剤に高感受性を示し、同薬剤や放射線照射による染色体断裂像の増加を示すと共に、実際に制限酵素I-SceIによるDNA二本鎖切断を組み換え修復によって修復する能力が正常細胞の11%に低下していた。

以上のように、本研究はFanconi 貧血症 (FA) 原因遺伝子のひとつであるFANCGがDNA二本鎖切断障害の修復において、相同性組み換え修復の一端を担う重要な因子であることを示したもので、意義ある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。