

Title	Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi Anemia(Abstract_要旨)
Author(s)	Hira, Asuka
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2015-09-24
URL	http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k19269
Right	許諾条件により本文は2016-06-04に公開; © 2015, Elsevier. Licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/ a link should be provided to the final publication via its DOI.
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏名	平 明日香
論文題目	Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi Anemia (ユビキチン結合E2酵素UBE2T遺伝子変異を原因としたファンconi貧血の発症)		
(論文内容の要旨) ファンconi貧血 (Fanconi anemia, FA) は先天性骨髄不全症候群の1つであり、1927年、スイスの小児科医 Guido Fanconi によって報告された劣性の小児遺伝性疾患である。本症においては、進行性の骨髄不全、急性骨髄性白血病や固形腫瘍の合併、先天奇形や不妊などの臨床症状が引き起こされる。FAには現在までに17の責任遺伝子が知られており、その産物であるFA蛋白質群はひとつの分子ネットワーク (FA経路) において働く。FAの本態は、内因性アルデヒド等によるDNA鎖間架橋をはじめとしたDNA損傷の修復不全から生じるゲノム不安定性と考えられる。 ユビキチン結合E2酵素であるUBE2Tは、E3であるFANCLを介してFANCD2/I複合体をモノユビキチン化し、このことはFA経路におけるキーとなる現象と考えられている。エクソーム解析やarray comparative genomic hybridization (aCGH)解析によって、日本人ファンconi貧血患者2名においてUBE2T遺伝子のbiallelic mutationを同定した。症状からは2名とも典型的なFA患者であった。2名はUBE2TのN末端に位置するミスセンス変異c. C4>G (p. Gln2Glu)を共通して持っており、細胞にはこの変異を持ったUBE2T蛋白質を発現していた。正常のUBE2Tをレンチウイルスによって導入すると、FANCD2のモノユビキチン化やDNA損傷部位への集積、DNA架橋剤に対する感受性、DNA架橋剤添加後の染色体脆弱性の回復を認め、このUBE2T変異がこれらの症例においてFA発症の原因であることがわかった。UBE2T変異によるFA症例をFA-Tと呼ぶことがHUGO Gene Nomenclature Committeeによって承認された。このミスセンス変異は、In vivoにおいてもIn vitroにおいても、基質であるFANCD2のモノユビキチン化を障害したが、自己ユビキチン化は低下しておらず、E3酵素FANCLとの結合を特異的に障害することを見出した。さらに、患者の細胞を用いて、UBE2Tのノックダウンを行うと細胞はマイルドに紫外線処理に感受性となったが、正常UBE2T発現は紫外線感受性に影響をおよぼさなかった。したがって、このミスセンス変異p. Gln2GluはFA経路におけるUBE2T機能は低下させるが、紫外線感受性には影響がなく、separation of function mutationと考えられた。以上、本論文では、UBE2Tの両アレルの変異によるファンconi患者の新規サブグループFA-Tを同定した。			

(論文審査の結果の要旨)

ファンconi経路のE2酵素であるUBE2Tは、E3であるFANCLを介してFANCD2/I複合体をモノユビキチン化し、これはFA経路におけるキーとなる現象である。日本人FA患者2名においてUBE2T遺伝子の変異を同定した。臨床症状は典型的で、N末端に位置するミスセンス変異c. C4>G (p. Gln2Glu)を共通して持っていた。正常のUBE2Tを導入により細胞学的レベルで病的所見の回復を認め、UBE2T変異がFA発症の原因であることがわかった。この変異は、基質であるFANCD2のモノユビキチン化を障害したが、自己ユビキチン化は低下しておらず、FANCLとの結合を特異的に障害することを見出した。さらに、UBE2Tのノックダウンを行うと徐々に紫外線処理に感受性となった。したがって、この変異p. Gln2GluはFA経路におけるE2機能は低下させるが、紫外線感受性には影響がなく、separation of function mutationと考えられた。

本論文では、UBE2TによるFA患者の新規サブグループFA-Tを同定した。以上の研究はファンconi貧血と関連のDNA損傷応答の解明に貢献し、発がん機構や幹細胞維持のメカニズム理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成27年7月23日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降