

第75回 病態生化学セミナー

日時：平成25年8月29日（木曜日）午後4時00分～

場所：医学部 図書館3階 視聴覚室

演題1：甲状腺刺激ホルモンシグナルは、BRAfV600E 甲状腺がんマウスモデルにおける腫瘍の高度悪性化に関与している。

Thyrotropin signaling confers more aggressive features on BRAfV600E-induced thyroid tumors in a mouse model.

演者：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 原研医療

光武 範吏 先生

甲状腺乳頭がん（PTC）は最も頻度の高い内分泌系がんであり、BRAfV600E 変異をはじめとする MAPK シグナルの恒常的な活性化がその重要な病因の一つとされている。近年の臨床・疫学調査の結果から、PTC の発症・再発のリスクと甲状腺細胞の増殖・分化に重要な役割を果たす甲状腺刺激ホルモン（TSH）の血清値との関連が論じられているが、詳しいメカニズムは明らかにされていない。そこで我々は、サイログロブリンプロモーターBRAfV600E トランスジェニックマウスと Tsh レセプターノックアウトマウスを用い、BRAfV600E 誘発甲状腺がんマウスモデルにおける TSH シグナルの役割を検証した。その結果、TshR シグナルをブロックすると、甲状腺細胞の増殖低下のみならず、被膜浸潤や低分化領域の減少、アポトーシス細胞の増加等も観察され、より幅広い現象に TSH シグナルが関わっていることが示唆された。

【光武 範吏】

演題2：紫外線高感受性症候群責任遺伝子UVSSAの同定と分子機能解析

一次世代ゲノム解析とハイスループットイメージングを利用した効率的なジーンハンティング法—

Molecular coning and characterisation of the UV-sensitive syndrome responsible gene, UVSSA

演者：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 原研分子

荻 朋男 先生

紫外線感受性症候群(UVSS)は、転写共役修復(TC-NER)欠損性の遺伝性疾患であり、アクティブに転写されている遺伝子のDNA損傷を効率的に除去できないために、光線皮膚炎を発症する。TC-NERによるDNA除去が開始されるためには、DNA損傷箇所で停止した伸長型RNAポリメラーゼ(RNA polII)が、バックトラッキングにより待避される必要がある。しかしながら、この詳細な分子メカニズムは明らかにされていない。我々は全エキソームシーケンシングにより、UVSS相補性A群の責任遺伝子として機能未知の遺伝子KIAA1530を同定し、UVSSAと命名

した。UVSS-A群の患者ではUVSSA蛋白質の発現を欠くためTC-NERが完全に欠損している。UVSSA蛋白質の分子機能解析を実施したところ、UVSSAはTFIIHの多くの因子と相互作用し、DNA損傷依存的に、RNA polIIの安定的なユビキチン化を促進することが明らかになった。この結果、TC-NER欠損性疾患でも非常にマイルドな病態であるUVSSと、他の重篤な症状を示すコケイン症候群との臨床所見の違いを理解する助けとなった。

今回のセミナーでは、UVSSA のクローニングに用いた、次世代ゲノム解析法とハイスループットイメージングの融合技術についても紹介する。

【荻 朋男】

(参考文献)

Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase II processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair

Nakazawa et al.

Nature Genetics 44, 586-592 (2012) doi:10.1038/ng.2229

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp