Ataxia-telangiectasia——DNA 修復と癌, 免疫, 中枢神経を結びつけるヒトの遺伝病†

井 上 正

(国立遺伝学研究所)

緒 言

細胞には DNA に生じた傷害を修復する能力があることが示唆されて、半世紀近くが経過したが、現在でもなお修復機構の研究は種々の側面から注目されている。とくに微生物系においては、近年、修復に関しての2つの新しい仮説——SOS 修復⁽¹⁾と適応応答⁽²⁾——が提唱され、それらを支持する実験成績が続々と報告されている。一方サルモネラ菌を用いた突然変異原検出法(Ames 法)の開発により、発癌性と突然変異原性の間には強い相関があることが明らかにされ、突然変異原物質の多くは DNA 傷害性を有することを考え合わせると、少なくとも一部の発癌と DNA 傷害ないしはその修復との関連性に疑いをさしはさむ余地はないように考えられる。

ヒトにおける発癌と DNA 修復の関係を直接に証明したのは Cleaver で、彼は、高頻度で皮膚癌を発症する遺伝病である xeroderma pigmentosum (XP) の患者が、紫外線による DNA 傷害の修復ができないことを、患者から得た皮膚の培養細胞を用いて初めて示した⁽³⁾。この報告をきっかけとして、以後多くの研究がなされてきたが、なかでも注目すべきは Maher らの報告で、彼女は、XP 細胞が正常細胞に比べ紫外線誘発突然変異頻度が高いことを明らかにした。この結果は、発癌のモデルとしての、いわゆる“体細胞突然変異説”を支持するものとして、きわめて重要である⁽⁴⁾。

このように XP は、ヒトにおける発癌と DNA 修復

との関係を明らかにするために有用な材料であるが、XP 以外にも、同様な観点から注目をあびているのが本稿で紹介する ataxia-telangiectasia (A-T) である。A-T も XP と同様 DNA 修復機構に欠損がある突然変異と考えられ、患者から得た培養細胞は、修復過程ひいては発癌過程に関係するヒトの突然変異株として、現在使用しうるきわめてわずかの材料の一つである。

XP が紫外線に高感受性であり、また、患者に発生する癌の大部分が紫外線(太陽光)にさらされた部位に生ずる皮膚癌であるのに対し、A-T は X 線等のイオン化放射線に高感受性であり、またその癌はとくに X 線等の照射を受けなくても、高頻度に発生することが知られている。イオン化放射線は、紫外線に比べきわめて多様な傷害を DNA 上に生成させ、それらの修復の機構については不明の点が多く残されているが、この傷害の多様性は、A-T における発癌が XP のそれよりも、より一般的なモデル系となりうる可能性も示唆する。

本稿では、こうした観点から、A-T の諸性質についてまず臨床的観察を簡単に述べ、次に、培養細胞を用いて得られた結果につき、やや詳しく解説するとともに、最近発見された A-T のモデル実験動物である waste マウスについて得られた知見も紹介する。

I. 臨床症状

1. 症 状

A-T はその名の示すとおり、運動失調(ataxia)と毛細血管拡張(telangiectasis)をその主な病徴とする。運動失調はすべての患者に例外なく観察されるものであり、生後1年前後の、歩行を開始したとき、頭やときには体軀を維持できずに前後左右に動揺させ、歩行困難を呈することにより発見される。

毛細血管拡張は運動失調よりもやや遅れ、4~6歳で

† Ataxia-Telangiectasia——A Link between DNA Repair, Cancer, Neuropathology and Immune Deficiency.
Tadashi INOUE (National Institute of Genetics, Yata, Mishima 411)

まず結膜に両眼対称に現れ、徐々に目以外の部分に拡大し、耳や口蓋、さらに首から腕に広がる。

上記2種の病徴に加えて、多くの場合に観察されるのは鼻炎、気管支炎あるいは肺炎などの呼吸器感染症にきわめて罹患しやすいことである。肺炎による死亡は本症の患者の死因の第一を占める。

2. 臨床生化学

A-T 患者に対して多くの臨床生化学的検討が加えられているが、ほとんどすべての場合に観察されるのは、IgA および IgE の低下であり（両者は必ずしも同時に減少しない）、これが感染症に罹患しやすい原因と考えられる。なお剖検によれば、胸腺の異常が見出されることが多い。また、 α -フェトプロテインの増加もしばしば観察され、ときには正常値の10倍以上の値を示すこともある。免疫応答の低下と α -フェトプロテインの増加は、次項に述べる好発癌性と直接あるいは間接に関連していると思われる。

3. 好発癌と遺伝

A-T 患者の好発癌性は古くより指摘されていた。Kersey らは数多くの症例を集め、A-T 患者の発癌率を10%と推定している⁽⁵⁾。A-T における発癌のほとんどが20歳以前に発症するものであり（その1/2は10歳以前）、さらに、死因の第1位を占める感染症による死亡の寄与を除外して考慮すると、A-T の患者は、正常人の数百倍の高頻度で発癌すると推定される。癌のタイプは、正常人集団のそれとはかなり異なっており、また放射線被曝事故後の発癌のタイプとも一致しない。

A-T が家族性の疾患であることは古くから示唆されてきた。Tadjoedin らは、A-T 患者の家系に詳細な検討を加えることにより、本疾患がメンデル式の常染色体性劣性遺伝病であることを示したが⁽⁶⁾、この事実と A-T の発生率が約 1/40,000 であることを考え合わせると、一般ヒト集団中の A-T 遺伝子の頻度は1%と計算され、もしヘテロ個体（患者の両親など）においても A-T 遺伝子が好発癌性を示すとする、この遺伝病の一般ヒト集団における発癌に対する影響はきわめて重大なものとなる。Swift らはこのような観点から、A-T 患者の血縁者を対象として広範な疫学的・集団遺伝学的検討を加え、45歳以下のヘテロ個体が癌に罹患する確率は正常個体の5倍以上であり、また45歳以下で癌により死亡した者の5%は A-T ヘテロ個体であると推定している⁽⁷⁾。後述するように、細胞レベルでは A-T ヘテロ細胞

にも若干の異常が検出されるという報告もあるが、集団検診で検出可能なヘテロ個体の同定法はまだ確立されていない。

4. イオン化放射線高感受性

近年 A-T に関する研究が活発に行われるようになったのは、この遺伝性疾患の患者がイオン化放射線に高感受性を示すことが明らかにされたことがきっかけとなった。1975年にバーミンガムの Cunliffe らは、7歳の男児の A-T 患者に発生した肺癌に対し、切除手術後に X 線を照射したところ 2000rad 照射後に照射部位に紅斑が生じ、さらに 3000rad まで照射を続けたところ病状がきわめて悪化したので照射を中断したが、3週間後には、患者は死に至ったことを報告した⁽⁸⁾。Cunliffe らの観察は、同じバーミンガムの細胞生物学者 Harnden の知るところとなり、彼はただちに、A-T 患者より得た初代培養線維芽細胞を用いて、A-T のイオン化放射線高感受性を細胞レベルで明らかにした⁽⁹⁾。A-T のイオン化放射線高感受性は現在までに調べられたすべての例で確認されており、例外はない。それゆえ、最近では A-T の診断をバイオプシーした細胞のイオン化放射線感受性を調べることによって行うことが提唱されている。

II. 細胞生物学的観察

1. DNA 傷害に対する高感受性

A-T 患者より得た細胞がイオン化放射線に高感受性を示すことが明らかにされたのちに、DNA 傷害作用を持つその他の放射線や化学物質の効果を調べるために多くの実験がなされた。イオン化放射線による DNA 傷害はきわめて多様な形態をとり、それらのうちで、どれが A-T 細胞のイオン化放射線感受性に関係しているのかが不明であるので、より特異的な傷害を DNA にもたらす紫外線や化学物質（その大部分は突然変異原物質）の効果について検討を加えれば、この点が明らかになると考えられたからである。調べられたなかで、例外なくすべての A-T 細胞系統が高感受性を示すのはブレオマイシンで、その感受性は、ときとして正常細胞の20倍にも及ぶ。ブレオマイシンも多様な DNA 傷害を誘起するが、そのなかの主要因子は、チミン塩基の離脱による脱ピリミジン部位であることが知られている。イオン化放射線による DNA 傷害のうちにも、塩基（主にプリン塩基）の離脱があり、この点で両者は共通の効果を持つので、A-T 細胞の異常を DNA 脱塩基部位の修復異常と推

定することもできるが、後に述べるように生化学的検討からはこれを肯定する成績は得られていない。

一方、紫外線 (254 nm) に対してはすべての A-T 細胞系統が共通して正常細胞と同様な反応性を示す。バクテリアの放射線感受性においては、イオン化放射線感受性と紫外線感受性が相伴って行動するのが普通であり、この2種の放射線のいずれか一方にのみ高感受性（あるいは抵抗性）を示すことは、紫外線にのみ高感受性を示す *uvr* 突然変異株などを除いてはあまり観察されない。これに反し、ヒトにおいては、紫外線高感受性遺伝病の XP はイオン化放射線には完全に正常な反応性を示すことが知られている。すなわち、バクテリアではおそらく上記2種の放射線による DNA 傷害の修復過程に共通する部分が多くあるのに対し、ヒト細胞では、それらが互いに独立して機能していることを示唆する。

2. DNA 傷害の修復欠損

バクテリアの放射線高感受性株の大部分は、その原因が放射線による DNA 傷害の修復欠損に起因することが知られており、ヒトにおいても XP は紫外線による DNA 傷害の主要因子であるチミン二量体の除去機構に欠損があることが明らかにされている。それゆえ、A-T のイオン化放射線高感受性も修復欠損によるのではないと考えられ、これを確認するための種々の実験が精力的に行われた。修復欠損を示すためには原理的に異なるいくつかの実験系が存在するが、たとえば以下に示す Cox らの実験⁽¹⁰⁾は、培養細胞を用いた *in vitro* の系としては最も信頼性が高いものと思われる。彼らの実験系は、いわゆる *potentially lethal damage* からの回復を見るもので、その原理は以下のようなものである。

すなわち、*in vitro* でプラトーまで増殖させ、分裂を行わなくなった細胞にかなりの量の X 線を照射し、照射後種々の時間インキュベートしたのち、生き残った細胞数を測定する。もし細胞に修復能があれば、照射によって生じた DNA 傷害（修復されなければ致死的な作用を持つ、すなわち *potentially lethal damage*）は、照射後のインキュベーションの間に修復され、生き残りの細胞数が増加するが、修復能がなければこのような増加は起らない。彼らの得た結果によれば、正常細胞は照射後6時間のインキュベーションにより生き残り細胞数が約10倍増加するが、A-T 細胞ではこのような増加は24時間インキュベートしても検出されない。つまり A-T 細胞は修復能を欠損していると結論できる。なお修復異

常に関する生化学的検討の結果については後述する。

3. A-T 細胞の突然変異性

紫外線に高感受性を示す XP 細胞は、紫外線による突然変異を高頻度で生じるので、XP における高い皮膚癌発生の原因を“体細胞突然変異”により説明できる。同様に、A-T に見られる好発癌を A-T 細胞の突然変異性から説明しようという試みが数多くなされてきたが、現在までのところ否定的な成績しか得られていない。すなわち A-T 細胞はイオン化放射線によってほとんど突然変異を起こさない。しかし、最近 Tatsumi らは、トランスフォームした細胞系統を用いて A-T が全く突然変異を起こさないとはいえないという結果を得ている⁽¹¹⁾。

4. 染色体異常

A-T はいわゆる染色体異常症候群の1つであり、患者から得たリンパ球や培養線維芽細胞において高頻度に染色体異常が検出される。異常の型は多様であるが、なかでは第14染色体の関係する転座の頻度が有意に高い。バンディングによる詳細な観察により、切断点は14q12と同定されているが、この近辺の異常が免疫系の癌患者より得た細胞にしばしば検出されるともいわれており、A-T に免疫系の癌が多発することを考え合わせると興味深いものがある。

A-T 細胞は、イオン化放射線などによる誘発染色体異常も正常ヒト細胞よりは高頻度で生じる。とくに G₀ 期に照射をすると、正常細胞ではほとんど検出されないクロマチッド型の異常が多数観察される。このことは G₀ 期の染色体は2本鎖 DNA からなっており、照射によって生じた1本鎖切断の修復に A-T が欠損を持つとすると説明できる。しかし後述のように生化学的手法によっては1本鎖切断の修復の異常は全く検出されていない。

なお A-T ヘテロ個体の染色体異常の頻度も正常細胞より有意に高いが、この結果は前項に記したヘテロ個体の好発癌性と密接に関連していると思われる。

III. DNA 修復に関する生化学的観察

一般に細胞は複数の DNA 修復機構を持ち、それぞれ独立に、また共同して、遺伝情報の維持を行っており、またそのうちのいくつかは、DNA 傷害を受けてのち新たに誘導されるものである。これらの修復機構に関する統一的理解は、バクテリアにおいてさえ、未だ不十分であるが、さらに、イオン化放射線はきわめて多種多様な傷害を DNA 分子に生じさせ、それらのうちには、化学

的性状はもちろん、致死効果の大きさ等に関しても不明なものも多く存在するので、A-T 細胞に欠損している修復機構を同定することは容易ではない。以下には、この同定を試みた多くの実験により明らかにされた結果より、(1) A-T 細胞中で正常に機能している機構と、(2) 少なくとも一部の A-T 細胞で異常が見出された機構とに分けて記すことにする。

1. A-T 細胞が正常な機能を持つ修復過程

a. DNA 鎖切断の修復 DNA 鎖切断は、イオン化放射線による種々の DNA 傷害のうちで、最もよく研究されているもので、その修復能は、照射により切断・低分子化された DNA が、細胞を保温することにより、再び高分子化する速度を、蔗糖密度勾配遠心等を用いて測定することで定量化できる。その際の密度勾配遠心をアルカリで行えば、いわゆるアルカリ感受性部位を含む 1 本鎖切断の、また中性で行えば、2 本鎖切断の修復に関する情報が得られる。A-T 細胞がイオン化放射線に対して高感受性であることを初めて示した Taylor は、直ちにこの方法を用いて、A-T 細胞の DNA 鎖切断修復能を正常細胞のそれと比較したが、両者の間に差は見出せなかった⁽⁹⁾。同様の結果は、他の研究者によっても報告されたが、密度勾配遠心法を用いるこれらの実験では、DNA の分子量変化の検出感度が低いので、致死効果を与えるに十分な線量の 100 倍にも相当する 10 kR 以上の線量を照射した細胞を用いなければならず、この点にやや問題があった。最近 Lavin らは、クロマチン構造の変化をエチジウムブロマイドを用いて拡大検出する系を利用し、DNA 10⁹ ダルトン当り 1 つの切断を検出する条件においても、A-T と正常細胞の差は見出せないと報告している⁽¹²⁾。A-T において鎖切断の再結合能の異常が見出されないのは検出感度が低いからであるとする説は、これで完全に除外されたといつてよい。

b. DNA グリコシラーゼと AP-エンドヌクレアーゼ いわゆる除去修復による異常塩基の除去には、従来より知られるスクレオチド除去に加えて、塩基除去の機構も存在することが明らかにされ、異常塩基を認識して、これとデオキシリボースとの間のグリコシドを切断する、グリコシラーゼが数多く見出されている。グリコシラーゼが作用して、異常塩基がとり除かれた後は、脱塩基部位(アプリーク、AP)となり、AP エンドヌクレアーゼにより、その近傍に鎖切断が生じ、以後は通常の除去修復と同様にエキソヌクレアーゼ、DNA ポリメラーゼお

よび DNA リガーゼの働きにより修復が完了すると考えられる。そこでこの塩基除去修復の初めの段階に作用するグリコシラーゼ活性を、ウラシル-DNA を用いて測定したが、A-T 細胞の異常は見出せなかった。また AP エンドヌクレアーゼも正常であり、AT 細胞において塩基除去の機構は正常であるように見える。しかしこれらの酵素活性の測定はいずれも、細胞粗抽出液を用いてなされており、調べられた酵素のいずれとも、ヒト細胞は蛋白として複数の相異なる成分からなることが知られているので、真に A-T 細胞に異常がないのかどうかについては、さらに検討する必要がある。

c. アルキル化剤による DNA 付加物の除去 メチルニトロソウレアは強力な発癌剤であり、DNA 塩基の種々の部位をメチル化する。それらのうちではとくに、O⁶ メチルグアニンが、突然変異および発癌に関与するといわれているので、Medcalf と Lawley は A-T 細胞の O⁶ メチルグアニンの除去能を正常細胞のそれと比較したが差は見出せなかった⁽¹³⁾。また、ニトロソグアニジン処理後の種々の DNA 付加物の除去能にも異常は検出されなかったという。

2. 少なくとも一部の AT 細胞に異常が見出された修復過程

a. γ -エンドヌクレアーゼ感受性部位の除去 *Micrococcus luteus* は、イオン化放射線照射した DNA をエンドヌクレオリティックに分解するいわゆる γ -エンドヌクレアーゼを有しており、部分精製したこの酵素は、DNA の修復の程度を測定する際によく用いられている。Paterson らは、 γ 線照射した細胞を、種々の時間保温した後、DNA を抽出精製し、そのなかに含まれる γ -エンドヌクレアーゼ感受性部位の量をアルカリ性蔗糖密度勾配遠心法を用いて調べ、ある A-T 細胞系統では、保温に伴う感受性部位の減少が正常細胞より遅いことを見出した⁽¹⁴⁾。この酵素が認識する DNA 損傷の化学的性状について明らかではないが、2 本鎖 DNA の高次構造の乱れや、塩基損傷がその主要な部位を占めると考えられ、少なくとも一部の A-T 細胞では、これらの除去修復に異常があると結論できる。

b. ブライマー活性化酵素 除去修復による DNA 傷害の修復には、除去された部位を、それに相補的な無傷の DNA 鎖を鋳型として、再び合成する過程がある。この過程は、もちろん酵素的に行われるが、現在までに調べられた DNA 合成酵素は、その起源によらずすべ

て、合成のプライマーとして 3'OH 末端を要求することが知られている。イオン化放射線によるさまざまな形の DNA 傷害のなかには、3'OH 末端を有しないものが多数存在するが、それらを除去し、DNA 合成酵素による修復合成が行われるためには、あらかじめ傷害部位を 3'OH 末端に変換しておかなければならない⁽¹⁵⁾。細胞は、実際に、このような変換を行う複数の酵素（プライマー活性化酵素）を有し、その作用により、 γ 線照射した DNA のプライミング活性が増大する。プライマー活性化酵素には、 γ 線照射した DNA をエキソヌクレオリティックに分解するものや⁽¹⁶⁾、AP エンドヌクレアーゼ活性を有するものがあり⁽¹⁷⁾、粗抽出液中の修復酵素活性を定量できる方法が開発されている⁽¹⁸⁾。この方法を A-T 細胞抽出液に応用したところ、正常細胞に比して、有意に低い活性しか検出できず、除去修復における A-T 細胞の異常が示唆された⁽¹⁸⁻²⁰⁾。また Edwards らも同様の測定系を用い、プライマー活性化酵素が A-T 細胞に欠損していることを示した⁽²¹⁾。彼らはさらに、XP などのイオン化放射線に対しては正常な反応を示す細胞では、この酵素の異常は見出されないことを明らかにし、この酵素活性が、イオン化放射線傷害の修復と密接に関係していることを確認した。

c. 修復 DNA 合成 上述の結果—— γ -エンドヌクレアーゼ感受性部位の除去と、プライマー活性化酵素活性に、A-T 細胞が異常を持つ——より、A-T 細胞に欠損する機能の少なくとも一部は、除去修復に関与することが示唆される。実際に、 γ 線照射後の修復のための DNA 合成量を測定すると、一部の A-T 細胞は正常細胞の約半分しかないことがわかった⁽¹⁴⁾。さらに、Vincent らは、オートラジオグラフィーを用いて、 γ 線照射後のいわゆる不定期 DNA 合成 (UDS) も A-T 細胞で有意に少ないと報告している⁽²²⁾。

d. 照射による DNA 複製の障害 動物細胞に、数 100 R のイオン化放射線を照射すると、DNA 複製が阻害されることは、よく知られているが、A-T 細胞では、この阻害がほとんど起こらないことが報告された。まず Houldsworth と Lavin が、彼らの持つ 4 つの A-T 細胞系統のすべてで、400 R の照射の後も、全く DNA 合成が阻害されないことを示し⁽²³⁾、次いで Smith と Paterson も、同様の観察を行った⁽²⁴⁾。このような現象は、イオン化放射線の場合だけでなく、A-T が高い感受性を示すブレオマイシンやネオカルチノスタチンで A-

T 細胞を処理したときにも観察される⁽²⁵⁻²⁷⁾。

このような、イオン化放射線によっては、DNA 複製が阻害されないという A-T 細胞の性質は、いかなる分子レベルの機構によっているのであろうか。たとえば、A-T 細胞では損傷を受けた DNA を複製する際の制御機構に異常があるかもしれない、または正常細胞では除去修復が機能しているので、複製は起こらず、A-T 細胞では、異常を持ったまま DNA の複製が進行してしまうのかもしれない。事実、Jaspers によれば、正常細胞における、照射による DNA 複製阻害は、複製開始の障害であり、A-T 細胞では照射しても複製開始が非照射のときと同様に起こっているという。

e. ポリ ADP リボース合成 ポリ ADP リボースは細胞核内に存在するホモポリマーで、クロマチンに結合しているポリ ADP リボースポリメラーゼにより、NAD⁺ の ADP リボース部分を材料として合成されることが知られている。このホモポリマーの生理的役割については、さまざまな仮説が提唱されているが、以下に述べる事実、このホモポリマーが DNA 傷害修復に重要な役割を担っていることを示している。①細胞を DNA 傷害性の物質あるいは放射線で処理すると急激にこのホモポリマー合成が促進され、細胞内 NAD⁺ 濃度が低下する。②ポリ ADP リボースポリメラーゼの拮抗阻害剤である 3-アミノベンズアミドにより DNA 鎖切断の修復が阻害される。③無細胞系のポリ ADP リボース合成は、共存する DNA 末端の数に依存して起こる。Edwards と Taylor は、このような事実を考慮しつつ、イオン化放射線によるポリ ADP リボース合成の促進を A-T 細胞と正常細胞で比較したところ、正常細胞が照射により 50% 以上の合成促進を呈する条件下で、A-T 細胞はわずかに 10% 程度の促進しか示さないことを見出した⁽²⁸⁾。外部から与えた DNA 分解酵素によって引き起こされるポリ ADP リボースの合成促進は、両細胞で差がないので、A-T 細胞がイオン化放射線照射によってはこのポリマー合成の促進を呈さないのは、ポリメラーゼに欠損があるためではなく、むしろ、その活性発現に必要な DNA 末端が A-T 細胞では生成されないためと解釈される。

ポリ ADP リボースが修復のいかなる過程に関与しているかは、未解決ではあるが、最近の実験成績によれば、このホモポリマーは除去修復後の DNA 鎖の結合に対し、重要な影響を持つことが示唆されている。

IV. A-T ヘテロ個体の問題

疾患としての A-T は出生 100 万当り 25 にすぎないので、その発見治療等に関しては、少なくとも公衆衛生学的見地からは問題にならない。しかし、先にも述べたように Swift らは、A-T 患者の血縁者の発癌率に関して広範な疫学的検討を加え、患者の両親等の A-T に関するヘテロ個体は、正常集団に比して有意に発癌率が高いことを見出した⁽⁷⁾。

A-T ヘテロ個体が正常ヒトに比して異常を有するであろうことは、細胞レベルの研究により示唆されていた。たとえば、Oxford らは、染色体異常の頻度がヘテロ個体より得た細胞で有意に高いことを観察し⁽²⁹⁾、また Paterson らも無酸素下で細胞の γ 線感受性を調べると、ヘテロ個体より得た細胞は、正常細胞と A-T 細胞の中間の感受性を示すことを見出している⁽³⁰⁾。

しかし、ヘテロ個体の γ 線感受性に関しては、必ずしもコンセンサスが得られておらず、たとえば、Kivsell らは、最近、いかなる照射条件下においても、ヘテロ個体より得た細胞の異常は検出されなかったと報告している⁽³¹⁾。

V. A-T のモデル実験動物 wasted マウス

発癌を DNA 修復の異常に直接結びつけ、その過程の少なくとも一部を、分子レベルで推定できるのは、XP がほとんど唯一の例であろう。すなわち、この場合、(イ) 個体レベルでの紫外線感受性と、紫外線による皮膚癌の発生、(ロ) 細胞の紫外線感受性と紫外線による高頻度の突然変異誘発、(ハ) 細胞の DNA 修復能の異常、の 3 つが互いに矛盾なく、この遺伝病における皮膚癌の原因が、“体細胞突然変異”によることを示唆している。しかし A-T の場合は細胞の突然変異が γ 線によってはほとんど生じないので、単純に XP と同じように考えることができない。それゆえ A-T における高発癌性の原因を、直接 DNA 傷害に結びつけずに、むしろ、この患者に一般的に観察される、免疫系の異常に帰すべきではないかという主張もある。

それでは、この免疫系の異常、さらには、運動失調や知能障害として表現される中枢神経系の異常等と、プライマー活性化酵素等でみられる修復の異常とは、いかにすれば結びつけることができるであろうか。A-T の臨床的諸性質の多くは、いわゆる terminal differentiation

の異常としてとらえることができるが、A-T はこの過程の調節に異常を持ち、修復の異常は、それに伴う二次的な変化の一つにすぎないと考えることもできる。すなわち、terminal differentiation においては、特異的遺伝子の増幅、組換え、トランスポジション、そしてそれに伴う“修復”等の DNA レベルでの劇的な変化が生じているであろうから、これらの秩序ある連携を調節する機能にも異常があれば、A-T に見られるようなきわめて多面的遺伝子発現を示すはずだからである。

以上のような観点から、A-T の異常の解析を行うには個体を用いた組織レベルでの研究が必要であり、培養細胞を用いる系では、きわめて不十分な情報しか得ることができないと予想される。それゆえ、A-T のモデルとなる実験動物系の開発が待たれていたが、最近 Schultz らが A-T ときわめてよく似た表現型を示すマウスの突然変異 wst を報告した⁽³²⁾。wst マウスは、遺伝様式、染色体異常多発、免疫異常、中枢神経系異常等、A-T の表現型と酷似した表現型を有し、培養細胞では検討することができないような、さまざまな実験を行うことができる。この遺伝病マウスを用いて、すでに、プライマー活性化酵素の活性低下や染色体異常の増大が、組織や発育段階に特異的に現れることが観察されており、wst マウスが terminal differentiation の異常モデルとして有効性を発揮することが期待される。

このように A-T や wst マウスに関する知識の蓄積は、発癌や修復の機構解明だけではなく、免疫学や、神経系の分化における DNA の動態の解明にも重要な情報を与えると考えられる。

以上に述べた研究のうち、筆者らによるものについては、以下の方々の、助言と協力なしには成しえなかったものです。国立遺伝学研究所、賀田恒夫博士、故加藤旌夫博士、故野口武彦博士、定家義人博士、横井山晶子氏、浅野純子氏、下位香代子氏。理化学研究所、安藤忠彦博士、柴田武彦博士、牧野修博士。三共株式会社、平野光一博士。残留農薬研究所、太田博敏氏。京都大学、佐々木正夫教授。Sussex 大学、B. A. Bridges 教授。また私と共同研究をしていただいた遺伝学研究所変異遺伝部の皆様にも厚く御礼申し上げます。

- (1) M. Radman, G. Villani, S. Boiteux, M. Defais, P. Caillet-Fauquet and S. Spadari: "Origin of Human Cancer," ed. by H. H.

- Hiatt, J. D. Watson and J. A. Winsten: Cold Spring Harbor Conferences on Cell Proliferation, Cold Spring Harbor, New York, 1977, p. 903.
- (2) L. Samson and J. Cairns : *Nature*, **267**, 281 (1977).
 - (3) J. E. Cleaver : *Nature*, **218**, 652 (1968).
 - (4) V. M. Maher, L. M. Ouellette, R. D. Curren and J. J. McCormick : *Nature*, **261**, 593 (1976).
 - (5) J. H. Kersey, B. D. Spector and R. A. Good : *Int. J. Cancer*, **12**, 333 (1973).
 - (6) M. K. Tadjoedin and F. C. Fraser : *Am. J. Dis. Child.*, **110**, 64 (1965).
 - (7) M. Swift, L. Sholman, M. Perry and C. Chase : *Cancer Res.*, **36**, 209 (1976).
 - (8) P. N. Cunliffe, J. R. Mann, A. H. Cameron, K. D. Roberts and H. W. C. Ward : *Br. J. Radiol.*, **48**, 374 (1975).
 - (9) A. M. R. Taylor, D. G. Harnden, C. F. Arlett, S. A. Harcourt, A. R. Lehmann, S. Stevens and B. A. Bridges : *Nature*, **258**, 427 (1975).
 - (10) R. Cox, W. K. Masson, R. R. Weichselbaum, J. Nove and J. B. Little : *Int. J. Radiat. Biol.*, **38**, 357 (1981).
 - (11) K. Tatsumi and H. Takabe : *Gann*, **75**, 1040 (1984).
 - (12) M. F. Lavin and M. Davidson : *J. Cell Sci.*, **48**, 383 (1981).
 - (13) A. S. C. Medcalf and P. D. Lawley : *Nature*, **289**, 796 (1981).
 - (14) M. C. Paterson, B. P. Smith, P. H. M. Lohman, A. K. Anderson and L. Fishman : *Nature*, **260**, 444 (1976).
 - (15) T. Noguti and T. Kada : *Biochim. Biophys. Acta*, **395**, 294 (1976).
 - (16) T. Inoue and T. Kada : *Biochim. Biophys. Acta*, **478**, 234 (1977).
 - (17) T. Inoue and T. Kada : *J. Biol. Chem.*, **253**, 8559 (1978).
 - (18) T. Inoue, K. Hirano, A. Yokoiyama, T. Kada and H. Kato : *Biochim. Biophys. Acta*, **479**, 497 (1977).
 - (19) T. Inoue, M. S. Sasaki, A. Yokoiyama and T. Kada : "Ataxia-Telangiectasia," ed. by D. G. Harnden and B. A. Bridges, John Wiley and Sons, London, 1982, p. 305.
 - (20) T. Inoue and A. Yokoiyama and T. Kada : *Biochim. Biophys. Acta*, **655**, 41 (1981).
 - (21) M. J. Edwards, A. M. R. Taylor and G. Duckworth : *Biochem. J.*, **188**, 677 (1980).
 - (22) S. S. Agarwal, D. Q. Brown, E. J. Katz and L. A. Loeb : *Cancer Res.*, **37**, 3594 (1977).
 - (23) J. Houldsworth and M. F. Lavin : *Nucleic Acid Res.*, **8**, 3709 (1980).
 - (24) P. J. Smith and M. C. Paterson : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **97**, 897 (1980).
 - (25) M. M. Cohen and S. J. Simpson : *Environ. Mutagen.*, **4**, 27 (1982).
 - (26) C. Morris, R. Mohamed and M. F. Lavin : *Mutat. Res.*, **112**, 67 (1983).
 - (27) M. M. Cohen and S. J. Simpson : *Mutat. Res.*, **112**, 119 (1983).
 - (28) M. J. Edwards and A. M. R. Taylor : *Nature*, **287**, 745 (1980).
 - (29) J. M. Oxford, D. G. Harnden, J. M. Parrington and D. J. A. Delhanty : *J. Med. Genet.*, **12**, 251 (1975).
 - (30) M. C. Paterson, A. K. Anderson, B. P. Smith and P. J. Smith : *Cancer Res.*, **39**, 3725 (1979).
 - (31) T. J. Kinsella, J. M. Mitchell, S. McPherson, A. Russo and F. Tietze : *Cancer Res.*, **42**, 3950 (1982).
 - (32) L. D. Shultz, H. O. Sweet, M. T. Davisson and D. R. Coman : *Nature*, **297**, 402 (1982).