

31G-pm06

AlkB homolog8 (ABH8) の遺伝子改変マウスの表現型解析

○中嶋 一裕¹, 北恵 郁緒里¹, 齊郷 耕佳¹, 長谷 拓明¹, 稲垣 貴昭¹,
上田 裕子¹, 松本 伊予¹, 深田 宗一郎¹, 小西 登², 山元 弘³, 辻川 和丈¹(¹阪
大院薬・細胞生理, ²奈良医大・病理病態, ³神戸学院大薬)

【目的】本研究室においてメチル化 DNA/RNA 脱メチル化酵素である大腸菌タンパク質 AlkB の新規ヒトホモログ遺伝子として ABH8 (AlkB homolog 8) を発見した。ABH8 は乳癌や膀胱癌などの癌組織において高発現していることが確認されており、癌化や癌の進行に関与していることが考えられる。本研究では、ABH8 の個体レベルでの機能解析を行うためにトランスジェニックマウス、およびノックアウトマウスを作製し、これらの遺伝子改変マウスの表現型解析を進めた。

【方法】ABH8 トランスジェニックマウスから臓器を摘出してホルマリン固定を行い、HE 染色によって病理組織解析を行った。ABH8 ヘテロマウス交配では4週齢の時点で遺伝子型判定を行い、ノックアウトマウスの出生率を検討した。またABH8ノックアウトマウスの骨髓細胞を GM-CSF 存在下樹状細胞へと分化させ、LPS およびpoly IC 刺激によるIL-12 の産生能を評価した。さらに、ABH8 の発現が比較的高い脾臓と大脳の RNA マイクロアレイ解析を行った。

【結果・考察】病理組織解析の結果 ABH8 トランスジェニックマウスにおいて炎症性細胞の浸潤や精巣における多数の組織病変が見られた。また、ABH8 ノックアウトマウスの骨髓由来樹状細胞では TLR刺激によるIL-12 産生能が低下していた。この原因として、ABH8 発現変化による RNA の異常修飾が免疫系へと影響を与えているのではないかと考えている。一方、ヘテロマウス交配による遺伝子型判定により、ABH8 ノックアウトマウスの出生率は1/4 以下とメンデルの法則に従っておらず、ABH8 が生存に関わる重要な機能を果たす分子であることも示唆された。現在、これらの表現型と癌の形成あるいは進行におけるABH8 の機能との関連性についてより詳細な解析を進めている。