

第257回原医研セミナー

第21回放射線災害・医科学研究 機構・拠点研究推進ミーティング

以下のとおり開催いたしますので、ご参加くださいますよう、ご案内いたします。

開催日時：2024年5月28日（火）17時30分～

開催方法：オンライン

接続先：Zoom(ミーティング) ID：890 6191 5257

Zoom URL：

<https://us02web.zoom.us/j/89061915257?pwd=Uk93L2JWWDJ3dnFkYmkvSjFGN21DZz09>

Zoom パスワード：538773（上記 URL をクリックして参加する場合は入力不要です）

タイトル：ラット曝露試験による放射性 56Mn 微粒子の障害作用の解明

発表者：広島大学 原爆放射線医科学研究所 疾患モデル解析研究分野

准教授 藤本成明 先生

広島・長崎の原爆被爆影響評価は、爆発時の初期放射線による外部被爆を想定した線量評価システムに基づいて行われてきた。一方で「早期入市被爆者」の研究等から、残留放射能による影響も含めた評価が必要であることが示唆される。そこで、原爆中性子線で土中で生成した主要な放射性同位体の一つ 56Mn（ β/γ 核種、半減期 2.6 時間）をモデルとして、それによる生物影響をラット曝露試験により検証した。本研究は、動物曝露施設を持つカザフスタン国立核研究センター及び同国セメイ医科大学との共同研究により実施した。MnO₂ 微粒子を原子炉中性子線で放射化して雄 Wistar ラットへ吸入曝露した後、肺および精巣への影響を検索した。56MnO₂ 微粒子曝露によるラット全身線量は 100mGy 以下であったが、肺で障害性マーカーの発現変化、精巣で雄性ホルモン合成への障害性が認められた。ラットにおいて、56MnO₂ 微粒子内部被曝により比較的低い被曝線量で生物影響のあることが示された。

タイトル：脱ユビキチン化酵素 CYLD の遺伝子異常による新規免疫不全症の病態解明

発表者：広島大学 原爆放射線医科学研究所 放射線ゲノム疾患研究分野

准教授 浅野孝基 先生

原発性免疫不全症（PID）は、宿主の遺伝的な要因により生体防御機構が破綻し、様々な病原体に対して易感染性を示す疾患である。近年の次世代シーケンサーによる技術的革新にともない、これまでに 400 を超える責任遺伝子が同定され、それに基づいた病態解明や治療法の開発が行われてきた。

今回我々は、胸腺低形成や低ガンマグロブリン血症を伴う複合免疫不全症、多発性丘疹状毛包上皮腫（TPM）、骨粗鬆症などを呈する女兒において、全エクソーム解析から新規 *CYLD* 複合ヘテロ変異を同定した。*CYLD* と協調してユビキチン修飾を制御する他の酵素（LUBAC, OTULIN, A20）の遺伝子異常は、PID や自己炎症性疾患の原因となることが報告されている。ヒトでは *CYLD* のヘテロ変異が TPM を引き起こすことが知られるのみで、ホモ変異や複合ヘテロ変異に伴う免疫疾患の報告はない。一方で、*cyld* ノックアウトマウスの表現型は、胸腺低形成や骨粗鬆症を呈するなど本患者との類似点も多い。現在我々は本疾患を新規免疫不全症（AR-CYLD 異常症）と考え、疾患概念確立を試みている。

新規疾患概念を確立するためには多角的な解析が必要とされる。特に、疾患概念確立のためには、同一遺伝子に変異を持つ複数家系の同定が必要となる『N-of-1』問題を解決する必要がある。この『N-of-1』問題を解決し、疾患概念を強固に確立するための疾患モデルマウスを用いた病態解析も現在進行中である。