



# Four types of possible founder mutations are responsible for 87 % of Japanese patients with xeroderma pigmentosum variant type

正木, 太朗

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2008-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4438

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004438>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	正木 太朗
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 1956 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 20 年 9 月 25 日

【 学位論文題目 】

Four types of possible founder mutations are responsible for 87 % of Japanese patients with xeroderma pigmentosum variant type(日本人色素性乾皮症バリエント群の 8 7 %は、DNA ポリメラーゼイータの 4 種類の創始者変異が原因である。)

審 査 委 員

主 査	教 授	松尾 雅文
	教 授	南 博信
	教 授	西尾 久英

遺伝子は、環境中の放射線、紫外線など種々の外因性物質、ならびに細胞内代謝により生じる酸化ストレスなどの内因性の物質によって損傷が生じている。遺伝子に生じた傷がそのまま複製されて誤った遺伝情報が伝えられることを防ぐために、生物には遺伝子に生じた傷を修復する多様な機構が備わっている。ヒトでは紫外線 DNA 損傷であるダイピリミジン二量体の修復にはヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair; NER) が働くが、それでも傷が残ってしまった場合に、複製フォークが DNA 損傷に遭遇した際に損傷を乗り越えて複製をおこなう損傷乗り越え機構はたらく。

ヌクレオチド除去修復が欠損した場合に、色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP) の A~G 群が発症し、損傷乗り越え機構に障害があるとバリエーション群 (XP-V) が発症する。日本人 XP の発生頻度は、全人口に対して 22,000 人に 1 人と推定されており、欧米の 250,000 人に 1 人と比較すると多い。その中で、XP-A 群は約半分であり、XP-V 群は約 1/4 を占めている。XP-V 群は、露光部に皮膚癌を発症する常染色体劣性遺伝病であるが、神経症状は伴わない。日光曝露後の紅斑を自覚していないことが多く、遮光が不十分なために、中年以降に露光部に皮膚癌が生じて、初めて診断される例が多かった。また、ヌクレオチド除去修復の指標となる不定期 DNA 合成能は低下しないことも多く、細胞生物学的修復テストでの確定診断は難しい。XP-V の原因遺伝子が 1999 年に花岡らにより DNA ポリメラーゼ h (POLH) と同定され、症状が完成するまでに診断を確定することが可能となった。XP-V は 6 番染色体短腕 6p21.1-6p12 に座乗しており、40kb の塩基よりなり、11 エクソンからなっている。

本研究では、これまでに臨床的、細胞生物学的に XP バリエーション群を強く疑った症例のうち同意書を取得できた 29 症例について DNA ポリメラーゼ h の変異について調べ、臨床像、細胞生物学的修復能との関連性について調べた。患者の年齢分布は 13 才~82 才 (平均年齢 55.1 才) 男性 12 例、女性 17 例。2 例を除いて皮膚癌を生じていた。皮膚癌初発年齢は 22 才~76 才 (平均 46 才) であった。UDS は 57~115% (平均 87%)。コロニー形成能を用いた紫外線致死感受性は正常ないし軽度感受性で、カフェイン (0.5~1mM) 存在下で紫外線致死感受性は増強した。

遺伝子解析は XP-V 遺伝子のエクソンイントロン境界領域を含めプライマーを設定し、11Exon 全てをシークエンスしたところ、29 例中 27 例に遺伝子の変異を認めた。エクソン 4、6、8、9、11 の 7 カ所に変異を見つけ、既報告例 4 例のうち 3 例の変異と同一の変異も含まれた。そのうち、エクソン 4 の G490T の変異が 33%、

エクソン 6 の C725G が 11%、エクソン 8 の G916T が 20%、エクソン 11 の del 1661A が 22% で、この 4 カ所の変異が日本人バリエーション群患者の変異のおよそ 87% を占めた。これらの 4 種類の変異は日本人以外では見つかっておらず、創始者変異の可能性が示唆される。遺伝子診断を行う際に、これらの塩基配列を調べることは有用であると思われる。

次に、遺伝子変異から推測される蛋白とそれらの変異を持つ患者の臨床症状とのあいだに関連性があるかを検討した。POLH 蛋白は 713 アミノ酸からなっているが、catalytic domain は最初の 511 アミノ酸に、保存領域は最初の 400 アミノ酸である。del 1661A だけは catalytic domain を保持していることが推定され、C725G、G916T、C1066T は catalytic domain より内側で切れることが推定される。G490T の変異からは 2 種類のスプライス異常がおきるため、生成される蛋白の大きさを推定するのは困難である。最小紅斑量 (MED)、雀卵斑様色素斑の出現時期、皮膚癌初発年齢、不定期 DNA 合成 (UDS) などを指標として、それぞれ遺伝子型と臨床症状との関連性を比較してみた。皮膚癌初発年齢以外の点については大きな差がみられなかったが、基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫の平均発癌初発年齢を遺伝子変異の箇所別に比較すると、del1661A ホモ接合体 (あるいはヘミ接合体) 6 症例の平均年齢は 56、63.7、67 歳であり、C725G、G916T、C1066T のホモ接合体 (あるいはヘミ接合体) 8 症例の平均年齢 47.2、53.7、48 歳よりも高齢であった。また発癌を伴わない 2 例も del1661A を homozygous にもつ患者に含まれた。G490T の基底細胞癌、有棘細胞癌の平均発癌初発年齢は 48.2 歳、48.2 歳であった。遺伝子型と表現型との相関性が類推されるが、症例数がまだ十分でないことや、日光曝露時間の個人差もあり、これからの検討課題である。

紅斑反応については FL32S-E-30 sunlamps を使用し、背部から 30cm の距離から紫外線を照射した後の MED (最小紅斑量) (紫外線照射 24 時間後にかろうじて認識できる程度の紅斑が生じる最小紅斑量) を測定していた。29 症例のうち MED を調べることの出来た 19 例では全例、日本人の MED の正常域である 60~140 mJ/cm<sup>2</sup> のなかに収まった。日光曝露後皮膚があかくなりやすいと自覚している症例は少ないことと矛盾しない結果であり、色素性乾皮症バリエーション群の患者が、中年以降に皮膚癌を生じてはじめて皮膚科を受診した際に診断されることを説明する。今回、皮膚癌発症まえの 13 歳の時点で診断することのできた小児例があり、日本人色素性乾皮症バリエーション群の診断のために、免疫沈降法と del1661A、C725G、G916T、

C1066T の 4 カ所の遺伝子解析を行うことは、簡便かつ有用な方法と思われる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1957 号	氏 名	正木 太朗
論文題目 Title of Dissertation	<p>日本人色素性乾皮症バリエーション群の 87%は、DNA ポリメラーゼ イータの 4 種類の創始者変異が原因である。</p> <p>Four types of possible founder mutations are responsible for 87% of Japanese patients with xeroderma pigmentosum variant type.</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 松 尾 雅 文 Chief Examiner 副 査 南 博 信 Vice-examiner 副 査 西 尾 久 英 Vice-examiner</p>		
審査終了日	平成 20 年 8 月 20 日		

（要旨は 1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度）

2 例も del1661A を homozygous にもつ患者に含まれた。遺伝子型と表現型との相関性が類推されるが、症例数がまだ十分でないことや、日光暴露時間の個人差もあり、これらは、これからの検討課題と結論づけた。

さらに最小紅斑量 (MED) を調べることの出来た 19 例では全例、日本人の MED の正常域である  $60\text{--}140\text{mJ/cm}^2$  のなかに収まった。日光暴露後皮膚が赤くなりやすいと自覚している症例が少ないことと矛盾しない結果である。

本研究は、日本人色素性乾皮症バリエーション群の診断には、del1661A、C725G、G916T、C1066T の 4 カ所の遺伝子解析を行うことが、簡便かつ有用であることを明らかにし、XP-V 群の臨床診断の確立に重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。