

氏名	韓 振 波
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2085号
学位授与の日付	平成11年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科生理系専攻
学位論文題目	Assignment of three Chinese xeroderma pigmentosum patients to complementation group C and one to group E (中国人色素性乾皮症患者の遺伝的相補性群の解析) (主査)
論文調査委員	教授 宮地良樹 教授 佐々木正夫 教授 池永満生

論 文 内 容 の 要 旨

「研究の目的」

色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum, 以下XPと略す)は, 日光過敏性を呈する常染色体性劣性の遺伝病で, 露光部に皮膚癌を多発する。XP患者の細胞は, 紫外線でDNAに生じるピリミジンダイマーを除去修復する能力が低下しているために, 紫外線による致死および突然変異の誘発に対して, 著しく高い感受性を示す。細胞融合法を用いた相補性テストによって, XPにはA~G群の7種類の除去修復欠損型の遺伝的相補性群と, 見かけ上は修復能が正常なバリエーションの存在が知られている。日本のXP患者にはA群が非常に多いが, 逆にC群の患者は少ない。一方, 米国やヨーロッパではC群とD群患者の割合が多い。しかし, 日本以外のアジア諸国のXP患者については, 相補性群の分布に関する報告はほとんどないのが現状である。本研究では, 中国人4例のXP患者由来の細胞を用いて, DNA修復能を調べることによって相補性群を同定した。

「材料と方法」

中国人のXP患者4例の皮膚生検試料から線維芽細胞を樹立した。このうち3例(XP 1 CNX, XP 2 CNX, XP 3 CNX)は寧夏回族自治区に在住しており, 1例(XP 1 CBJ)は北京の住民である。相補性群解析のための標準細胞には, 正常細胞, 相補性群が既知のA, C, D, E, F, G群細胞, およびバリエーション細胞を用いた。

細胞の紫外線感受性はコロニー形成能によって判定した。DNA除去修復能は, 紫外線照射後の³H-チミジンのDNAへの取込み量をオートラジオグラフィで検出する方法, すなわち不定期DNA合成(UDS)によって定量した。また, 相補性群の同定は, 検体細胞と各相補性群の標準XP細胞とをポリエチレングリコールで細胞融合させた後, 紫外線を照射して融合二核細胞におけるUDS量を計測することによって行った。

「結果」

DNA除去修復能の指標となる紫外線照射後のUDS量は, XP 1 CNXは正常細胞の66%と高い値を示したが, 他の3株(XP 1 CBJ, XP 2 CNX, XP 3 CNX)は正常細胞の10~20%に低下していた。相補性テストに関しては, XP 1 CNXは既知のA, C, D, FおよびG群のXP細胞とは相補性を示したが, E群細胞との間に相補性が認められなかった。このことから, XP 1 CNXはXPE群に属することが明らかとなった。同様に, UDS量が正常細胞の20%以下であった3種類のXP細胞は, C群細胞とのみ相補性を示さなかったことから, これらの患者はC群に属すると結論された。なお, コロニー形成能で見た細胞の紫外線感受性も, 相補性群同定の結果と一致するものであった。

「考察」

中国人XP患者4例の相補性群解析を行い, 3例がC群, 1例はE群に属することを明らかにした。これまで, 我々の研究室で行った解析結果などを併せると, 相補性群が確定した中国人XP患者12例中8例がC群に属することになる。このことは, 日本人XP患者の中でC群の頻度が5%以下と低いことと対照的であり, 大変興味深い。また, 今回E群と同定した患者

XP 1 CNXは、年齢（48歳）を考慮すると臨床症状が比較的軽微であり、DNA修復能が臨床症状に密接にかかわっていることを確認した。

論文審査の結果の要旨

色素性乾皮症（XP）は日光露光部に皮膚癌を多発する遺伝病で、紫外線誘発DNA損傷の修復能力が低下している。XPにはA～Gの7種類の遺伝的相補性群が存在し、欧米諸国ではCとD群の患者が多いが、日本の患者にはA群が非常に多いのが特徴である。しかし、日本を除くアジア諸国の患者に関しては、相補性群の分布がほとんど分かっていない。本研究では、中国人のXP患者4例の細胞について、相補性群を同定した。

検体細胞と相補性群が既知のXP細胞を融合し、融合2核細胞におけるDNA修復能の回復を、オートラジオグラフィによる不定期DNA合成量を指標として判定した。3例のXP細胞はC群細胞とは相補性を示さなかったが、それ以外の群のXP細胞との間には相補性が認められたので、C群と同定した。また、1例はE群であることを明らかにした。これまでの報告例と併せると、中国人XP患者ではC群の頻度（8/12例）が高いことが示唆されるので、日本人患者中にはC群の頻度が5%以下と低いことと対照的である。

以上の研究は、DNA修復能と発がんとの関連性の解明に貢献し、遺伝的特性の民族差の研究に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成11年1月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。