

氏 名	谷 岡 未 樹
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1936 号
学位授与の日付	平 成 19 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Molecular analysis of DNA polymerase eta gene in Japanese patients diagnosed as xeroderma pigmentosum variant type (色素性乾皮症バリエーション群と診断された日本人患者におけるDNAポリメラーゼイータ遺伝子の分子的解析)
論文調査委員	(主 査) 教 授 武 田 俊 一 教 授 小 松 賢 志 教 授 松 田 文 彦

論 文 内 容 の 要 旨

色素性乾皮症は著明な光線過敏と露光部の皮膚癌を特徴とする常染色体劣性の遺伝性疾患でありA群からG群とバリエーション群に分類されているが、現在はその有効な治療法が存在しない。そのため、皮膚癌の出現する前に正確な診断を行い、その予防のため紫外線からの遮光指導を徹底することが極めて重要である。日本人においては色素性乾皮症のおよそ半数が色素性乾皮症A群(XPA群)に属しておりそのうちの約80%がXPA遺伝子のイントロン3に同一の変異(A1wN1サイト)を有している。この変異が見いだされて以来、PCRと制限酵素A1wN1を用いたPCR-RFLP法により簡便にXPA患者の遺伝子診断することが可能になっている。しかし、色素性乾皮症バリエーション群(XPV群)に関しては、日本人色素性乾皮症患者のおよそ30%を占めているにもかかわらずその遺伝子診断法が確立していなかった。さらにXPV群は従来の患者培養細胞を用いた不定期DNA合成能や紫外線致死感受性試験においてほぼ正常か軽度の感受性を示すのみであり診断に至る決定的な検査法が存在しなかった。また、XPV群は他の色素性乾皮症群と比較して神経症状を呈さず、光線過敏症状も軽度であるために幼少時に臨床症状から他の色素性皮膚疾患と鑑別診断することは困難である場合が多い。

本研究では、光線過敏症状がありXPV群を疑われる日本人患者16名から得られた培養線維芽細胞がDNA合成酵素H(POLH)の遺伝子変異を有しているかどうかDNAシーケンス法を用いて判定し、そのうち14名に遺伝子変異を認めた。さらにPOLH遺伝子の変異を有している細胞が正常なPOLHタンパクを発現しているかどうか免疫沈降法を用いてタンパク質のレベルで同定した。免疫沈降法ではPOLHの遺伝子変異を持つ細胞ではPOLHタンパクのバンドが検出されないか、もしくは非常に薄いバンドのみが認められた。この相関関係を明らかにしたことで、これまでXPV群と確定診断が困難であった光線過敏症患者をこの免疫沈降法をもちいて簡便にスクリーニングできるようになった。この研究成果によりXPV群患者の早期診断、早期紫外線防御、ひいては皮膚発癌予防が可能となった。

加えて、日本人XPV群患者に特徴的な変異を同定した。日本人は遺伝学的に隔離された環境にあったために遺伝性疾患の遺伝子変異を検索するとXPA群に認められたような同一の変異が同定されることが多い。私は14人の患者から同定された28アリのPOLHの遺伝子変異のうち、11アリにG490T変異(39%)、5アリにG916TおよびC725G変異(それぞれ18%)を認めた。この3つの変異箇所だけで今回見つかった遺伝子変異のうち75%を占めている。この3つの遺伝子変異は日本人XPV患者で高頻度に見つかる変異であり、かつ、これまでに日本人にのみ認められており、今後の日本人XPV群の遺伝子診断において遺伝子変異の検索範囲を絞り込むことを可能にした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

色素性乾皮症(XP)は常染色体劣性遺伝病でありA群からG群とバリエーション群(V群)に分類されているが、現在はその有効な治療法が存在しない。そのため、皮膚癌の出現する前に正確な診断を行い、遮光指導を徹底することが重要である。本研究では、光線過敏症状がありXPV群を疑われる日本人患者16名から得られた培養線維芽細胞がDNA合成酵素H(POLH)

の遺伝子変異を有しているかどうかDNA シークエンス法を用いて判定し、そのうち14名に遺伝子変異を認めた。さらにPOLH遺伝子の変異を有している細胞が正常なPOLHタンパクを発現しているかどうか免疫沈降法を用いてタンパク質のレベルで同定した。免疫沈降法ではPOLHの遺伝子変異を持つ細胞ではPOLHタンパクのバンドが検出されないか、もしくは非常に薄いバンドのみが認められた。この相関関係を明らかにしたことで、XPV群を簡便にスクリーニングできるようになった。

加えて、14人の患者から同定された28アリのPOLHの遺伝子変異のうち、11アリにG490T変異（39%）、5アリにG916TおよびC725G変異（それぞれ18%）を認めた。この3つの変異だけで今回見つかった遺伝子変異のうち75%を占めている。これらは日本人XPV患者で高頻度に見つかる特徴的な変異である。これにより、遺伝子変異の検索範囲を絞り込むことを可能にした。

以上の研究は日本人XPV群の遺伝子診断およびそのスクリーニング法の確立に貢献し、今後の日本人XPV群患者の早期診断および早期皮膚発癌予防指導を可能にした。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みとめる。なお、本学位授与申請者は、平成19年8月14日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。