

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ーで検出する方法、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ーによる不定期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。