



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 遺伝性日光過敏症ーコケイン症候群と色素性乾皮症ーの皮膚線維芽細胞の紫外線感受性による比較研究                                                                                                  |
| Author(s)    | 大谷, 英明                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1984, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/33958">https://hdl.handle.net/11094/33958</a>                                                             |
| rights       |                                                                                                                                                 |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|             |                                                           |
|-------------|-----------------------------------------------------------|
| 氏名・（本籍）     | お　　た　　ひ　　あ<br>大　　谷　　英　　明                                  |
| 学　位　の　種　類   | 医　　学　　博　　士                                                |
| 学　位　記　番　号   | 第　　6　3　8　4　　号                                             |
| 学位授与の日付     | 昭　和　59　年　3　月　24　日                                         |
| 学位授与の要件     | 医学研究科　生理系専攻<br>学位規則第5条第1項該当                               |
| 学　位　論　文　題　目 | 遺伝性日光過敏症—コケイン症候群と色素性乾皮症—の皮膚線<br>維芽細胞の紫外線感受性による比較研究        |
| 論　文　審　査　委　員 | (主査)<br>教　授　近　藤　　宗　平<br>(副査)<br>教　授　松　原　　謙　一　　教　授　北　村　　　旦 |

## 論　文　内　容　の　要　旨

### （目　　的）

日光過敏症であるコケイン症候群（Cockayne syndrome : CS）および色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum : XP）はともに常染色体性劣性遺伝病である。CS は小人症，精神薄弱などを主徴とするが皮膚癌は多発しない。しかし XP には皮膚癌が多発する。これらの患者の皮膚障害の主因は太陽光中の紫外線(UV)であるとされている。事実，CSやXPの培養皮膚線維芽細胞は，UVに対して高い致死感受性を示す。

XP 細胞の UV 高感受性の原因は，UV による DNA の傷“ピリミジン二量体”を除去修復する能力の欠損によることが知られている。しかし，CS 細胞の UV 高感受性の原因は明らかでない。本研究の第1の目的は，CS 細胞の UV 高感受性の原因が，DNA 修復の欠陥によるかどうかを明らかにすることである。第2の研究目的は，実際の太陽 UV の影響をシミュレートすることである。このために，ふつうの低圧殺菌灯の UV よりも太陽 UV に近い波長の UV の効果を調べるとともに，ふつう UV を太陽光線の線量率に近い条件下で照射したときの効果を調べた。

### （方法ならびに成績）

CS 細胞の実験は，血縁関係のない5人の患者の培養皮膚線維芽細胞を用いた。XP 細胞の実験には，除去修復不能の株で，遺伝的相補性群 A と C の細胞を用いた。検定すべき単層培養の細胞に，UV を照射したアデノウイルス 5 型 (Ad5) を感染させ，約2週間後に Ad5 のブラック数を調べた。正常細胞を宿主としたときの Ad5 の UV に対する生存曲線を標準にして，CS 細胞または XP 細胞を宿主としたときの生存曲線とを比較し，宿主細胞の DNA 修復能の程度を示す指標（宿主細胞修復能）にした。

UVとしては、ふつうの低圧水銀灯からのUV（主波長254 nm）と太陽ランプからのUV（主波長313 nm）を用いた。

#### 1) ふつうUV（254nm）によるDNA損傷の宿主細胞回復

254nm UVを低線量照射したときのAd5のブラック形成能の不活性化は、5系統のCS細胞のいずれを宿主としたときも、正常細胞を用いた場合にくらべ、約2～3倍の高感受性を示した。高線量域ではCS細胞と正常細胞の場合でAd5のUV感受性はほぼ同じであった。XP細胞を宿主にしたときのAd5の254nm UVに対する致死感受性は、正常細胞を宿主としたときとくらべて、約30倍（XP細胞のA群）または約10倍（XP細胞のC群）であった。以上のことは、CS細胞のUV致死高感受性の少なくとも一部は、DNAの除去修復能の欠陥が関与していることを示唆している。

#### 2) 太陽UV類似光（313nm）によるDNA損傷の宿主細胞回復

313nm UVを照射したAd5の実験結果は、254nm UVの場合とほぼ同様の結果が得られた。Ad5の致死感受性は、CS細胞を宿主とした場合、正常細胞のときにくらべて、約2倍の高感受性を示した。しかしCS細胞を用いた場合のAd5の生存曲線は、313nm UVと254nm UVの場合で微妙にちがった。他方、313nm UVを照射したAd5に対するXP細胞の宿主細胞修復能は、正常細胞の約 $\frac{1}{20}$ （A群）または約 $\frac{1}{6}$ （C群）であった。これらのことから、CS細胞およびXP細胞のDNA修復能は、313nm UVによるDNA損傷についても、正常細胞にくらべて低減していることがわかったが、254nm UVの場合と微妙な差が見られた。

#### 3) 低線量率暴露下における細胞のUV抵抗性の向上

254nm UVに低線量率で暴露したときの細胞の生存率をコロニー形成能を指標として調べた。正常細胞の生存率は、線量率を約 $4000 \text{ J/m}^2/\text{hr}$ から約 $2 \text{ J/m}^2/\text{hr}$ に下げたとき、著増したが、XP細胞（A群）の生存率は、約 $0.2 \text{ J/m}^2/\text{hr}$ の場合でも $4000 \text{ J/m}^2/\text{hr}$ のときとくらべて、ほとんど向上しなかった。

（総括）

CS細胞における313nm UVまたは254nm UVによるDNA損傷に対する修復能を、Ad5のDNA損傷に対する宿主細胞としての修復能を用いて検討した。CS細胞はこれらの波長のUVを照射したAd5の宿主細胞回復力が正常細胞よりも低下しているため、CS細胞ではDNAの除去修復能に部分的に欠陥があることが示された。

太陽UVに近似した条件として、低線量率での暴露は、完全DNA修復をもつ正常細胞の生存率を、ふつうの実験条件下よりも、著増させた。したがって、ヒト個体への太陽UVの障害では、DNA修復能が不十分でも存在すれば、かなり低減されるものと解釈できる。CS患者の細胞は、DNA修復に少し欠損があるが、かなりの修復能をもっているため、患者が皮膚癌になることを防御しているかもしれない。なお、太陽UV類似光である313nm UVは、DNA以外の細胞成分にも傷を与えるから、この障害がCS症候群の主因である可能性も強い。

## 論文の審査結果の要旨

コケイン症患者の細胞を培養して、それがDNA修復に欠陥をもつことを明らかにした。しかしその欠陥の程度は、色素性乾皮症細胞の欠陥の程度より、はるかに小さかった。正常ヒト細胞に、実際の太陽紫外線位の強さの紫外線を照射してみると、100 %正常生存率を示した。太陽紫外線に似た紫外線をハエの幼虫にあててみたところ、発生異常が起こり、それは非DNA損傷に由来することが示唆された。これらの実験結果を総合すると、コケイン症候群の日光過敏症は、DNA損傷に加うるに、非DNA損傷が原因になっているものと思われる。

ヒト遺伝病の原因の解明にはむつかしい問題が多いが、本研究はその一面をin vitro 実験で研究できることを示した点で価値あるものと思う。