The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	https://hdl.handle.net/11094/33958
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【4】

氏名・（本籍）	大谷英明（おおたにひであき）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6384 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 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） 教授 近藤 宗平 （副査） 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のプラック数を調べた。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のプ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254nmUV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，254nmUVの場合とほぼ同様の結果が得られた。Ad5のの致死感受性は，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1/20（A群）または約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，313 nm 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，254nmUV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 J/m²/hr から約2 J/m²/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 J/m²/hr の場合でも4000 J/m²/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。