

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、 〈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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 4 】

氏名・（本籍）	お　お	た　に	ひ　で	あ　き
	大	谷	英	明
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、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。