Osaka University Knowledge Archive

Title	Chronological difference in walking impairment among Japanese group A xeroderma pigmentosum (XP-A) patients with various combinations of mutation sites.
Author(s)	前田, 知子
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39868
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【50】

氏　　名	前田知子（まえだともこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　12399　号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	Chronological difference in walking impairment among Japanese group A xeroderma pigmentosum（XP－A）patients with various combinations of mutation sites. （日本におけるA群色素性乾皮症患者の神経症状と遺伝子突然変異部位の関連についての考察）
論文審査委員	（主査） 教　授　吉川　邦彦 （副査） 教　授　田中亀代次　　教　授　野村　大成

論文内容の要旨

【目的】

色素性乾皮症（XP）は皮膚発癌に至る光線過敏を主症状とする常染色体劣性遺伝の稀な疾患で，種々の程度の神経症状を伴う。XPは相補性テストによりAからG群及びvariantに分類されるが，A群XPは幼少期より認められる露光部の発癌と重篤な神経症状を特徴とした予後の悪いタイプである。しかし長年の観察により，A群XPにおいても種々の程度の症状の強弱が認められていた。最近，A群XPのcDNAが同定され（XPA gene），日本のA群XP患者では，3つの突然変異部位が蓄積していることが示された。その突然変異はいずれも制限酵素切断によって検出することができるため，我々は神経症状（特に歩行障害）の程度と突然変異の位置について関連がないか，PCR－RFLPを用いて検討を加えた。

【方法ならびに成績】

A群XP患者皮膚より得た培養線維芽細胞からゲノムDNAを抽出し，PCR法にてXPA geneのエクソン4，エクソン6，エクソン3を増幅した。増幅されたそれぞれのエクソンを対応する制限酵素を用いて切断し，突然変異部位を検出した。そして，それぞれの患者の臨床症状及び経過と突然変異部位について検討した。

典型的な臨床症状を示す10例以上のA群XP患者では，イントロン3のスプライシング受容部位で突然変異を生じ，そのためエクソン4でフレームシフトを起こし，エクソン4の途中でストップコドンを示すタイプのホモであった。やや軽い臨床症状を示す4例のA群XP患者ではイントロン3のスプライシング突然変異についてのヘテロ，さらにエクソン6のナンセンス突然変異についてもヘテロを示す複合ヘテロであった。非常に軽い臨床症状を示す1例のA群XP患者はエクソン6のナンセンス突然変異のホモであった。また，非常に重篤な臨床症状を示す1例のA群XP患者ではエクソン3のナンセンス突然変異のホモであった。

【総括】

我々はこれまで20数例のA群XP患者の経過を観察してきたが，その臨床経過は概ね次のようであった。1．サンスクリーンを用いなければ5歳頃より，基底細胞癌を顔面などの露光部に生じる。アキレス腱の短縮が認められ，転倒しやすくなる。2．8歳頃より難聴をきたし，12歳頃より歩行は不可能になり，20歳頃に誤嚥等の神経症状のために死亡する。しかしながら，数例かはこういった臨床経過を辿らず，典型例と比較すると症状の重いもの，軽いものが存在していた。

ところが最近，Ａ群ＸＰの原因遺伝子であるＸＰＡ geneが同定され，６つのエクソンと５つのイントロンよりなり９番染色体長腕に位置することが示された。さらに日本のＡ群ＸＰ患者では①イントロン３のスプライシング突然変異②エクソン６のナンセンス突然変異③エクソン３のナンセンス突然変異が蓄積しており，それぞれのＡ群ＸＰ患者に占める割合は90%，10%，数%であることも示された。これらの突然変異は制限酵素を用いて検出することができるので，我々の観察していた患者の線維芽細胞を用いて臨床症状と突然変異の位置の関連について検討を加え，先に述べた結果を得た。以上より，突然変異部位がＸＰＡ geneの上流にあってストップコドンを生じ，短小なＸＰＡ蛋白しかつくれないと思われる症例ほど皮膚症状，神経症状ともに重篤であるように推察された。

論文審査の結果の要旨

本研究は重篤な光線過敏を示す色素性乾皮症（ＸＰ）Ａ群について，その様々な臨床症状の程度と遺伝子上の変異部位との関係を検討したものである。

色素性乾皮症患者より得た皮膚線維芽細胞からＤＮＡを抽出しＰＣＲ－ＲＦＬＰを用いて突然変異部位の検出を行い，検出された突然変異部位によって患者の分類を行うと，臨床症状の差異との関連が認められた。即ち，典型的な臨床症状を示すＡ群ＸＰ患者のＡ群ＸＰ遺伝子上における変異部位と比べ，症状のより重篤な患者ではさらに上流に，臨床症状のより軽度な患者ではさらに下流の位置に変異部位を有していた。又，この変異部位検出の方法は簡便なため患者本人だけでなく家族についても実施可能であり，遺伝相談へも応用し得るものであることが示された。このことは重篤な症状を示すこの疾患において，臨床的に大いに意義のあるものであり，学位論文に値すると思われる。