

Title	Additive roles of XPA and MSH2 genes in UVB-induced skin tumorigenesis in mice
Author(s)	吉野, 雅文
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43835">https://hdl.handle.net/11094/43835</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	吉野 雅文
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 17358 号
学位授与年月日	平成 14 年 12 月 3 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生理系専攻
学位論文名	Additive roles of <i>XPA</i> and <i>MSH2</i> genes in UVB-induced skin tumorigenesis in mice (紫外線 B 波誘発皮膚腫瘍形成における XPA 遺伝子、MSH2 遺伝子の相対的影響)
論文審査委員	(主査) 教授 田中亀代次 (副査) 教授 花岡 文雄 教授 米田 悦啓

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

色素性乾皮症 (XP) A 群のモデル動物である XPA 遺伝子欠損マウス (以下 XPA<sup>-/-</sup>マウス) はヌクレオチド除去修復 (NER) 能を欠損し、低線量の紫外線 B 波 (UVB) を照射することにより XP 患者同様に高頻度で皮膚癌を発症する。XPA<sup>-/-</sup>マウスの皮膚癌由来細胞株 5 例の解析では全てが紫外線抵抗性を示した。また、3 例にミスマッチ修復 (MMR) タンパクの減少が見られた。NER 欠損した状況において、MMR 機構の異常が紫外線抵抗性獲得の原因となること、ひいては紫外線皮膚発癌を促進する可能性が考えられた。

今回、MMR に必須である MSH2 遺伝子を破壊した MSH2 欠損マウス (以下 MSH2<sup>-/-</sup>マウス)、野生型マウス、XPA<sup>-/-</sup>マウスおよび二重欠損 XPA<sup>-/-</sup>MSH2<sup>-/-</sup>マウスをもちいて、個体レベルで紫外線皮膚発癌における MMR 欠損の影響を検証した。

#### 〔方法ならびに成績〕

それぞれの実験群に 5~8 週齢のマウス 30~45 匹を用いて、野生型および MSH2<sup>-/-</sup>マウスに 14 週間、XPA<sup>-/-</sup>マウスおよび XPA<sup>-/-</sup>MSH2<sup>-/-</sup>マウスに 12 週間、毎日同時刻に UVB (200 J/m<sup>2</sup>) を照射した。また、非照射の同じ遺伝子型のマウスを対照群とした。皮膚腫瘍の発生を観察し、Kaplan-Meier 法により、発生までに要する期間を比較した。

MSH2 遺伝子の有無と紫外線による皮膚腫瘍発生との関係を Peto & Peto の log rank 検定により検討した。また、腫瘍の組織病理学的解析を行い、遺伝子型により腫瘍スペクトラムに違いがないか検討した。

MSH2<sup>-/-</sup>マウスは紫外線非照射でも皮膚腫瘍を発症するが、MSH2 遺伝子と同時に XPA 遺伝子を欠損した XPA<sup>-/-</sup>MSH2<sup>-/-</sup>マウスの皮膚腫瘍罹患率は MSH2<sup>-/-</sup>マウスのもと同じであった。一方、紫外線照射した MSH2<sup>-/-</sup>マウスでは、非照射の MSH2<sup>-/-</sup>マウスと比較し、有意 ( $p < 0.025$ ) に早く腫瘍発生がみられた。

紫外線照射による腫瘍の発生は XPA<sup>-/-</sup>MSH2<sup>-/-</sup>、XPA<sup>-/-</sup>、MSH2<sup>-/-</sup>、野生型の順におこった。XPA<sup>-/-</sup>マウスの腫瘍は MSH2<sup>-/-</sup>マウスより明らかに早くあらわれ、XPA<sup>-/-</sup>MSH2<sup>-/-</sup>マウスの腫瘍は XPA<sup>-/-</sup>よりわずかであるが有意 ( $p <$

0.05) に早くあらわれた。

皮膚腫瘍はいずれもほとんどが乳頭腫と扁平上皮癌であったが、紫外線照射群の XPA<sup>-/-</sup>MSH2<sup>-/-</sup>マウスの皮膚腫瘍はすべてが扁平上皮癌であり、XPA<sup>-/-</sup>マウスにおける割合より有意 ( $p < 0.05$ ) に高い割合をしめていた。

#### 〔総括〕

低線量紫外線照射により XPA<sup>-/-</sup>マウスに誘発された皮膚癌由来細胞株の研究から、MMR の機能低下が紫外線皮膚発癌過程に関与している可能性が考えられた。本研究では野生型、XPA、MSH2 遺伝子各ノックアウトマウスと両遺伝子を欠損したマウスを用いて個体レベルでこの可能性の検証を行った。紫外線照射による腫瘍の発生は XPA<sup>-/-</sup>MSH2<sup>-/-</sup>、XPA<sup>-/-</sup>、MSH2<sup>-/-</sup>、野生型の順におこった。また、XPA<sup>-/-</sup>MSH2<sup>-/-</sup>マウスの皮膚腫瘍に占める扁平上皮癌の割合は XPA<sup>-/-</sup>マウスより有意に高かった。これらの結果は MMR 欠損が紫外線皮膚発癌に関与している可能性を個体レベルで示唆するものである。

### 論文審査の結果の要旨

色素性乾皮症 A 群 (XPA) 遺伝子ノックアウトマウス (XPA<sup>-/-</sup>マウス) は、ヌクレオチド除去修復能を欠如し、低線量紫外線照射により高頻度に皮膚癌を発症する。XPA<sup>-/-</sup>マウスに紫外線照射し誘発された皮膚癌細胞株は、ヌクレオチド除去修復能を欠如しているにも関わらず紫外線抵抗性を示し、細胞周期チェックポイントの異常、ミスマッチ修復能の低下も示した。これらの結果は、ミスマッチ修復系が紫外線損傷による細胞死や細胞周期チェックポイントに関与すること、及びその機能低下によって紫外線損傷による細胞死や細胞周期チェックポイントに異常が生じ、紫外線皮膚発癌過程を促進している可能性が考えられた。吉野雅文君は、野生型マウスと、XPA、及び、ミスマッチ修復遺伝子 MSH2 の各遺伝子ノックアウトマウス、さらには両遺伝子を欠損したマウスを用いて紫外線皮膚発癌実験を行い、個体レベルでこの可能性を検証した。その結果、紫外線照射による皮膚腫瘍の発生は、XPA<sup>-/-</sup>MSH2<sup>-/-</sup>、XPA<sup>-/-</sup>、MSH2<sup>-/-</sup>、野生型の順に起こること、また、XPA<sup>-/-</sup>MSH2<sup>-/-</sup>マウスの皮膚腫瘍に占める扁平上皮癌の割合は XPA<sup>-/-</sup>マウスよりも有意に高いことを明かにした。これらの結果は、ミスマッチ修復系が紫外線誘発皮膚発癌の抑制に働くことを個体レベルで明かにしたものであり、今後の発癌研究に貢献する成果と考えられる。従って、これらの吉野雅文君の研究成果は学位の授与に値すると考えられる。