

DNA修復異常症の研究と難病の情報発信 —色素性乾皮症、コケイン症候群—

鳥取大学医学部 医学科 解剖学講座 中 根 裕 信

はじめに

このたび、鳥取県医師会の皆様に研究紹介の機会をいただき、ありがとうございます。私は、鳥取大学医学部解剖学講座（海藤教授）の中根裕信と申します。皆様には、本学の献体事業に御理解と御協力を賜り、この場を借りて御礼申し上げます。本稿では、これまで携わってきた稀少難病の研究と情報発信について一端を紹介します。

DNA修復と難病の研究 1 —色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum : XP)

我々の皮膚の細胞は、日光紫外線によりDNA損傷が生じて、正常では即座に損傷を取り除き修復し、皮膚癌の発生を抑えます。我々は、このDNA修復の生体での機能を知るために、この修復を欠損したA群色素性乾皮症（A群XP）の疾患

モデルマウスを用い研究をしています。

XPには、A-G群とバリエーション群の8つが存在し、各群の蛋白質はヌクレオチド除去修復（NER）で働きます（図1）。この修復系は、紫外線などによる細胞核内の損傷DNA部位を認識し、その損傷部位をはさむ両側でDNA鎖を切断して損傷部位を含むDNA断片を取り除いたあとDNAを再合成して修復します。正常なXPA蛋白質は、損傷DNAを識別・結合しますが、A群XP患者の変異XPA蛋白質は働かずNERは欠損します（図1、1段目）。

色素性乾皮症は、常染色体劣性遺伝で2.2万人に1人の頻度で、本邦ではA群が最多です。XPの皮膚癌は、日光露光部に高頻度に生じますが、紫外線防御と皮膚科医による癌の早期発見で治療されます。この他、A群XPには神経症状や精巣

発育不全も認められることがあります。神経症状には、発達遅滞・運動失調等の中枢性と、難聴・深部腱反射低下等の末梢性があり、紫外線照射の量に関係なく進行します。言語・知能は遅れて発達するも加齢とともに退行します。脊髄・小脳の障害による歩行障害が、5歳頃に現れ、7～8歳頃から進行、10歳以降に増悪します。このように、知能・運動ともに退行を示し、多くは20歳頃に寝たきりになります。さらに、嚥下障害、呼吸障害、排尿障害に対する治療が必要です。神経症状に対する治療法は無く予後不良です^{1, 2)}。

つい最近話題になった、洋画「ミッドナイト・サン～タイヨウのうた～」(Bella Thorne主演)は、邦画「タイヨウのうた」(YUI主演)のハリウッド・バージョンです。主人公のケイティは、

光線過敏症や神経症状のあるA群XPの患者さんをモデルにしています。

ヌクレオチド除去修復の役割—Xpa (—/—) マウスの自然発癌と精子形成不全

私は大学院で、A群色素性乾皮症遺伝子(Xpa遺伝子)を欠損したマウス[Xpa (—/—)マウス]を作成しました。このマウスが、紫外線や化学発癌剤に対し感受性が高く、低線量(対照に発癌がない)の紫外線照射実験で高頻度に皮膚癌を生じることを明らかにし、XPの皮膚癌モデルとして有用であることを示しました³⁾。

次にXPA蛋白質やNERの生体での機能(皮膚以外)を調べるため、加齢させた各時期(3、6、12、24ヶ月令)のXpa (—/—) およびXpa

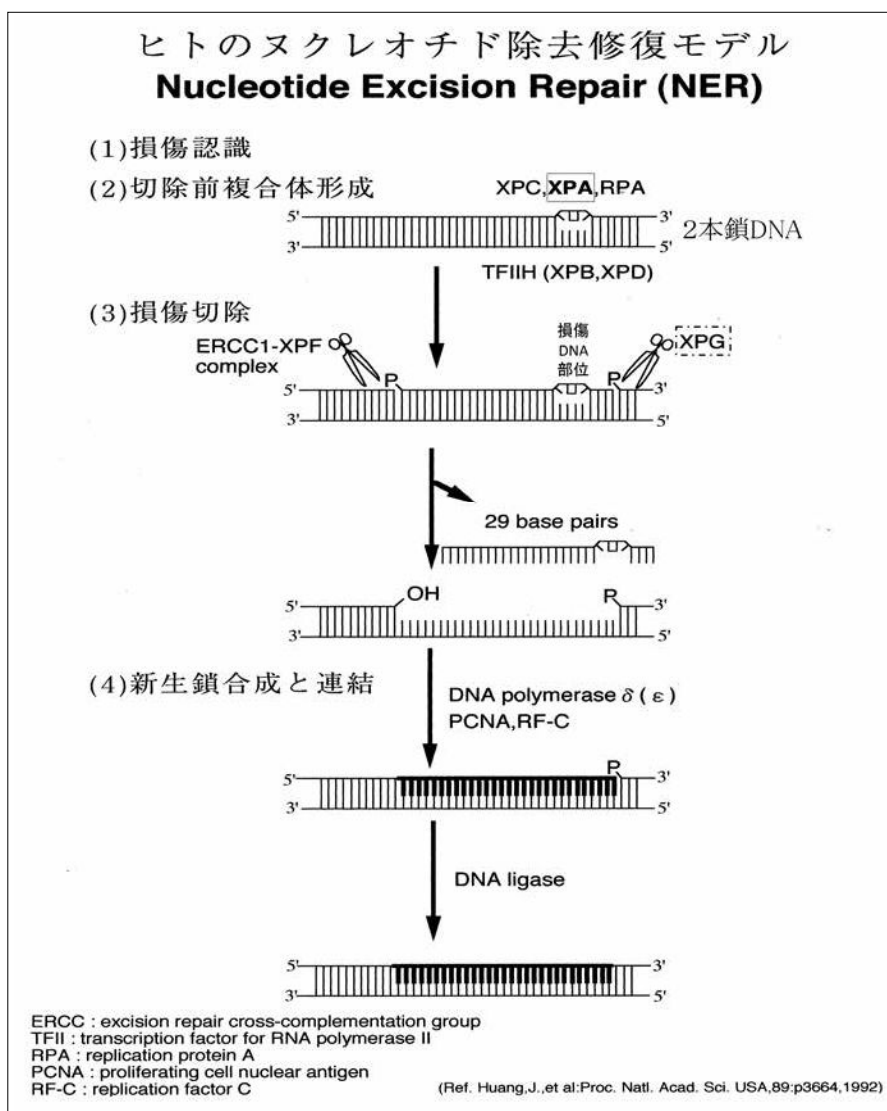


図1 ヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair : NER)

性が示唆されました。②については、24ヶ月令の精巣の萎縮は著しく、精子はなく精子形成不全でした。同マウスに性ホルモン異常はなく、雄は初めは妊孕性がありました。このことは、XPA蛋白質は精子形成の維持に重要な役割を果たすことが示唆されました。現在、少子化で社会問題になっている男性不妊の病態モデルとして解析中です。③の重い神経症状が見られない理由は現在研究中です。この研究から、XPA蛋白質やNERが、紫外線誘発皮膚癌の抑制以外に、生体で重要な機能をもつことがわかりました。A群XPの皮膚以外の症状を念頭においた時間のかかるin vivoの解析から、細胞の実験では見いだせない新たなNERの機能を発見できました⁴⁾(元大阪大・田中亀代次氏と共同研究)。

難病の研究2—コケイン症候群 (Cockayne syndrome : CS)

我々は、Xpa (-/-) マウスが示さなかったXPの神経症状を調べるため、Xpg (-/-) マウスの研究を始めました。XPG蛋白質もNERで機能します(図1、2段目)。このマウスは、重い発育不全と運動失調となり約3週で寿命を終え、早老様症状を示します。このマウスは、XPだけでなくCSモデルとも考えられます。現在、このマウスには著しい栄養障害も加わるため解析に苦戦しておりますが、病態解明の糸口を見いだすべく研究中です(元放医研・塩見忠博氏と共同研究)。

コケイン症候群は早老症として知られ、常染色体劣性遺伝し100万人に2.7人の頻度です。CSも、NERにおける転写共役修復(DNAの転写されている領域に損傷DNAがあると、転写に影響が及ぶので、速やかに優先的に修復)の異常で発症します。早老に加えて、重度の発育不全、重篤な栄養障害、皮下脂肪の萎縮、視力障害、難聴などを伴います。また、関節の拘縮、筋緊張も進行し、10歳頃に歩行困難のため車椅子生活で、思春期に経鼻栄養が必要です。更に、15歳頃から腎障害、

高血糖等が起こります。この難病も治療法は無く予後不良です^{5, 6)}。

難病患者の家族会への参加と学生教育および医学図書館からの情報発信

私は、XPやCSの家族会に参加しています。はじめは、難病の研究成果もままならないのに、私のような研究者が参加していいのか迷いましたが、ある方が「来てもらうと、自分の子供の病気を研究する先生が確認できるからいい」と言われ参加しています。会では、日常生活でどのような症状に困っているのか等を、患者さんやご家族に伺うことができるので、研究課題や病態を考える参考になります。この会への参加は、私の研究の原動力にもなっています(図4)^{7, 8)}。



図4 上：色素性乾皮症(XP)全国大会、右下：色素性乾皮症(XP)全国大会でポスターを説明(著者左)、左下：コケイン症候群家族会

私は、医学生の講義で早老症(ハッチンソン・ギルフォード症候群、XP、CS、ウェルナー症候群)とXP、CSの家族会のことを話します。この際、難病の患者さんが診察に来られた時に、どのように接し治療にあたるか学生と一緒に考えるようにしています。この講義が、難病の患者さんへの対応を理解する契機になればと考えています。

また、私は難病の情報発信を試みています。家族会では、難病の診断にたどり着くまで大変苦労されると聞いたので、これら難病を多くの医療関係者に知ってもらえるよう、医学図書館に専門書を集めたコーナーを作ってもらい病気の概要の掲示をしたり図書館セミナーで分かりやすく説明し



図5 左上：鳥取大学医学部附属図書館、左中下：医学図書館セミナー、右上：人体コーナー、人体・臓器模型、医学展示コーナー、右下：早老症およびコケイン症候群の医学展示コーナー

たりしています。これらの難病は、メディアに取り上げられても一時的なので、地道に一人でも多くの方に伝えていきたいと思えます（図5）。

おわりに

家族会との交流を通じて、XPやCSの症状の重さを実感し、病態理解の必要性を痛感させられます。それと同時に、何とか治療法を見いだすべく研究を進めようという思いを強くします。また、難病患者の利益に資するよう医療者に稀少難病を広く知っていただく努力が必要だと感じ、紹介させていただきました。難病の克服を目的とした医学・医療は、患者さんを教科書として、臨床症状や日常生活等を十分理解することが原点になるという信念に立脚して、日々、研究と教育に励んでおります。鳥取県医師会の皆様には、今後とも鳥取大学の研究および献体事業に対するご理解とご支援をお願いし、本稿を閉じさせていただきます。

参考文献

1. 色素性乾皮症（指定難病159） 難病情報センター
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/217>
2. 日本皮膚科学会ガイドライン—色素性乾皮症診療ガイドライン 日皮会誌：125（11），2013—2022，2015.
3. Nakane H, Takeuchi S, Yuba S, Saijo M, Nakatsu Y, Murai H, Nakatsuru Y, Ishikawa T, Hirota S, Kitamura Y, Kato Y, Tsunoda Y, Miyauchi H, Horio T, Tokunaga T, Matsunaga T, Nikaido O, Nishimune Y, Okada Y, Tanaka K. High incidence of ultraviolet-B-or chemical-carcinogen-induced skin tumours in mice lacking the xeroderma pigmentosum group A gene. *Nature*, 377, 165–168, 1995.
4. Nakane H, Hirota S, Brooks PJ, Nakabepu Y, Nakatsu Y, Nishimune Y, Iino A, Tanaka

- K. Impaired spermatogenesis and elevated spontaneous tumorigenesis in xeroderma pigmentosum group A gene (Xpa)-deficient mice. DNA Repair, 7 : 1938 – 50, 2008.
5. コケイン症候群（指定難病192）難病情報センター
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4436>
 6. コケイン症候群研究会
<http://www.cockayneresearchcare.jp/index.html>
 7. 全国色素性乾皮症（XP）連絡会
<http://www.xp-japan.net/>
 8. 日本コケイン症候群ネットワーク（CSネット）
<http://www.jpcsnet.com/>