

平成 22 年 3 月 10 日現在

研究種目：	基盤研究(C)
研究期間：	2007 ～ 2008
課題番号：	19591332
研究課題名（和文）	色素性乾皮症フェノタイプ多様性と酸化的DNA損傷修復能との関連に関する研究
研究課題名（英文）	Repair of Oxidative DNA damage in xeroderma pigmentosum (XP) cells and its relation to XP phenotype
研究代表者	
	森脇 真一 (Moriwaki Shinichi)
	大阪医科大学・医学部・准教授
	研究者番号： 40303565

## 研究成果の概要：

本邦色素性乾皮症（XP）患者の約半数に合併し、患者予後に深く関わる神経学的異常の発症メカニズムは未だ不明である。今回、*in vitro* でルシフェラーゼ発現ベクター（pLuc）にローズベンガル、可視光線処理して光力学反応によりプラスミドDNA内に酸化的DNA損傷を誘発し、その損傷の修復力を宿主細胞回復能を指標にして解析した。材料としては研究代表者が長年所持している各群XP細胞（XPA細胞10系統、非XPA細胞22系統）を用いた。その結果XPA群細胞では紫外線性DNA損傷の修復に重要な機能を果たしているヌクレオチド除去修復能のみならず塩基除去修復系にも異常があることが判明した。XPA群以外のXP細胞においても一部で修復能の低下が見られた。この結果は酸素を最も消費する部位である脳神経細胞内に残存する酸化的DNA損傷がXP神経症状の発症に関わっている可能性を示唆する。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：皮膚生理学

## 1. 研究開始当初の背景

色素性乾皮症（XP）は紫外線性DNA損傷に対するヌクレオチド除去修復能力（NER）の欠損で発症する遺伝性高発がん性光線過敏症である。遺伝的に異なるA-G群、バリエーションの計8つの相補性群に分類される。臨床症状は各群で異なるが、本邦患者では約半数が

最も重症型のXPA群に属する。本邦XP患者の約60%（主としてXPA群）は皮膚症状のみならず進行性の中枢・末梢神経障害を合併し、この重症度が同疾患の生命予後に深く関わっている。しかしこの神経症状発症の分子機構の詳細は不明である。

## 2. 研究の目的

XP に合併する神経変性の発症に酸化了的 DNA 損傷の修復過程（前述のヌクレオチド除去修復ではない別の系である塩基除去修復機構；BER）の異常が関わっているのではないかとという仮説を立て、その実証を行う。

## 3. 研究の方法

ローズベンガルと可視光線をベクターに処理することにより、酸化了的 DNA 損傷の修復能を細宿主細胞回復能を指標に鋭敏に定量するシステム（塩基除去修復系の評価システム）を構築した。この系を患者の大多数が進行性で重篤な神経症状を伴う XPA 細胞、A 群以外に属する XP 細胞で検討した。また代表的な酸化了的損傷である 8-oxoG を修復できないマウス（OGG1 ノックアウト）細胞でも同時に検討した。

## 4. 研究成果

重篤な神経症状合併型である XPA 細胞では全症例で BER が正常細胞の約 40% に低下していた。しかし時に神経学的異常を認める XPD 細胞では BER と XP フェノタイプとの関連は見出せなかった。また皮膚型 XP 細胞でも一部の細胞で BER の低下が認められた。OGG1 ノックアウト細胞でも予想通り BER 低下がみられ現評価系が稼動していることが確認された。この結果は酸素を最も消費する部位である脳神経細胞内に残存する酸化了的 DNA 損傷が XP 神経症状の発症に関わっている可能性を示唆する。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 21 件）

(1) Takahashi Y, Endo Y, Sugiyama Y, Inoue S, Iijima M, Tomita Y, Kuru S, Takigawa M, Moriwaki S Novel XPA Gene Mutations Resulting in Subtle Truncation of Protein in Xeroderma Pigmentosum Group A Patients with Mild Skin Symptoms. J Invest Dermatol, in press, 査読有

(2) 森脇真一 色素性乾皮症 皮膚科セミナーウム 日本皮膚科学会雑誌、印刷中、査

読有

(3) 森脇真一 色素性乾皮症 日本小児皮膚科学会雑誌、印刷中、査読有

(4) 森脇真一 皮膚科領域の遺伝医療 臨床講義 皮膚科の臨床 52 : 351-358、2010、査読有

(5) Moriwaki S Ten Years of Clinical and Laboratory Work on Xeroderma Pigmentosum. Bulletin of the Osaka Medical College 56 : 1-7, 2010, 査読有

(6) 森脇真一 総説 光環境と皮膚～色素性乾皮症と向き合って～ 大阪医大雑誌 68 : 79-83、2009、査読無

(7) 森脇真一 色素性乾皮症 日本皮膚科学会雑誌 学術大会号 119 : 2570-2572、2009、査読無

(8) 森脇真一 色素性乾皮症細胞における酸化了的 DNA 損傷修復能の検討 大阪医大雑誌 68 : 54、2009、査読無

(9) Otsu U, Fukui N, Iki M, Moriwaki S, Kiyokane K A case of cutaneous malignant melanoma surviving 16 years with late recurrence. J Dermatol 36 : 598-603, 2009, 査読有

(10) 森脇真一 色素性乾皮症・コケイン症候群の分子細胞診断 医学のあゆみ（医歯薬出版 228 : 128-132、2009、査読無

(11) 中井大介、中村直美、井上和之、益田浩司、竹中秀也、加藤則人、岸本三郎、森脇真一 基底細胞癌と有棘細胞癌を生じた色素性乾皮症バリエーションの 1 例 臨床皮膚 62 : 527-29、2008、査読有

(12) Otsu U, Moriwaki S, Iki M, Nozaki K, Horiguchi H, Kiyokane K Early blistering, poikiloderma, hypohidrosis, alopecia and exocrine pancreatic hypofunction: A peculiar variant of Rothmund-Thomson syndrome? Eur J Dermatol 18 : 39-44, 2008,

査読有

(13) Konishi A, Sakai R, Ohta M, Fujii H, Moriwaki S, Horiguchi Y Multiple basal cell carcinomas on the lateral neck linearly arranged along the lines of Blaschko occurring 50 years after X-ray radiation therapy for lymphadenitis coli tuberculosa J Dermatol 35 : 680-682, 2008, 査読有

(14) Masaki T, Ono R, Nagano T, Funasaka Y, Tanioka M, Moriwaki S, Nishigori C Four types of possible founder mutations are responsible for 87% of Japanese patients with xeroderma pigmentosum variant type J Derm Sci 52 : 144-8, 2008, 査読有

(15) 塚原 肇子、篠持 淳、濱崎 洋一郎、山崎 雙次、森脇 真一 右内頬に有棘細胞癌を伴った色素性乾皮掌D群の1例 臨床皮膚 62 : 270-72, 2008、査読有

(16) 森脇 真一、高城 倫子 遺伝性光線過敏症 紫外線と皮膚 update Monthly Derma、138 : 17-24、2008、査読無

(17) Moriwaki S, Takahashi Y Photoaging and DNA repair J Derm Sci 50 : 169-76, 2008, 査読有

(18) Saito Y, Toyoshima M, Okai A, Shuo L, Moriwaki S, Yamamoto O, Kanzaki S, Hanaki K, Ninomiya H, Nanba E, Kondo A, Maegaki Y, Ohno K. Mental retardation, spasticity, basal ganglia calcification, cerebral white matter lesions, multiple endocrine defects, telangiectasia and atrophic skin: A new syndrome? Brain & Development 30 : 221-5, 2008, 査読有

(19) 森脇 真一、青島 正浩 重症皮膚疾患のフラッグサインー皮膚からのシグナルを見逃さないー色素性乾皮症 Visual

Dermatology 6 : 30-34、2008、査読無

(20) Tanioka M, Masaki T, Ono R, Nagano T, Otoshi-Honda E, Matsumura Y, Takigawa M, Inui H, Miyachi Y, Moriwaki S, Nishigori C Molecular analysis of DNA polymerase eta gene in Japanese patients diagnosed as xeroderma pigmentosum variant type. J Invest Dermatol 127 : 1745-1751, 2007, 査読有

(21) Yoneda K, Moriue J, Matsuoka Y, Moriwaki S, Moriue T, Nakai K, Yokoi I, Nibu N, Demitsu T, Kubota Y A case of xeroderma pigmentosum complementation G in association with malignant melanoma Eur J Dermatol 17 : 540-1, 2007, 査読有

[学会発表] (計 19 件)

(1) 森脇 真一 色素性乾皮症の病態と日常生活での注意点 色素性乾皮症患者家族の集い (岡山皮膚難病支援ネットワーク) 2010年2月6日 (岡山)

(2) 森脇 真一 色素性乾皮症 教育講演 日本皮膚科学会総会 (福岡) 2009年4月24日

(3) 森脇 真一 色素性乾皮症細胞における酸化了的DNA損傷修復能の検討 第38回 UVABCclub (愛知) 2009年2月28日

(4) Ohtsubo M, Mitsuyama S, Ito S, Ito F, Moriwaki S, Shimizu N, Minoshima S Extensive data addition and new analytical function for protein domains 第67回日本癌学会学術総会 (名古屋) 2008年10月28日

(5) Takahashi Y, Yoshida H, Yamazaki K, Fujita S, Miyake J, Moriwaki S, Sugiyama Y Evaluation of function of double-strand DNA break repair genes in

cellular UV response using reverse transfection of siRNAs from solid surface, Cellular response to DNA damage 2008 conference (Boston, USA) 2008年5月29日

(6) Masaki T, Ono R, Tanioka M, Nagano T, Funasaka Y, Moriwaki S, Nishigori C Founder mutations in the DNA polymerase eta gene in Japanese patients diagnosed as xeroderma pigmentosum variant type. The 5<sup>th</sup> International Investigative Dermatology (京都) 2008年5月14日

(7) Yoshida H, amazaki K, Takahashi Y, Fujita S Miyake J, Moriwaki S, Sugiyama S High-throughput screening for gene function related to UV response using reverse transfection of siRNAs from solid surface. The 5<sup>th</sup> International Investigative Dermatology (京都) 2008年5月14日

(8) Moriwaki S, Kiyohara T, Hirata Y, Takahashi Y, Inoue M, Kiyokane K Decreased repair of singlet oxygen-induced DNA damage in xeroderma pigmentosum cells. The 5<sup>th</sup> International Investigative Dermatology (京都) 2008年5月14日

(9) Imoto K, Nadem C, Moriwaki S, Nishigori C, Oh QS, Khan SG, Goldstein AM, Kraemer KH Ancient origin of a Japanese xeroderma pigmentosum founder mutation. The 5<sup>th</sup> International Investigative Dermatology (京都) 2008年5月14日

(10) 森脇真一 色素性乾皮症の出生前診断 第37回UV-ABC Club (大阪) 2008年3月1日

(11) 森脇真一 皮膚科領域の遺伝医療ー遺

伝性光線過敏症を中心にー第18回日本臨床化学会近畿支部総会(京都) 2008年2月23日

(12) 森脇真一 出生前診断 第31回遺伝カウンセリングリフレッシュセミナー(大阪) 2008年1月12日

(13) 白崎文朗、白崎幸雄、森脇真一 色素性乾皮症バリエーションの1例 日本皮膚科学会北陸地方会(金沢) 2007年12月9日

(14) Moriwaki S. DNA repair and skin aging Symposium; Skin aging 21<sup>st</sup> World Congress of Dermatology (Buenos Aires, Argentina) 2007年10月5日

(15) Ohtsubo M, Mitsuyama S, Ito S, Ito F, Moriwaki S, Shimizu N, Minoshima S *KMcancerDB* as a separate cancer database of *MutationView* 第66回日本癌学会総会(横浜) 2007年10月3日

(16) 大坪正史、王春霞、堀田喜裕、中西啓、峯田周幸、森脇真一、中西伸夫、寺尾俊彦、蓑島伸生 遺伝性疾患に関する症状データベース *SYMPHONIE* の構築 日本人類遺伝学会第52回大会(東京) 2007年9月12日

(17) 森脇真一、山下能毅、蓑島伸生 色素性乾皮症に対する出生前診断の実際 第14回日本遺伝子診療学会(松山) 2007年7月27日

(18) 田中掌子、嶋岡弥生、小関邦彦、北村洋平、鈴木弘美、鈴木利宏、濱崎洋一郎、籠持淳、山崎雙次、森脇真一 有棘細胞癌を伴ったD群色素性乾皮症1例 第106回日本皮膚科学会総会(横浜) 2007年4月21日

(19) 高橋慶人、遠藤洋子、杉山義宣、井上紳太郎、瀧川雅浩、荒尾友美子、古江増隆、森脇真一 高齢で皮膚症状のみを有する色素性乾皮症A群患者にみられた新規遺伝子変異

第33回日本研究皮膚科学会（横浜） 2007年4月19日

〔図書〕（計21件）

- (1) 森脇真一 色素性乾皮症を疑ったらまずどんな検査をするか What's new in 皮膚科学 2010-2011 印刷中
- (2) 森脇真一 色素性乾皮症 からだと光の事典 朝倉書店 印刷中
- (3) 森脇真一 色素性乾皮症 小児科臨床ピクシス 中山書店 印刷中
- (4) 森脇真一 色素性乾皮症 子どもの皮膚疾患の診かた 小児科 金原出版 印刷中
- (5) 森脇真一 色素性乾皮症 皮膚疾患 最新の治療 2011-2012 南江堂、印刷中
- (6) 森脇真一 皮膚疾患と看護（改訂版）小児臨床看護学各論 小児看護学 医学書院、印刷中
- (7) Moriwaki S, Kraemr KH Disorders of DNA repair Therapy of skin diseases p p 589-595, Springer, 2010
- (8) Tokura Y, Moriwaki S Photodynamic therapy Therapy of skin diseases p p 105-111, Springer, 2010
- (9) 森脇真一 光線過敏症 皮膚疾患診療実践ガイド（文光堂）第2版 428-435, 2009
- (10) 森脇真一 色素性乾皮症 「顔の皮膚病最前線」皮膚科最前線シリーズ（メディカルレビュー社） p 134-137, 2009
- (11) 森脇真一 遮光の指導はどうする？「顔の皮膚病最前線」皮膚科最前線シリーズ（メディカルレビュー社） p 138-139, 2009
- (12) 森脇真一 色素性乾皮症 眼でみる遺伝病のターナー症候群 メディアート p6-7, 2009
- (13) 森脇真一 小児に光線過敏症を見たら何を考える Topics in Atopy （タイユ社）

7; 19-23 2008

- (14) 森脇真一 異常な日焼けから光線過敏症を見つけるには？小児の皮膚トラブルFAQ（診断と治療社）208-210, 2008
- (15) 森脇真一 光線過敏症のスキンケアスキンケア最前線 皮膚科診療最前線シリーズ メディカルレビュー社 224-225, 2008
- (16) 森脇真一 DNA損傷と修復「1冊でわかる光皮膚科」皮膚科サブスペシャリティシリーズ（1） 48-51 2008 文光堂
- (17) 森脇真一 防御グッズ「1冊でわかる光皮膚科」皮膚科サブスペシャリティシリーズ（1） 99-100 2008 文光堂
- (18) 森脇真一 色素性乾皮症「1冊でわかる光皮膚科」皮膚科サブスペシャリティシリーズ（1） 114-116 2008 文光堂
- (19) 森脇真一 コケイン症候群、トリコチオディストロフィ「1冊でわかる光皮膚科」皮膚科サブスペシャリティシリーズ（1） 117-118 2008 文光堂
- (20) 森脇真一 色素性乾皮症などの遺伝子検索はどこに頼むか？「1冊でわかる光皮膚科」皮膚科サブスペシャリティシリーズ（1） 121-123 2008 文光堂
- (21) 森脇真一 色素性乾皮症・コケイン症候群を確定診断するまでの流れ「Environmental Dermatology〜環境・職業からみた皮膚疾患〜」皮膚科診療プラクティス第20巻 p62-69 文光堂 2007

〔その他〕

- (1) 森脇真一 とれたてラジオ One to One 「日焼け対策はバッチリですか」SBSラジオ 2007年5月22日

6. 研究組織

- (1) 研究代表者

森脇 真一 (Moriwaki Shinichi)

大阪医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40303565