

色素性乾皮症の遺伝子診断の進め方に関する研究

研究分担者 錦織 千佳子 神戸大学・大学院医学研究科・非常勤講師（客員教授）

研究要旨

これまでに臨床症状ならびに患者細胞を用いたDNA修復テストで修復能が低下してことからXPを強く疑う症例においても遺伝子診断で原因となる変異が見つからないことがあった。それらの症例について次世代シーケンスによる遺伝子解析を実施し、XP原因遺伝子のdeep intronの変異によってスプライス異常が引き起こされていることが推測される症例が見つかった。MGSの有用性を示すものであり、今後症例数を増やして、情報を集めるとともに、どのような症例でこのような手法を用いるのが良いかも含めて検討する。

A. 研究目的

これまでに全国から紹介される色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum: XP)疑い症例について、臨床初見や病歴を参考に、光線テストならびに細胞を用いたDNA修復テストと遺伝子検査を組み合わせ診断を行なっているが、臨床的にもXPを疑い、DNA修復能も低い症例でも、全エクソン解析で診断がつかない症例も多い。R6-R7年度にかけて、XPの診療ガイドラインの改定作業を予定しているが、その際、近年急速に発展してきた遺伝子解析の手法をXPの遺伝子診断にどのように応用していくかを検討する。

B. 研究方法

2003-2020に神戸大に紹介された患者の中で、不定期DNA合成能でみたDNA修復能が50%以下でXPが強く疑われるにもかかわらず、XPの原因遺伝子の異常が見つかっていない症例について、次世代シーケンスによる詳細な遺伝子解析を進めた。

（倫理面への配慮）

本研究は神戸大学の医学倫理委員会の承認を得たうえで、患者からも書面同意を取得している研究であるので、倫理面への配慮はなされている。

C. 研究結果

未診断例についてNGS実施した結果、ERCC4にdeep intronの変異を有する症例があった。

D. 考察

今回の変異ではスプライス異常をきたすことが示されたため、それが病因となる変異と考える。今後、この遺伝子変異の頻度が日本人母集団で高いようであれば、DNA修復テスト並びに臨床症状からXPが強く疑われる場合には、この変異のスクリーニングを実施することも検討される。

E. 結論

XPを強く疑うも診断がつかない症例の中に、NGS解析が有用である症例があることが明らかとなった。今後はNGSの解析に供する症例をどのように絞り込むかの検討が必要と考える。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

- 論文発表
 - Senju C, Nakazawa Y, Shimada M, Moriwaki S, Nishigori C, Ogi T et al. Deep intronic founder mutations in *ERCC4/XPF* are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum. **Proc Natl Acad Sci.** Jul 4; 120(27):e2217423120.doi:10.1073/pnas.2217423120.Epub 2023 Jun 6.
 - Andrey A. Yurchenko, Rajab F, Tirzah B.P. Fassihi H, Nishigori C et al. Genomic mutation landscape of skin cancers from DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum patients. **Nature commun.** 2023 14: 2561.doi:10.1038/s41467-023-38311-0.
 - Seo J-I, Nishigori C, Ahn J J, Ryu J Y, Lee K J, Lee, M-H, et al. Whole exome sequencing of a patient with a milder phenotype xeroderma pigmentosum group C. **Medicina (Kaunas).** 2023 Apr 3; 59(4):699. doi: 10.3990/medicina59040699.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
○なし
- その他
なし