

色素性乾皮症 (XP)の新規相補性群 XP-J を同定 ～50 年ぶりに新規 XP 関連遺伝子 (*GTF2H4/XPJ*)を特定～

【本研究のポイント】

- ・皮膚がんや神経症状を発症する遺伝性難病である、色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP; 指定難病 159)の新たな相補性群 XP-J と責任遺伝子 *GTF2H4/XPJ*を同定した。
- ・日本人の XP 発症率は 2～3 万人に 1 人 (国内の患者数は 500 人ほどと推定されている)で、遺伝性疾患の中では患者数が多い。
- ・XP-J は、*GTF2H4/XPJ* 遺伝子の異常により発症することを明らかにした。
- ・*GTF2H4/XPJ* 遺伝子は、ヌクレオチド除去 DNA 修復 (NER)に関する TFIIH 複合体 (基本転写因子複合体)の構成因子の 1 つ p52 蛋白質をコードしており、さらなる研究により XP や関連疾患の病態解明につながると期待される。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター 分子遺伝学の中沢 由華 教授、環境医学研究所 発生遺伝分野/難病ゲノム解析センターの荻朋男 教授らの研究グループは、Rare Disease UK (英国)の Hiva Fassihi 医師、Shehla Mohammed 医師、Heather Faucett 技師、Alan Lehmann 教授らとの共同研究で、指定難病の 1 つである色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP)の新たな相補性群 XP-J と責任遺伝子 *GTF2H4/XPJ*を特定しました。

XP は、生まれつき DNA 損傷を修復する機構に障害があるため、紫外線や体内で生成される化学物質によって生じた DNA 損傷が適切に修復されず、その結果、日光が当たる部位に皮膚がんを生じやすく、進行性の神経障害も高頻度に認められる疾患です。日本、アメリカ、ヨーロッパなどで比較的多くの患者が報告されています。

これまでに、XP-A～G 群および XP-V の 8 つの相補性群が知られており、XP-J 群は 50 年ぶりに特定された 9 番目の相補性群になります。症例の解析から、XP-J 群は、*GTF2H4/XPJ* 遺伝子の異常により発症することを明らかにしました。*GTF2H4/XPJ* 遺伝子は、ヌクレオチド除去修復機構 (nucleotide excision repair: NER)に関する TFIIH 複合体 (基本転写因子複合体)の構成蛋白質 p52 をコードしています。TFIIH 複合体構成因子の先天的な異常では、XP のほか、早期老化を示すコケイン症候群 (Cockayne syndrome: CS)や発育発達異常を示すトリコチオジストロフィー (Trichothiodystrophy: TTD)なども発症することが知られています。本研究は、これらの発症メカニズムや分子病態の解明につながると期待されます。

本研究成果は、2025 年 9 月 9 日 12:00 PM EDT(日本時間 9 月 10 日 01:00 AM)に国際学術誌『Journal of Clinical Investigation (JCI)』のオンライン版に掲載されました。また、2025 年 10 月発行の印刷版に掲載予定です。

1. 背景

我々は、DNA 修復機構・DNA 損傷応答機構の異常により発症するゲノム不安定性疾患群を対象に、その疾患原因変異の特定や疾患発症メカニズムの解明、関連遺伝子の機能解析による DNA 修復機構の理解と疾患の分子病態解明に取り組んでいます。

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP, 指定難病 159) は、DNA 修復機構の異常により、日光曝露部の皮膚がん発症リスクが高まる遺伝性難治性疾患です。特に日本およびヨーロッパ、アメリカで発症リスクが高いことが知られています。これまでに、*XPA*~*XPG* および *POLH* の 8 つの遺伝子の異常が XP 発症に関わることが報告されており、それぞれ、XP-A~XP-G および XP-variant (XP-V) 群に分類されます (表 1)。

今回、ヨーロッパの XP を疑われた症例 (XP140BR: 6 歳女児) について、疾患原因変異探索を実施しました。

XP	HUGO gene name	aliases	TFIIH	relevant references
A	<i>XPA</i>	XPA	-	De Weerd-Kastelein <i>et al.</i> , <i>Nat New Biol</i> (1972)
B (CS/TTD)	<i>ERCC3</i>	XPB	XPB	Robbins <i>et al.</i> , <i>Ann Int Med</i> (1974)
C	<i>XPC</i>	XPC	-	De Weerd-Kastelein <i>et al.</i> , <i>Nat New Biol</i> (1972)
D (CS/TTD)	<i>ERCC2</i>	XPD	XPD	Robbins <i>et al.</i> , <i>Ann Int Med</i> (1974)
E	<i>DDB2</i>	XPE	-	De Weerd-Kastelein <i>et al.</i> , <i>Mutation Res</i> (1974)
F (CS/FA/XFE/XP-CS-FA)	<i>ERCC4</i>	XPF	-	Arase <i>et al.</i> , <i>Mutation Res</i> (1979)
G	<i>ERCC5</i>	XPG	(XPG)	Keijzer <i>et al.</i> , <i>Mutation Res</i> (1979)
H/I	-	-	-	Withdrawn (Vermeulen <i>et al.</i> , 1991 ; Bootsma <i>et al.</i> 1989)
J	<i>GTF2H4</i>	XPJ	p52	this study
(CS/COFS/others)	<i>ERCC1</i>	ERCC1	-	Kashiyama <i>et al.</i> , <i>AmJHG</i> (2013)
variant	<i>POLH</i>	polη	-	Burk <i>et al.</i> , <i>J Lab Clin Med</i> (1971)
TTD-A	<i>GTF2H5</i>	TTDA	p8	Giglia-Mari <i>et al.</i> , <i>Nature Genetics</i> (2004)

(表 1) XP の相補性群と関連遺伝子および関連疾患

2. 研究成果

本症例は高い紫外線感受性を示し、色素斑や軽度の発育発達異常も確認されており、典型的な XP が疑われていましたが原因遺伝子変異は不明でした。

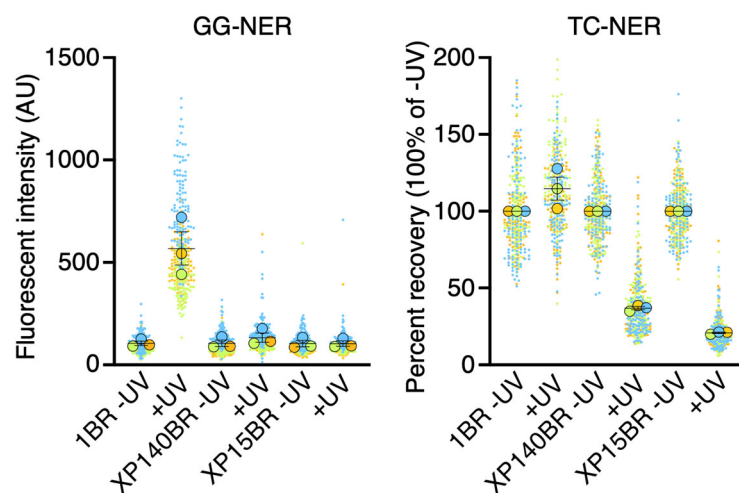
XP 患者では、紫外線誘発 DNA 損傷の修復活性が低下しています。ゲノム全体で働くヌクレオチド除去修復機構 (GG-NER) は、XP-V を除く全ての XP で異常が認められます。一方、転写と共役したヌクレオチド除去修復機構 (TC-NER) は、XP-C と XP-E を除く XP で異常が認められます。GG-NER と TC-NER の活性を調べることで、原因となる遺伝子の絞り込みができます。そこで、患者由来細胞 (XP140BR) を用いて、GG-

NER と TC-NER の活性を調査したところ、いずれも低下していることがわかりました（図 1）。

次に、XP の発症に関与することが知られる既知の NER 関連遺伝子について、ウイルス相補性試験を実施しましたが、既知の遺伝子の異常が原因ではないことが示されました（図 2）。そこで、全ゲノム解析を実施し、疾患原因変異の探索を試みたところ、TFIIH 複合体の構成因子の 1 つである p52 をコードする遺伝子 *GTF2H4* 上に原因変異を特定しました（図 3）。本変異が疾患原因であることを確認するため、XP140BR 細胞に *GTF2H4* の cDNA を強制発現させ、修復活性を評価したところ（ウイルス相補性試験）、低下していた修復活性が回復することが確認されました（図 2）。

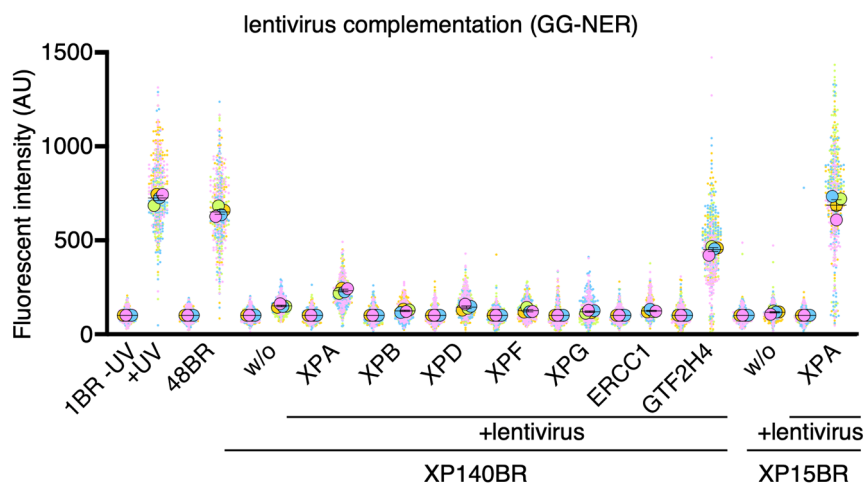
さらに、p52 蛋白質の発現量を確認したところ、フレームシフト変異を持つアリルに由来する蛋白質が低量ながら発現していること、TFIIH 複合体の構成因子（XPB、p62、XPD など）が分解していることも確認されました（図 4）。

以上の結果から、我々は、TFIIH 複合体 p52 蛋白質をコードする *GTF2H4* 遺伝子の異常によって発症する XP を、9 番目の XP 相補性群 XP-J とし、遺伝子の通称名を *XPJ* として報告しました（表 1）。



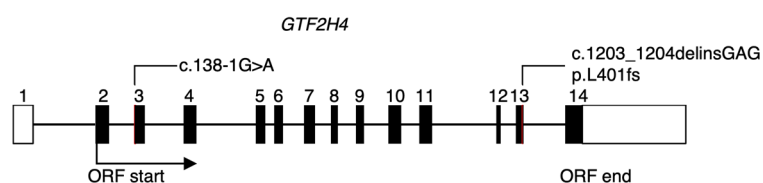
（図 1）DNA 修復活性の評価

1BR は健常人由来細胞、XP140BR は対象患者由来細胞、XP15BR は GG-NER と TC-NER の両方の活性が低下している患者由来細胞。

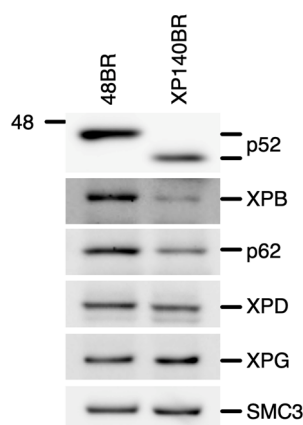


(図 2) GG-NER の活性を指標にしたウイルス相補性試験

1BRと48BRは健常人由来細胞、XP140BRは対象患者由来細胞、XP15BRはGG-NERとTC-NERの両方の活性が低下している患者由来細胞。本ウイルス相補性試験では、細胞にレンチウイルスで指定遺伝子の野生型 cDNA を感染させることで修復活性が回復するか（相補するか）を検証している。



(図 3) 患者で見つかった変異



(図 4) 蛋白質の発現解析

48BRは健常人由来細胞、XP140BRは対象患者由来細胞。SMC3はローディングコントロール。

3. 今後の展開

TFIIH 複合体構成蛋白質の先天的な異常では、XP のほか、早期老化や進行性の神経変性などを示すコケイン症候群 (Cockayne syndrome: CS) や、発育発達異常や毛髪異常などを示すトリコチオジストロフィー (Trichothiodystrophy: TTD) などとも発症することが知られています (表 1)。本研究で、新たに TFIIH 複合体の構成因子 p52 の異常が、XP 発症に関わること、一方、CS や TTD の症状は認められないことが示されました。*GTF2H4/XPJ* 遺伝子の機能解析が進み、さらに疾患モデル生物の評価が進展することで、XP、CS、TTD の発症メカニズムや、より詳細な分子病態の理解につながってゆくと期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究に関して、中沢由華は、AMED 難治性疾患実用化研究事業 (コケイン症候群とその類縁疾患の分子病態解明・治療法開発)、JSPS 科学研究費 (JP24K02223)、JST 創発的研究支援事業 (JPMJFR221E)、武田科学振興財団により支援されています。荻朋男は、AMED 難治性疾患実用化研究事業 (ゲノム不安定性疾患群を中心とした超希少難治性疾患の原因究明・病態理解とマルチオミクス情報を活用した創薬基盤の構築・運営、難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践、未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD)): 希少・未診断疾患に対する診断プログラム基盤の開発と患者還元を推進する研究)、JSPS 科学研究費 (JP 23H00516)、上原記念生命科学財団、武田科学振興財団により支援されています。

【論文情報】

雑誌名: Journal of Clinical Investigation

論文タイトル: XP-J, a ninth xeroderma pigmentosum complementation group, results from mutations in *GTF2H4*, encoding TFIIH-p52 subunit.

著者: Hiva Fassihi, Shehla Mohammed, Yuka Nakazawa (名大分子遺伝), Heather Fawcett, Sally Turner, Joanne Palfrey, Isabel Garrood, Adesoji Abiona, Ana Morley, Mayuko Shimada (名大環研/難病ゲノムセンター), Kana Kato (名大環研/難病ゲノムセンター), Alan Lehmann, Tomoo Ogi (名大環研/難病ゲノムセンター)

DOI: [10.1172/JCI195731](https://doi.org/10.1172/JCI195731)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_2509101en.pdf