

TFIIH 転写因子複合体の構造維持機構を解明 ～希少難病トリコチオジストロフィーの創薬開発へ応用～

【本研究のポイント】

- ・mRNA 合成と DNA 修復に関与する基本転写因子 IIH (TFIIH) の p52 蛋白質をコードする *GTF2H4/XPJ* 遺伝子の異常により、色素性乾皮症 (XP-J; 指定難病 159) を発症することを明らかにした。
- ・p52 蛋白質の機能解析から、TFIIH 複合体の構造を安定に維持するメカニズムを解明した。
- ・TFIIH を安定に維持するメカニズムから、超希少疾患の 1 つであるトリコチオジストロフィー (TTD-硫黄欠乏性毛髪発育異常症) の病態緩和につながる核酸創薬のストラテジーを提示した。

【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、葉 琳 大学院生、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岡 泰由 講師、荻 朋男 教授らの研究グループは、Rare Disease UK (英国)との共同研究で、基本転写因子 IIH 複合体 (transcription factor II H: TFIIH) の新たな構造維持メカニズムを明らかにしました。

ヌクレオチド除去修復機構 (nucleotide excision repair: NER) に関与する TFIIH 複合体 (基本転写因子複合体) の構成因子の 1 つである p52 をコードする *GTF2H4/XPJ* 遺伝子の異常により、色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP; 指定難病 159) を発症することが明らかとなりました。一方で、別の TFIIH 複合体構成因子の p8 が先天的に欠損すると、ゲノム不安定性疾患の 1 つである超希少難病 (N-of-1 疾患) のトリコチオジストロフィー (TTD-硫黄欠乏性毛髪発育異常症) を発症することが知られています。この XP と TTD の病態を分けているメカニズムを探るため、p52 因子の機能解析および p8 因子との関係性を調査しました。その結果、TFIIH 複合体の構造を安定に維持するメカニズムが明らかになりました。またこれらの結果をもとに、TTD 患者の病態緩和につながるアンチセンス核酸薬を開発しました。本研究の成果は、NER メカニズムと TFIIH 複合体形成の新たなモデルを提示しただけでなく、今後更なる検討を重ねることで、TTD の創薬開発にも貢献してゆくと期待されます。

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。

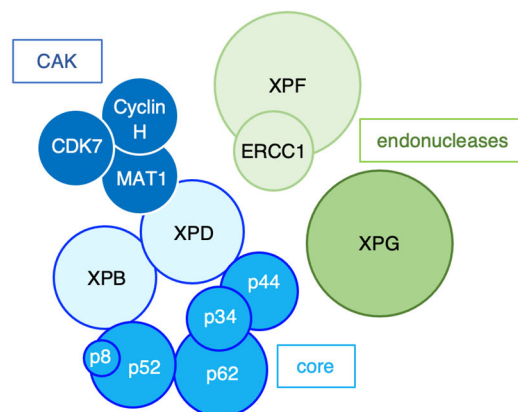
1. 背景

希少難治性の遺伝性疾患は、発症原因となる遺伝子の数が多いため疾患の種類也多岐にわたる一方で、個々の患者数が極めて少ないことから、創薬研究や治療法の開発が進みにくく、深刻な社会的課題となっています。

我々は、皮膚がんや神経症状を発症する遺伝性難病（指定難病 159）である、色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum: XP）の新たな責任遺伝子 *XPJ/ GTF2H4* を同定しました。*XPJ* は、ヌクレオチド除去 DNA 修復（NER）に関与する 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います。一方で、TFIIH 複合体の別の構成因子 p8 が欠損した場合には、別の遺伝性希少難病であるトリコチオジストロフィー（TTD）を発症することが知られています（図 1）。なぜ、同じ TFIIH 複合体の構成因子の異常であるにも関わらず、それぞれ異なる疾患を発症するのかは不明でした。

本研究では、疾患病態の違いを生む原因を解明するため、p52 と p8 の機能解析を実施しました。その結果、TFIIH 複合体の形成に関わる新たなメカニズムを突き止め、さらに、その成果をもとに TTD の病態緩和につながる知見と治療薬の候補を得ました。

Gene	MW	Disease
<i>CDK7</i>	p39	-
<i>CCNH</i>	p34/p37	-
<i>MNAT1</i>	p35/p36	-
<i>ERCC2</i>	p87	XP-D/CS/TTD
<i>ERCC3</i>	p89	XP-B/CS/TTD
<i>GTF2H1</i>	p62	-
<i>GTF2H2</i>	p44	-
<i>GTF2H3</i>	p34	-
<i>GTF2H4</i>	p52	XP-J
<i>GTF2H5</i>	p8	TTD-A
<i>ERCC1</i>	p43	CS/COFS/others
<i>ERCC4</i>	p104	XP-F/CS/FA/XFE/XP-CS-FA
<i>ERCC5</i>	p133	XP-G/CS

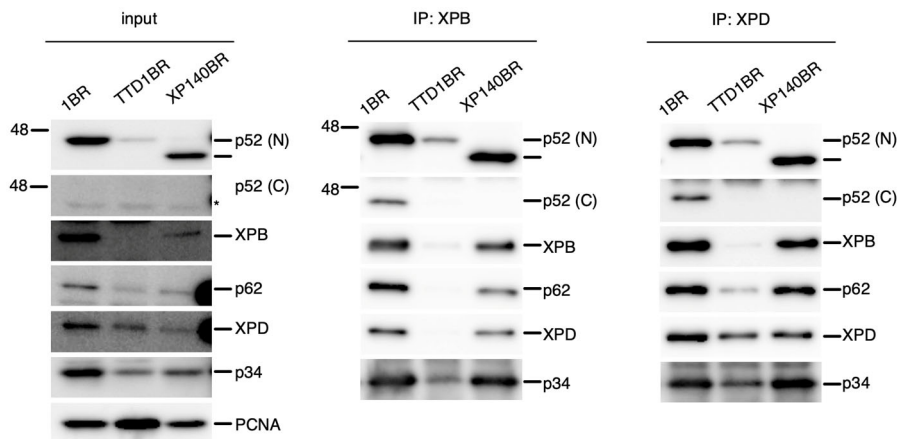


（図 1） NER 関連疾患と因子群

2. 研究成果

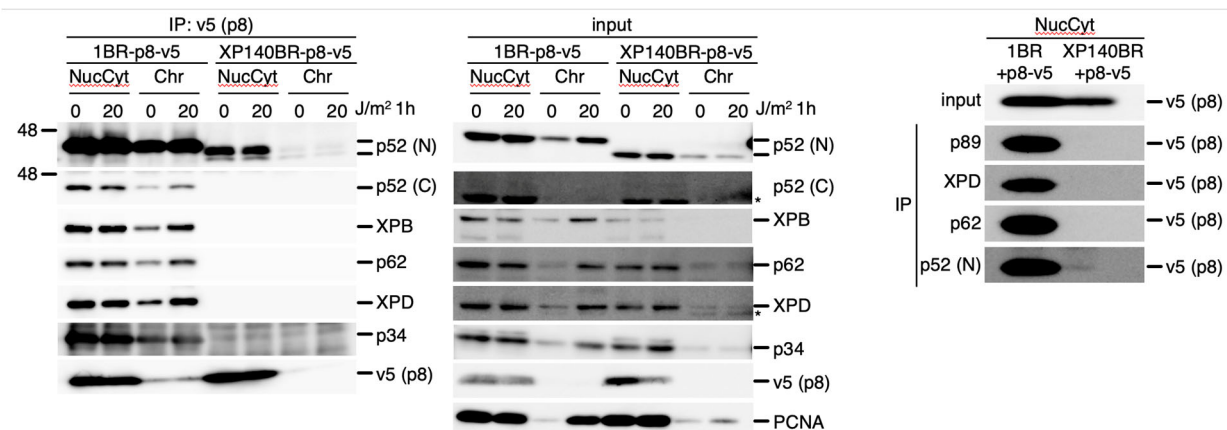
GTF2H4/XPJ 遺伝子がコードする蛋白質 p52 の異常により XP を発症した患者由来細胞（XP140BR）と *GTF2H5* 遺伝子がコードする蛋白質 p8 の異常により TTD を発症した患者由来細胞（TTD1BR）を用いて TFIIH 複合体の安定性を調査しました。その結果、XP140BR では、TFIIH 複合体の構成因子（XPB、p62、XPD など）が一部分解しているものの、フレームシフト変異を持つアリルに由来する p52 蛋白質（p52ΔC）が低量ながら発現していること、さらに、この p52ΔC が TFIIH 複合体をわずかに形成していることが明らかとなりました。一方、TTD1BR では、TFIIH 複合体全体が不安定化しており、TFIIH 複合体はほとんど形成されていないことが示されました（図 2）。

さらに、XP140BR で形成される p52 Δ C による TFIIH 複合体には、p8 が含まれていないことが示されました（図 3）。つまり、p8 が無いと、TFIIH 複合体が安定に形成されず、重篤な TTD（乳幼児期に死亡）を発症しますが、p52 の C 末が欠損している場合には、p8 を含まない TFIIH 複合体が形成され、XP（遮光により青年期まで成長可能）となることが示唆されました（図 4）。



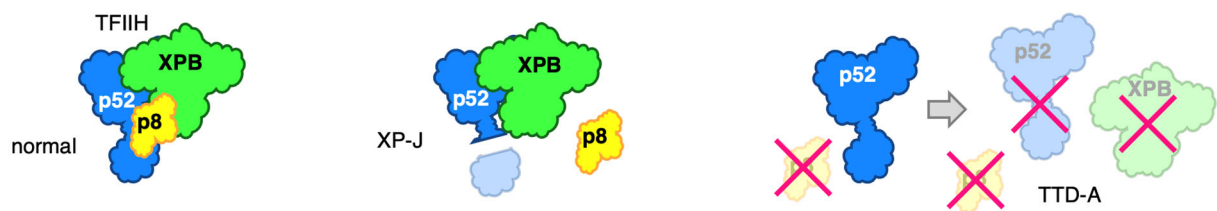
（図 2）TFIIH 複合体形成に関する蛋白質間相互作用の調査

1BR は健常人由来細胞、XP140BR は XP-J 患者由来細胞、TTD1BR は TTD-A 患者由来細胞。PCNA はローディングコントロール。Input では XP140BR と TTD1BR のいずれも TFIIH の分解が確認されましたが、免疫沈降（IP）実験では、XP140BR では各因子の相互作用が認められ、p52 Δ C による TFIIH 複合体の形成が確認された。



（図 3）p8 蛋白質の発現および相互作用解析

1BR は健常人由来細胞、XP140BR は XP-J 患者由来細胞。PCNA はローディングコントロール。XP140BR では、p8 と他の TFIIH 複合体構成因子との相互作用が確認されなかった。

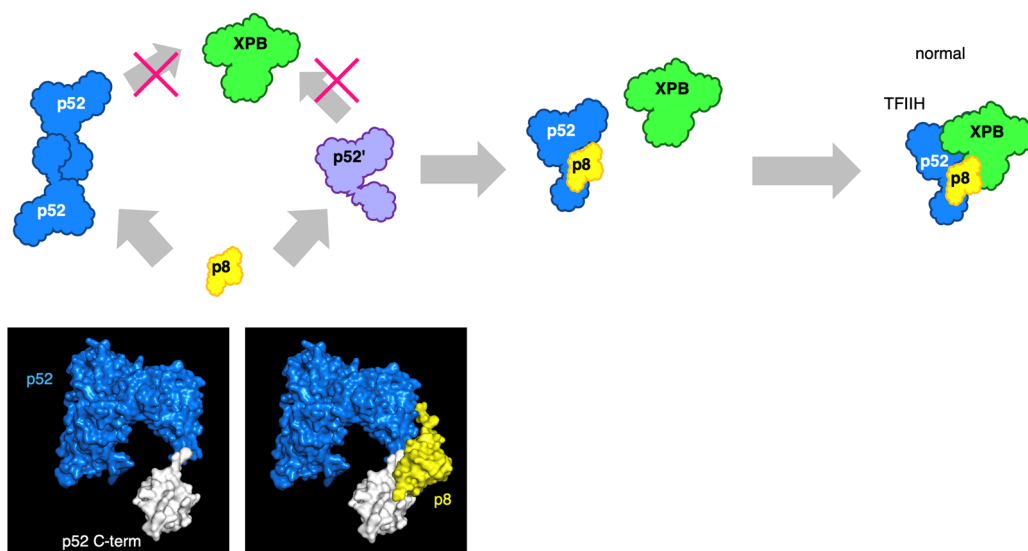


(図 4) TFIIH 複合体形成モデル

XP-J は p52 Δ C による p8 を含まない TFIIH 複合体を形成するが、p8 のない TTD-A は TFIIH 複合体が形成できない。

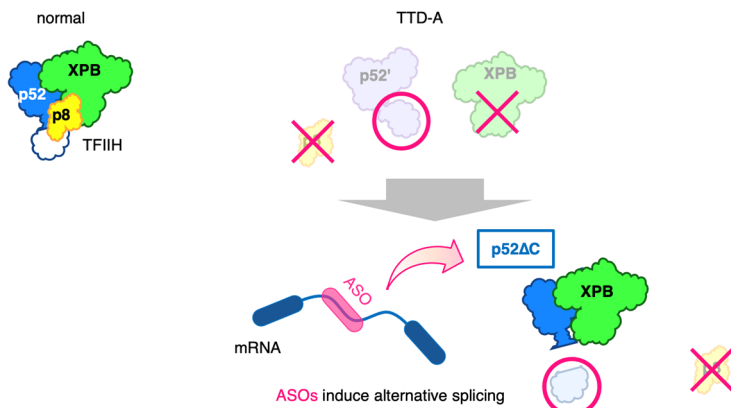
次に、p52 の C 末の機能について解析したところ、(1) p52 の C 末は構造上、特定の位置に留まらない（本体に対して C 末側が動く）こと、(2) p52 単体の場合この C 末の位置どりが悪く、C 末そのものが TFIIH 複合体形成の邪魔をすること、(3) p8 が C 末部分に結合することで p52 を適切な形状に保つことができ、円滑な TFIIH 複合体形成を促すことが示されました（図 5）。そこで、アンチセンスオリゴ（ASO）を用いて、TTD 患者の p52 の C 末を欠損させることで、p8 がなくとも TFIIH 複合体の形成を促進できるのではないかと考えました（図 6）。

そこで、C 末が欠落した p52 (p52 Δ C)を作り出す ASO を設計し（図 7）、TTD1BR 細胞に作用させたところ、予想通り、p52 Δ C の発現が上昇するとともに、TFIIH 複合体構成因子の XPB の発現が回復し、TFIIH 複合体形成が促されることが確認されました（図 8）。



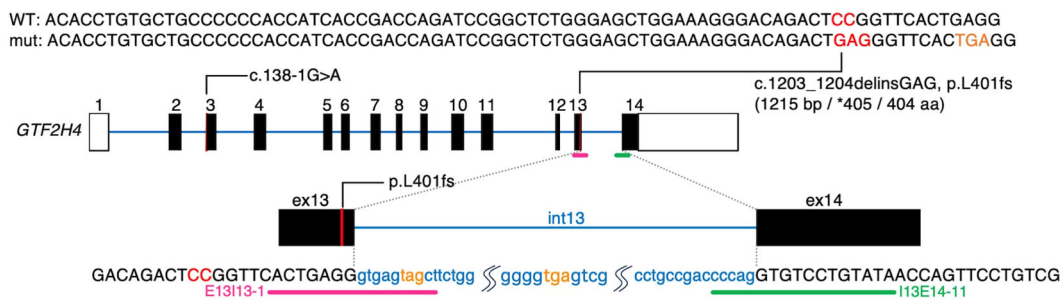
(図 5) TFIIH 複合体形成メカニズム

TFIIH 複合体形成には、まず p52 と p8 が結合し、p52 が安定な構造を取ることで、その後の TFIIH 形成が円滑に進む。



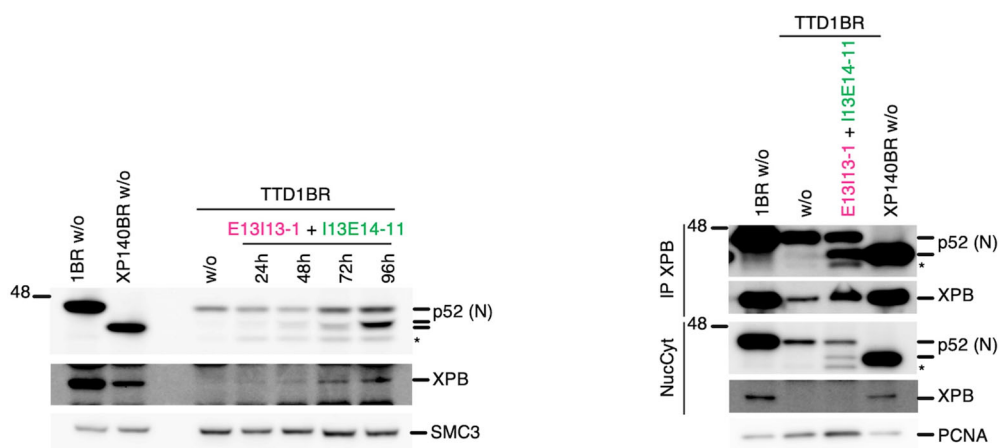
(図 6) ASO による TFIIH 複合体形成促進メカニズム

TTD-A 患者では、p8 が先天的に欠損しており、その影響で TFIIH 複合体全体が不安定化しているが、ASO により p52 の C 末を欠損させた p52ΔC を作り出すことで、p8 がなくとも TFIIH 複合体の形成が促進されると考えられる。



(図 7) ASO のターゲット領域と配列

P52 の C 末を欠失させるような ASO を設計した (E13I13-1 および I13E14-11)。



(図 8) ASO による p52ΔC の発現および相互作用解析

1BR は健常人由来細胞、XP140BR は XP-J 患者由来細胞、TTD1BR は TTD-A 患者由来細胞。SMC3 および PCNA はローディングコントロール。ASO の作用により p52ΔC の発現が増えるとともに、XPB の発現が上昇し、TFIIH 複合体の形成が回復している。

3. 今後の展開

本研究の成果は、NER メカニズムと TFIIH 複合体の形成に関わる新たなモデルを提示しましたが、XP および TTD の病態を分ける原因を完全に説明するには至っていません。また、ASO の緩和効果についても、細胞レベルの検討に留まっています。引き続き、各 NER 関連因子の機能解析や疾患モデル生物を活用した病態解析を実施することで、NER 機構の詳細を解明し、XP や TTD の発症メカニズムの理解を進めるとともに、各疾患の創薬・治療法開発にも貢献していきたいと考えております。

4. 支援・謝辞

本研究に関して、中沢由華は、JSPS 科学研究費(JP24K02223)、JST 創発的研究支援事業(JPMJFR221E)、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)、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: TFIIH-p52ΔC defines a ninth xeroderma pigmentosum complementation-group XP-J and restores TFIIH stability to p8-defective trichothiodystrophy

著者: Yuka Nakazawa (名大分子遺伝), Ye Lin (名大分子遺伝), Yasuyoshi Oka (名大環研), Hironobu Morinaga (名大環研), Kana Kato (名大環研/難病ゲノムセンター), Mayuko Shimada (名大環研/難病ゲノムセンター), Kotaro Tsukada (名大環研), Koyo Tsujikawa (名大環研/難病ゲノムセンター), Yosuke Nishio (名大環研/難病ゲノムセンター), Hiva Fassihi, Shehla Mohammed, Alan Lehmann, Tomoo Ogi (名大環研/難病ゲノムセンター)

DOI: [10.1172/JCI195732](https://doi.org/10.1172/JCI195732)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_2509102en.pdf