

素斑とは異なる。最終診断は本症の遺伝子（ADARI）解析で可能である。

骨髄性プロトポルフィリン症

ヘム生合成過程の酵素のひとつであるフェロケラターゼの機能欠損により発症する常染色体優性遺伝性疾患。日光露光部位に浮腫・紅斑・水疱などの強い急性反応が生じたあと小癬痕を残す。赤血球遊離プロトポルフィリンが高値、あるいは蛍光顕微鏡下で赤血球内に赤色蛍光が観察される。本症の責任遺伝子であるFECH遺伝子の解析で確定診断可能である。色素斑は目立たない。

伝染性膿痂疹，ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群

皮疹の出現は光線と無関係であり，抗生物質の全身投与が奏功する。

治療・患者ケア

本疾患は遺伝性疾患であるため根治は望めない。患者ケアの基本は紫外線からの完全防御と合併症に対する対症療法である。患者の予後は、いかに早期にXPを確定診断して遮光を開始するか、厳密な遮光が徹底できるか、露光部皮膚がんを早期に発見し治療できるか、さらに、神経学的異常の症状の制御、進行抑制のためにいかに適切に対応できるかにかかっている（図2）。

紫外線防御

XP患者は日光露光部皮膚の色素異常の進行、皮膚がん発症の予防のため、生涯にわたり嚴重な紫外線、特にUVBからUVA2領域までの完全防御が必須である。具体的には、

①外出時には高SPF値、高PAグレードのサンスクリーン剤を外用し、長袖、長ズボン、帽子、紫外線防護服、UVカット眼鏡を着用する

②屋内では窓ガラスにUVカットフィルムを貼付し、窓の開放時は遮光カーテンを使用する

③患者が就学児の場合は学校の窓にもUVカットフィルムをはり、屋外活動や通学の際にも紫外線の直接曝露に注意する

などがポイントである。完全な紫外線防御が実現できれば雀卵斑様の色素異常の進行は止まり、将来の皮膚悪性腫瘍の発生も予防できる。

皮膚がん対策

3～6カ月ごとに皮膚科受診させ、問診、皮膚所見（サンバーンの出現の有無、色素異常の進行の有無）などから遮光がうまくできているかどうかを判断する。さらに露光部皮膚を慎重にチェックし皮膚悪性腫瘍の早期発見、早期対応につとめる。

皮膚がんの治療

XP患者に発生した皮膚がんは早期発見、早期切除が原則であるが、全身状態、腫瘍の数などから根治手術が不可能の場合には、皮膚がん抑制効果を期待して、欧米では原核生物のDNA修復酵素(bacteriophage T4 endonuclease V)をリポソームに入れたローション剤や13 cis retinoic acid内服薬がXP患者に使用されその有用性が報告されている。イミキモドが日光角化症、基底細胞癌に、インターフェロン α がメラノーマに対して有用であったという報告もみられる^{23)~26)}。

XP患者においては全身麻酔からの覚醒が遅れるとの報告もあるので、全身麻酔が必要となる以前の早期治療が望ましい。

眼症状対策

眼の遮光対策指導、白内障予防、眼内腫瘍の早期発見などを目的として、3～6カ月ごとに眼科医がXP患者の眼症状をチェックすることは有用である。

神経症状など皮膚外症状対策

XPの神経変性については未だその発症機序が不明であるためエビデンスのある有用な治療法はないが、神経変性に伴う、運動障害、知的障害に対処するため、リハビリテーションを行う。神経症状を伴う多くの症例で患児の発達は、定型発達よりも遅れる傾向があり、発達のピークが学童期以前の5～6歳頃であることから、早期の療育により発達のピークをより高いところに持っていくのが望ましい。乳幼児期からの脳の刺激、全身運動、マッサージ、親子水泳を励行する。音楽を聞く、絵本を見る、物を書かせるなど五感を刺激し他人とのコミュニケーションを積極的にとらせて多くの体験をさせることも重要である。聴力障害は就学頃に生じる場合が多いが、症状が出現してからではなく、定期的に聴力評価を行い早めの補聴器装用により、音楽やテレビを楽しんだり会話が円滑に進む環境を作る事により、獲得した言語の保持と患者のQOLを高め

る。学童期に入ると、徐々に筋力低下や関節拘縮が目立つようになってくるので、運動障害の進行の遅延や拘縮の抑制を目的として定期的リハビリテーション科を受診させる。特に下肢を中心としたストレッチの励行、斜面台を用いた足関節背屈訓練を指導する。足関節が内反尖足位になりやすいため、必要に応じて足底板や短下肢装具の作成を考慮し、歩行可能な期間の延長を目指す。この時期は学校生活での活動量が重要になってくるので、支援学校の教師とも連携をとり、日々の学校生活での活動状況を確認し、個々の症例に応じた運動指導メニューを提案する。発語が減少してくるので、言語療法を追加する場合もある。15歳を過ぎると歩行が困難となり、車いすや坐位保持装置の適応となる。関節拘縮や変形も進んでくるので適切な車いす、坐位保持装置の作成、変形矯正用の装具の処方とリハビリテーションを行い、できるだけ患者のADLの維持、介護者の負担を減少させるように努める。上肢や下肢の筋緊張が強くなり、介護困難になるようであれば、ボツリヌス毒素治療を行うこともある²⁷⁾。以前、臍移行術などの整形外科的手術が行われたこともあるが、入院期間中に活動性が低下するため、神経症状が悪化し、回復するのに長期間要する、あるいはもとのレベルに回復しないケースもあることから、最近では整形外科的な手術はほとんど実施されていない。

10歳代の後半から嚥下障害や呼吸障害が進行する。むせがみられるようになり、誤嚥性肺炎が生じやすくなる。また、喉頭ジストニアによる突発的な呼吸困難が起こることもあり、救急対応が必要となることもある。呼吸障害の頻度が増えれば喉頭気管管分離術あるいは気管切開が必要となる。経口摂取不足による低栄養の改善のために胃瘻が造設される場合が多い。神経症状が進行すると尿閉や排尿困難による膀胱炎が頻発することもあり、泌尿器科での対応が必要なケースもある。発声ができなくなり、また進行する運動機能障害により患者本人の意思伝達が困難になっても、言語理解は保たれていることが多いので、補聴器を含めて残存する聴覚や、視覚を用いた積極的なコミュニケーションをとり、患者のQOL向上に努めていくべきである。

XPの神経症状の原因が酸化ストレスが原因であるとの報告も有るが²⁸⁾、抗酸化剤が有効かどうかは今後の検討課題である。また、XPの呼吸障害の原因とされる喉頭ジストニアに対して少量のlevodopaが有効であったとの報告もある²⁹⁾。

以上のことは患児の両親のみならず患児を担当する教員にも理解させる。XPの症状に対しては皮膚科だけでなく、小児科、神経内科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科、眼科がチームを組んで対応することが望ましい。

遺伝相談・生活相談

XPは遺伝性疾患であるため、すべてのXP群が遺伝相談、遺伝カウンセリングの適応となる。遺伝子解析は創始者効果の強いXP-Aに対してはPCR-RFLP法にて簡易、迅速に行われている。他群XPに対する遺伝子解析は全エクソンのシーケンスが必要であるが、XP遺伝子変異と臨床の重症度が関連する可能性が指摘され始めているため、確定診断目的のみならず、確定診断後の予後の推定という意味でも有用性は高い。

保因者診断、出生前診断は本邦では最重症型で簡易・迅速診断が可能なXP-A群に限られ、その施行にあたっては検査施行施設における倫理委員会での厳重な審査やクライアントに対する十分なインフォームドコンセントが必要となる。

XP-Aが多い本邦ではXP患者の予後は不良できわめて悪い。皮膚症状・神経症状が出現し、進行するだけでなく、厳しい遮光や外出の制限が有る事は患者および家族のQOLを著しく損なう。しかも治療法がないこと、遺伝する可能性がある（遺伝子が次の世代に伝わる）などを考慮すればXP患者・家族の経済的、肉体的、精神的負担はかなりのものである。これらに伴う患者・家族のQOL低下に対しては看護師、遺伝カウンセラー、臨床心理士などによる精神的ケアも必要になる。また患者家族会を通じた情報交換など、患者家族同士の交流も有益な場合が多い。

予後

XP-Aの典型例では、むせや、嚥下困難が15歳前後から生じ、声帯麻痺や、咽頭ジストニアのために20歳頃に気管切開となる場合がある。その後は誤嚥下、感染症、外傷などにより30歳前後で死亡するケースが多い。XP/CSでは腎障害を合併するため生命予後は約5年である。近年、XP診断が早期に行われるようになったため、皮膚悪性腫瘍での死亡例はほとんどない。従って、皮膚型XPでは早期診断が正しくなされ、適切な遮光が実施されていれば予後は良好である。

結語

XPは紫外線性DNA損傷の修復異常で発症する重篤な遺伝性光線過敏症である。臨床的には日光曝露のたびに繰り返す光線過敏症状、雀卵斑様の色素異常などの光老化皮膚の進行、さらには嚴重な紫外線防御を怠ると高率に日光露光部皮膚に悪性腫瘍が出現する。本邦では過半数の症例で精神運動発達遅滞などの中枢・末梢神経系の異常を合併し、その進行度や重症度が患者予後に大きく影響する。XPの診断は各種DNA修復試験、遺伝子解析を駆使してなされるが、できるだけ若い年齢での確定診断と専門スタッフによる遮光指導、患者ケア、皮膚悪性腫瘍の早期発見、早期切除が患者、家族のQOL向上に大きく寄与する。

今回策定したXP診療ガイドラインが日常診療の場において役立つことを期待する。

文献

- 1) Hebra F, Kaposi M: On diseases of the skin, including the exanthemata, *New Synposium Soc*, 1874; 61: 252-258.
- 2) Kaposi M: Xeroderma pigmentosum, *Ann Dermatol Venereol*, 1883; 4: 29-38.
- 3) Cleaver JE: Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum, *Nature*, 1968; 218: 652-656.
- 4) 錦織千佳子: 1. 色素性乾皮症の診療ガイドライン作成に向けた患者調査の解析, 2. 色素性乾皮症A群細胞における遊走異常と神経症状発症との関連について, 厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業)神経皮膚症候群に関する調査研究 平成23年度 総括・分担研究報告書, 2012; 119-123.
- 5) 澤村大輔, 池田志孝, 鈴木民夫, 錦織千佳子, 武藤正彦, 清水 宏: 皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン作成委員会: 皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン(第1版), 日皮会誌, 2012; 122: 561-573.
- 6) Nishigori C, Moriwaki S, Takebe H, Tanaka T, Imamura S: Gene alterations and clinical characteristics of xeroderma pigmentosum group A patients in Japan, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 191-197.
- 7) 三牧孝至, 田中亀代次, 永井 章, 美濃 眞: A群色素性乾皮症の神経症状と分子遺伝学的研究, *日本臨床*, 1993; 51: 2488-2493.
- 8) Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, et al: Heterozygous individuals bearing a non-functional allele at XPA gene exist in nearly 1% of Japanese populations, *Mutat Res*, 2006; 601: 171-178.
- 9) Nakano E, Ono R, Masaki T, et al: Differences in clinical phenotype among patients with XP complementation group D: 3D structure and ATP-docking of XPD *in silico*, *J Invest Dermatol*, 2014; 134: 1775-1778.
- 10) 錦織千佳子: DNA障害による皮膚障害, 玉置邦彦: 最新皮膚科学大系, 16, 東京, 中山書店: 2003; 301-313.
- 11) Ono R, Masaki T, Takeuchi S, et al: Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2013; 29: 132-139.
- 12) 林 雅晴: 色素性乾皮症(XP)の治療~およびりハビリテーション, 在宅ケア~, 難病と在宅ケア, 2008; 14: 58-61.
- 13) 廣島和夫, 井上 悟: 色素性乾皮症の運動器症状とその対応—QOL維持をめざして, *医学のあゆみ*, 2009; 228: 147-153.
- 14) Kanda T, Oda M, Yonezawa M, et al: Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum, *Brain*, 1990; 113: 1025-1044.
- 15) Ueda T, Kanda F, Aoyama N, Fujii M, Nishigori C, Toda T: Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A, *Brain Behav*, 2012; 2: 1-5.
- 16) Takahashi Y, Endo Y, Sugiyama Y, et al: XPA gene mutations resulting in subtle truncation of protein in xeroderma pigmentosum group A patients with mild skin symptoms, *J Invest Dermatol*, 2010; 130: 2481-2488.
- 17) Moriwaki S, Kraemer KH: Xeroderma pigmentosum—bridging a gap between laboratory and clinic, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2001; 17: 47-54.
- 18) 森脇真一: 色素性乾皮症 皮膚科セミナリウム, 日皮会誌, 2010; 120: 1861-1867.
- 19) Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, et al: Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage, *Ophthalmology*, 2013; 120: 1324-1336.
- 20) Tanioka M, Masaki T, Ono R, et al: Molecular analysis of DNA polymerase eta gene in Japanese patients diagnosed as xeroderma pigmentosum variant type, *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 1745-1751.
- 21) Masaki T, Ono R, Tanioka M, et al: Four types of possible founder mutations are responsible for 87% of Japanese patients with Xeroderma pigmentosum variant type, *J Dermatol Sci*, 2008; 52: 144-148.
- 22) 錦織千佳子: 色素性乾皮症, 玉置邦彦: 最新皮膚科学大系, 19, 東京, 中山書店: 2002; 223-228.
- 23) Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P: Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. Xeroderma Pigmentosum Study Group, *Lancet*, 2001; 357: 926-929.
- 24) Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL: Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin, *N Engl J Med*, 1998; 318: 1633-1637.
- 25) Nagore E, Sevila A, Sanmartin O, et al: Excellent response of basal cell carcinoma and pimentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream, *Br J Dermatol*, 2003; 149: 858-861.
- 26) Turner ML, Moshell AN, Corbett DW, et al: Clearing of melanoma in situ with intralesional interferon alfa in a patient with xeroderma pigmentosum, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 1491-1494.

- 27) 磯崎弘司, 野本 彰, 葛山智宏ほか: 色素性乾皮症児の運動・言語・聴力機能の加齢変化, 理学療法: 進歩と展望, 2002; 16: 42-45.
- 28) Hayashi M: Roles of oxidative stress in xeroderma pigmentosum, *Adv Exp Med Biol*, 2008; 637: 120-127.
- 29) Miyata R, Sasaki T, Hayashi M, Araki S, Shimohira M, Kohyama J: Low-dose levodopa is effective for laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum group A, *Brain Dev*, 2010; 32: 685-687.

The 114th Annual Meeting of the
Japanese Dermatological Association

第114回 日本皮膚科学会総会 記念誌

Derma Dream

総監修

古川 福実

和歌山県立医科大学 教授



会期 2015年5月29~31日

会場 パシフィコ横浜

教育講演 2

変貌する難病診療の最前線

座長

天谷 雅行

慶應義塾大学

錦織 千佳子

神戸大学

新関 寛徳

国立成育医療研究センター



EL2-1

国における新たな難病対策の方向性について

岩佐 景一郎 厚生労働省 健康局 疾病対策課

EL2-2

小児慢性特定疾病対策のこれから

掛江 直子 国立成育研究医療センター 臨床研究開発センター 小児慢性特定疾病情報室

EL2-3

稀少難治性皮膚疾患における現状と未来

天谷 雅行 慶應義塾大学 医学部 皮膚科

EL2-4

神経皮膚症候群における現状と未来

錦織 千佳子 神戸大学 大学院 医学研究科 皮膚科

EL2-5

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成

ならびに革新的医薬品開発

尹 浩信 熊本大学 大学院 皮膚病態治療再建学分野

EL2-6

重症多形滲出性紅斑における現状と未来

塩原 哲夫 杏林大学 皮膚科

本教育講演の目的

世界的に皮膚科診療が重症疾患、難病を診療対象としなくなる傾向にある中で、日本においては、皮膚科診療として難病は重要な対象疾患となっており、今後もなり続けるであろう。本講演では、日本における難病政策の全体像を把握するとともに、代表的な皮膚難病疾患における現状と未来について理解する。

講演内容

我が国の難病対策は、昭和47年に「難病対策要綱」が策定されてから40年以上が経過し、一定の成果をあげてきた。一方で時代の変化に伴う難病対策全般にわたる改革について検討が行われた。国会での承認を経て平成27年1月から新たに110の指定難病を対象とした医療費助成制度が施行され、さらに同年7年夏には合計300疾患への拡大が予定されている。今回の改訂では原則すべての疾患で、診断基準、重症度分類をもとにした認定基準について審議され、助成採択が決定された。

一方、小児慢性特定疾病対策は、昭和43年に先天性代謝異常の医療給付事業として始まり、その後種々の疾患別事業を統合し、平成17年で11疾患群514疾患群が対象であった。こちらも「難病対策」同様問題点についての議論を経て、平成27年1月より14疾患群704疾患の新制度が全面施行となった。皮膚疾患は今回の見直しで、1疾患群として独立し大分類6疾患である(抄録参照)。

稀少難治性皮膚疾患研究班では、従来まで承認されていた天疱瘡、先天性表皮水疱症、膿疱性乾癬の3疾患に加え、新たに承認された疾患[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)、先天性魚鱗癬、特発性後天性全身性無汗症、眼皮骨白皮症、弾性線維性仮性黄色腫、肥厚性皮膚骨膜炎]も含めて、より均一性の高い医療の提供を目指していく。診断基準、重症度分類においては可能な限り国際的に統一された基準の採用を目指す。

神経皮膚症候群は神経と皮膚に病変を生ずる疾患を総称し、神経線維腫症1(NF1)型、神経線維腫症2型(NF2)、結節性硬化症、色素性乾皮症からなる。今回の改正で結節性硬化症と色素性乾皮症が指定難病に追加された。NF2以外は皮膚病変が初期病変である事が多く、診断における皮膚科医の役割は重要である。初期診断に携わる皮膚科医が他科と連携して患者指導と治療にあたる必要がある。

強皮症・皮膚線維化疾患では、現在全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを改訂し、新たに限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定している。また難治性疾患実用化研究事業として全身性強皮症の病態解明と新規医薬品の開発を展開している。

重症多形滲出性紅斑は、Stevens-Johnson症候群と中毒性表皮壊死症の別称である。一部の原因薬剤で特定のHLAの関与が明らかにされ、それを保有する人には別の薬剤を処方する戦略により発症率が劇的に低下している。一方で「発症機序が不明」な問題点としてウイルスの関与、長期観察により自己免疫疾患などの発症が浮かび上がり、重症薬疹は多くの疾患を包括した大きな概念となりつつある。

将来の展望

難病指定された皮膚疾患は、皮膚科医のみで長期にわたって診療していくことは不可能であり他科との連携が必須である。しかし、皮疹をみながら診断治療が可能なのは皮膚科医以外にいないはずである。稀少な疾患なため専門施設に任せるにしても、発見して紹介するという稀少難治性疾患のプライマリーケア医療も皮膚科医に求められている。

教育講演 2 抄録

EL2-1 国における新たな難病対策の方向性について

岩佐 景一郎

厚生労働省 健康局 疾病対策課

我が国の難病対策は、昭和 47 年に「難病対策要綱」が策定され、本格的に推進されるようになって 40 年以上が経過した。これにより難病対策は、一定の成果をあげてきたが、難病をとりまく状況が変化する中で、その対象、負担のあり方、治療方法の開発が不十分などの様々な課題が指摘されてきた。こうした課題を前に、難病対策全般にわたる改革が強く求められ、2 年間にわたり難病対策委員会において議論が行われた。その成果を踏まえ、平成 26 年通常国会において「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成 26 年法律第 50 号)(難病法)が審議され、可決成立の上、平成 27 年 1 月から新たに 110 の指定難病を対象とした医療費助成制度を施行した。現在も平成 27 年夏の指定難病の拡大に向けた検討や総合的な対策のための基本方針の検討などが進められているところであり、これまでの検討の経緯や難病法に基づくこれからの難病対策の方向性について紹介した。

EL2-2 小児慢性特定疾病対策のこれから

掛江 直子

国立成育研究医療センター 臨床研究開発センター 小児慢性特定疾病情報室

小児慢性特定疾病対策は、昭和 43 年に先天性代謝異常の医療給付事業として始まり、49 年に血友病や小児がん等の疾患別事業を整理統合し、糖尿病等の新たな疾患を加えた 9 疾患群を対象とする「小児慢性特定疾患治療研究事業」が創設された。その後神経・筋疾患が加わり、平成 17 年度には児童福祉法を改正し当該事業を法定化、新たに消化器疾患を加えた 11 疾患群 514 疾患が対象となった。約 5 年が経過し医学の進歩等に伴い見直しが必要となり、平成 25 年に小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会での議論を踏まえ、平成 26 年通常国会に児童福祉法改正案を提出、審議の上可決され、平成 27 年 1 月より 704 疾患 14 疾患群の新制度が全面施行となった。皮膚疾患は、旧制度では「白皮症」「色素性乾皮症」「先天性魚鱗癬」「致死性表皮水疱症」が対象であったが、今回の見直しでは「眼皮膚白皮症(先天性白皮症)」「先天性魚鱗癬」「表皮水疱症」「色素性乾皮症」に新たに「膿疱性乾癬(汎発型)」「レックリングハウゼン病」を加え、皮膚疾患群として整理した。本報告では、新しい小児慢性特定疾患対策について紹介した。

EL2-3 稀少難治性皮膚疾患における現状と未来

天谷 雅行

慶應義塾大学 医学部 皮膚科

2015 年は、難病政策にとって大きな転換期を迎えている。対象疾患を従来までの 54 疾患から 300 疾患程度に拡大することが決定され、抄録作成時に 130 疾患が既に指定難病として承認され、新制度が発足している。本講演時には、残る 170 疾患も承認され、その概要が明らかになると思われる。稀少難治性皮膚疾患研究班では、従来まで承認されていた天疱瘡、先天性表皮水疱症、膿疱性乾癬の 3 疾患を中心にガイドライン策定、疫学調査、QOL 調査等を行ってきた。今後は、新たに承認された疾患も含めて、より均一性の高い医療の提供を目指していく。その際に、診断基準、重症度基準において可

能な限り国際的に統一された基準を使用することが望ましい。また、稀少疾患に対する新規治療の開発を積極的に行い、ガイドラインの最適化を常に目指さなければならない。講演では、稀少難治性皮膚疾患に関する現状と将来展望に関して解説した。

EL2-4 神経皮膚症候群における現状と未来

錦織 千佳子

神戸大学 大学院 医学研究科 皮膚科

神経皮膚症候群は神経と皮膚に各種病変を生ずる疾患を総称し、神経線維腫症 1 型(NF1)、神経線維腫症 2 型(NF2)、結節性硬化症(TS)および色素性乾皮症(XP)から構成される。NF2 を除いて皮膚病変が初期病変である事が多く、診断における皮膚科医の役割は重要である。いずれも遺伝性疾患であるので現時点では根治療法はなく、診療科横断的なアプローチが必要となるケースが多いため、初期診断に携わる皮膚科医が他科と連携して患者指導と治療にあたる必要がある。本講演では現在指定難病に組み入れられている NF1 ならびに NF2 で用いられている改訂版診断基準を提示した。また、将来期待されている NF1、NF2 や TS に対するシグナル伝達薬についても概説した。XP は 8 病型あり、各原因遺伝子の違いや遺伝子の変異箇所により症状の発現に差があり、治療開発研究が最も遅れているが、次世代シーケンサーの普及で診断精度が増すにつれ、病態も解明も進んで来ており、それらについて紹介した。

EL2-5 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成ならびに革新的医薬品開発

尹 浩信

熊本大学 大学院 皮膚病態治療再建学分野

厚生労働科学研究費補助金事業として「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業」が採択され、現在全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを改訂し、新たに限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定している。また難治性疾患実用化研究事業として「強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究」が採択され、全身性強皮症の病態解明と新規医薬品の開発を目的として translational research を展開している。本講演ではこれらの事業内容と進捗状況について言及した。

EL2-6 重症多形滲出性紅斑における現状と未来

塩原 哲夫

杏林大学 皮膚科

重症多形滲出性紅斑は、Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の別称である。これらの重症薬疹の分野では、一定の薬剤が原因の薬疹に関しては、HLA の関与が明らかにされ、それを保有する人には別の薬剤を処方するという対処により発症率が劇的に低下している。この方向の検討は、今後他の薬剤にも拡大していくと思われる。これらの重症薬疹におけるウイルスの関与に関しても、日本発の研究がようやく世界的に認知されるようになってきたこともトピックスと言えよう。もう一つ重要なことは、これらの薬疹の急性期のみならず、注意が向けられる傾向にあるが、長い経過をみていくと、自己免疫疾患など別の疾患が発症してくることが明らかになった点である。このように薬疹の分野は一アレルギー性疾患にとどまらず、多くの疾患を巻き込んだより大きな概念となりつつある。

International Symposium on Intractable Skin Diseases: Current Advances and Medical Innovations

Dates

December 13 (Sun.), 2015

Venue

Okayama Convention Center

[Program] December 13 (Sun.) 09:00-12:35 Convention Hall

Ministry of Health, Labour and Welfare Research Initiative on Overcoming Intractable Skin Diseases

An international symposium will be organized by two intractable skin disease research teams from the Health, Labour and Welfare Ministry's policy and research initiative on intractable diseases. Each team will present its research result at the symposium to provide opportunities for sharing information internationally. Researchers from countries other than Japan will be invited so that dermatology researchers from Japan and other countries can meet and exchange views on the up-to-date findings and medical developments in the field of intractable skin diseases. [Supported by] Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID)

09:00-09:45 **Research team on rare and intractable skin diseases**

Study Summation (Principal Investigator: Masayuki Amagai, *Dept. of Dermatology, Keio Univ., Tokyo*)

Keynote Lecture

"Inherited epidermolysis bullosa: the international consensus classification."

Giovanna Zambruno (*Laboratory of Molecular and Cell Biology Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IRCCS, Rome*)

09:50-10:35 **Establishing evidence-based clinical guidelines for neurocutaneous syndromes**

Study Summation (Principal Investigator: Chikako Nishigori, *Dept. of Dermatology, Kobe Univ., Kobe*)

Keynote Lecture

"Targeted gene correction in DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum skin cells"

Alain Sarasin (*Genetic Stability and Oncogenesis UMR 8200 CNRS Institut Gustave Roussy, Villejuif*)

Coffee Break

10:50-11:35 **Special Lecture**

Chair: Hironobu Ihn (*Dept. of Dermatology and Plastic Surgery, Kumamoto Univ., Kumamoto*)

"New strategies for targeting fibrosis in systemic sclerosis"

Maria Trojanowska (*Arthritis Center, Boston Univ., Boston*)

11:40-12:35 **Latest medical developments in intractable skin diseases**

Chairs: Masayuki Amagai (*Dept. of Dermatology, Keio Univ., Tokyo*),

Chikako Nishigori (*Dept. of Dermatology, Kobe Univ., Kobe*)

(11:40-12:00) **JSID/ASDR Exchange Program**

"High risk squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa and the role of a permissive tumor microenvironment"

Dedee Murrell (*Dept. of Dermatology, St George Hospital, Univ. of New South Wales, Sydney*)

(12:05-12:35) **Panel discussion**

"Cell therapy for epidermolysis bullosa (bone marrow mesenchymal stem cells) "

Katsuto Tamai (*Dept. of Stem Cell Therapy Science, Osaka Univ., Osaka*)

"Topical mTOR inhibitors for tuberous sclerosis"

Mari Wataya-Kaneda (*Dept. of Dermatology, Osaka Univ., Osaka*)

"In vitro study of read-through therapy for pseudoxanthoma elasticum"

Yumi Okubo (*Dept. of Dermatology, Nagasaki Univ., Nagasaki*)

"Treating and understanding the pathology of xeroderma pigmentosum using induced pluripotent stem cells (iPS) cells"

Chihiro Shimizuhiro (*Dept. of Dermatology, Kyoto Univ., Kyoto*)

President: Keiji Iwatsuki (Intractable skin disease research teams, Okayama Univ.)

Secretary-General: Shin Morizane (Dept. of Dermatology, Okayama Univ. Graduate School of Medicine)

Secretariat Office: Dept. of Dermatology, Okayama Univ. Graduate School of Medicine

TEL: +81-86-235-7282 / FAX: +81-86-235-7283

JSID/JAOF/PAPSBRS Joint Seminars and Symposia -A Scientific Journey into Dermatology-

Dec. 12 (Sat.)

1. Special Lecture December 12 (Sat.) 17:00-17:45 (Convention Hall)

Chair: Keiji Iwatsuki (*Dept. of Dermatology, Okayama Univ., Okayama*)

1) Fumihiko Matsuda (*Center for Genomic Medicine, Kyoto Univ., Kyoto*)

“The comprehensive human biology for the future generation preventive medicine”

2) Jean-Francois Nicolas (*Université Lyon1 / INSERM U1111 - CIRI / Hôpitaux de Lyon, Lyon*)

“Pathology of severe drug eruptions”

2. JSID Asia Oceania Forum (JAOF) December 12 (Sat.) 17:50-18:35 (Convention Hall)

Chair: Ichiro Katayama (*Dept. of Dermatology, Osaka Univ., Osaka*)

1) ZiGang Xu (*Dept. of Dermatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical Univ., Beijing*)

“Chronic active EB virus infection and hydroa vacciniforme-like skin eruptions”

2) Jong-Hee Chae (*Dept. of Pediatrics, Seoul National Univ., Seoul*)

“Neurofibromatosis I”

3) Chia-Yu Chu (*Dept. of Dermatology, National Taiwan Univ. Hospital, Taipei*)

“Phemphigus: epidemiology, clinical presentation and new treatments”

Dec. 13 (Sun.)

3. JAOF/PAPSBRS Morning Seminar December 13 (Sun.) 08:00-08:50 (Convention Hall)

“Pustular psoriasis: how pustules develop? -considerations with special reference to genetic backgrounds and therapeutic responses-” **Chair:** Shigaku Ikeda (*Dept. of Dermatology, Juntendo Univ., Tokyo*)

1) Kazumitsu Sugiura (*Dept. of Dermatology, Nagoya Univ., Nagoya*)

“Genetic background of pustular psoriasis”

2) Takuro Kanekura (*Dept. of Dermatology, Kagoshima Univ., Kagoshima*)

“A new therapy for generalized pustular psoriasis: granulocyte and monocyte adsorption apheresis”

4. JAOF/PAPSBRS Luncheon Seminar December 13 (Sun.) 12:40-13:30 (Convention Hall)

“Update on skin barrier functions” **Chair:** Shigetoshi Sano (*Dept. of Dermatology, Kochi Univ., Nangoku*)

1) Marek Haftek (*Laboratory for Dermatological Research, Univ. of Lyon, Lyon*)

“Crucial role of the tissue structure for stratum corneum permeability”

2) Peter M. Elias (*Dermatology Service, Dept. of Veterans Affairs Medical Center, and Dept. of Dermatology, Univ. of California, San Francisco*)

“New insights into the pathogenesis of atopic dermatitis”

3) Hyun Jung Kim (*Dept. of Dermatology, Atopy and Asthma Center, Seoul Medical Center, Seoul*)

“Two-bird-one-stone solution on atopic dermatitis treatment”

5. The 6th Annual Congress of Pan Asian-Pacific Skin Barrier Research Society (PAPSBRS)

Date & Time & Venue: December 13 (Sun.) 13:40-18:10 (Convention Hall)

President: Shigetoshi Sano (*Dept. of Dermatology, Kochi Univ., Nangoku*)

[List of Speakers]

1) Takayuki Sassa (*Laboratory of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido Univ., Sapporo*)

2) Mary L. Williams (*Dept. of Dermatology and Pediatrics, Univ. of California, San Francisco*)

3) Hachiro Tagami (*Emeritus Professor, Tohoku Univ., Sendai*)

4) Xuemin Wang (*Environment & Occupation Dermatoses Dept., Shanghai Skin Disease Hospital, Shanghai*)

5) Mari Kishibe (*Dept. of Dermatology, Asahikawa Medical Univ., Asahikawa*)

6) Masaharu Nagayama (*Research Institute for Electronic Science, Hokkaido Univ., Sapporo*)

7) Mariko Yokouchi (*Dept. of Dermatology, Keio Univ. School of Medicine, Tokyo*)

8) Jun-ichi Sakabe (*Institute of Medical Biology, A*STAR, Singapore*)

9) Li Ye (*Dalian Dermatoses Hospital, Dalian*)

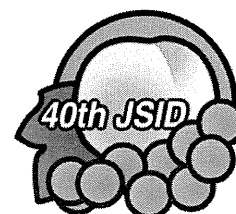
10) Ying-Jan Wang (*Dept. of Environmental and Occupational Health, National Cheng Kung Univ. Medical College, Cheng Kung*)

[Secretariat Office] The Japanese Dermatological Association

1-4, Hongo 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033, Japan

TEL: +81-3-3811-5079 / FAX: +81-3-3812-6790

E-mail: jsid40@dermatol.or.jp



International Symposium on
Intractable Skin Diseases
in Okayama

Current Advances and Medical Innovations

Supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare
Research Initiative on
Overcoming Intractable Skin Diseases

Date : Sunday, December 13, 2015
Venue : Okayama Convention Center

Objectives

An international symposium will be organized by three research teams on intractable skin diseases subsidized by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Japan. Each team will present the research results at the symposium to provide opportunities for sharing information internationally. Overseas distinguished researchers will be invited to the symposium so that dermatology researchers from Japan and other countries can meet and exchange views on the up-to-date findings and medical developments in the field of intractable skin diseases.

Organizing committee

The MHLW research groups:

Prof. Masayuki Amagai (PI: Research team on rare and intractable skin diseases)

Prof. Hironobu Ihn (PI: Initiative for creating diagnostic criteria, severity classifications, and clinical guidelines for scleroderma and fibrotic diseases)

Prof. Chikako Nishigori (PI: Establishing evidence-based clinical guidelines for interdepartmental investigations of neurocutaneous syndrome)

Local organizing committee

Prof. Keiji Iwatsuki (Okayama Univ.: Research team on rare and intractable skin diseases)

Assistant Prof. Shin Morizane (Okayama Univ.)

本シンポジウムは、厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業（平成27年度）の補助を受けた。事業名（事業内通番、研究代表者）は以下の通りである。

1. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究（H27-No.64: 研究代表者 天谷雅行）
2. 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業（H27-No.57: 研究代表者 尹 浩信）
3. 神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立（H27-No.50: 研究代表者 錦織千佳子）

A list of skin diseases to be studied by the each MHLW research group

Rare intractable skin diseases (PI. M. Amagai)

- Pemphigus
- Pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita)
- Generalized pustular psoriasis
- Epidermolysis bullosa
- Congenital ichthyosis
- Pseudoxanthoma elasticum
- Oculocutaneous albinism
- Acquired idiopathic anhidrosis
- Hereditary angioedema

Connective tissue diseases (PI. H. Ihn)

- Eosinophilic fasciitis
- Lichen sclerosus et atrophicus
- Morphea
- Systemic sclerosis

Neurocutaneous diseases (PI. C. Nishigori)

- Neurofibromatosis type I
- Neurofibromatosis type II
- Tuberous sclerosis
- Xeroderma pigmentosum

International Symposium on Intractable Skin Diseases: Current Advances and Medical Innovations

Date: December 13, 2015

Venue: Okayama Convension Center

09:00-09:45 Chair: Masayuki Amagai (Dept. of Dermatology, Keio Univ., Tokyo)
Keynote Lecture **“Inherited epidermolysis bullosa: the international consensus classification.”**

Giovanna Zambruno (Laboratory of Molecular and Cell Biology Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IRCCS, Rome)

09:50-10:35 Chair: Chikako Nishigori (Dept. of Dermatology, Kobe Univ., Kobe)
Keynote Lecture **“Targeted gene correction in DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum skin cells”**

Alain Sarasin (Genetic Stability and Oncogenesis UMR 8200 CNRS Institut Gustave Roussy, Villejuif)

10:50-11:35 Chair: Hironobu Ihn (Dept. of Dermatology and Plastic Surgery,
Kumamoto Univ., Kumamoto)

Special Lecture **“New strategies for targeting fibrosis in systemic sclerosis”**
Maria Trojanowska (Arthritis Center, Boston Univ., Boston)

11:40-12:35 Chairs: Masayuki Amagai, Chikako Nishigori

Latest medical developments in intractable skin diseases

“High risk squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa and the role of a permissive tumor microenvironment” Dedee Murrell (Dept. of Dermatology, St George Hospital, Univ. of New South Wales, Sydney)

“Cell therapy for epidermolysis bullosa (bone marrow mesenchymal stem cells) ”
Katsuto Tamai (Dept. of Stem Cell Therapy Science, Osaka Univ., Osaka)

“Topical mTOR inhibitors for tuberous sclerosis” Mari Wataya-Kaneda (Dept. of Dermatology, Osaka Univ., Osaka)

“In vitro study of read-through therapy for pseudoxanthoma elasticum” Yumi Okubo (Dept. of Dermatology, Nagasaki Univ., Nagasaki)

“Treating and understanding the pathology of xeroderma pigmentosum using induced pluripotent stem cells (iPS) cells” Chihiro Shimizuhiro (Dept. of Dermatology, Kyoto Univ., Kyoto)



Activities of the research team for rare and intractable skin diseases

Masayuki Amagai

Department of Dermatology, Keio University School of Medicine
Principal Investigator of rare and intractable skin diseases

The purpose of our research team is to make and revise the evidence-based guidelines and accumulate epidemiological statistics for rare and intractable skin diseases. We also aim to provide evidence-based solid medical information to improve the quality of medical and health care of our patients. We have a long history of over 30 years to study pemphigus, pemphigoid, epidermolysis bullosa, and pustular psoriasis. In 2015, the designated intractable diseases have been expanded by Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and our team covers pemphigoid, congenital ichthyosis, pseudoxanthoma elasticum, oculocutaneous albinism, idiopathic acquired systemic anhidrosis, and hereditary angioedema, in addition to the three diseases. We cooperate with Japanese Dermatological Association (JDA) and other related societies to make and revise the integrated Japanese guidelines. We also provide English version of our guidelines to contribute the global communities.

Among our activities on the above disease, we have proposed the severity grading cut-offs using pemphigus disease area index activity score (PDAI), which is the disease activity scores with international consensus by the experts around the world. We compared the PDAI, the Japanese pemphigus disease severity score (JPDSS) and the physician's subjective impression. The optimal points of pemphigus disease severity score in PDAI were set as below: mild (0-8), moderate (9-24) and severe (≥ 25). In mild or moderate cases, JPDSS was well correlated with PDAI, but in severe cases JPDSS reached a plateau at a PDAI score of approximately 30. PDAI evaluates disease severity more accurately than the JPDSS, particularly in severe cases. Thus, PDAI is not only a useful tool to measure the extent of cutaneous lesions, but also an excellent scoring system for evaluating pemphigus disease severity. PDAI is now used for the application form of pemphigus for the designated intractable diseases supported by Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Experience

1979-1985	Keio University School of Medicine
1985-1989	Department of Dermatology and Molecular Biology, Keio University, Graduate School of Medicine
1989-1992	Visiting research fellow, Dermatology Branch (John R. Stanley's lab), National Cancer Institute, National Institutes of Health
1992-1995	Subchief, Division of Dermatology, Tokyo Electric Power Hospital
1996	Instructor, Department of Dermatology, Ehime University School of Medicine
1996-2005	Assistant Professor, Department of Dermatology, Keio University School of Medicine
2005-present	Professor and Chair, Department of Dermatology, Keio University School of Medicine
2007-2013	Vice Director, Keio University Hospital
2013-present	Vice Dean, Keio University School of Medicine
2013-present	Team Leader, Laboratory for Skin Homeostasis, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

**Inherited epidermolysis bullosa: the international consensus classification****Giovanna Zambruno**

Laboratory of Molecular and Cell Biology, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IRCCS, Rome

Inherited epidermolysis bullosa (EB) encompasses a clinically and genetically heterogeneous group of rare diseases characterized by fragility and blistering of skin and mucous membranes. Over the past years, the identification of several new phenotypes and causative genes has contributed to further increase the complexity of this disease group: to date mutations in at least 18 genes are recognized to underlie the different EB subtypes. Since 1988 the diagnostic criteria and classification of EB have been regularly updated by international consensus meetings. The fourth and last one was held in London in June 2013 and led to the current classification of EB (Fine JD et al. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1103-26). Four major types of EB are recognized based on the level of skin cleavage: EB simplex (EBS) characterized by blister formation within the epidermis, junctional EB (JEB) in which the cleavage occurs within the lamina lucida of the cutaneous basement membrane zone (BMZ), dystrophic EB (DEB) characterized by tissue separation below the lamina densa of the BMZ, and Kindler syndrome in which blistering can arise at multiple levels within and/or beneath the BMZ. Each EB type is then subdivided in two major subtypes (basal and suprabasal for EBS, generalized and localized for JEB, and dominant and recessive for DEB), which in turn comprise several subtypes. The 2013 consensus meeting has incorporated into the EB classification new rare phenotypes and causative genes described since the previous meeting in 2007. The current classification proposes an "onion skin" patient categorization approach that sequentially takes into account the major EB type, mode of inheritance, phenotype, immunofluorescence antigen mapping findings, and mutation (s). Thus, the diagnostic laboratory work-up of EB remains based on the determination of the level of skin cleavage and antigen expression profile, followed by mutational analysis of candidate gene (s). However, the rapidly expanding use of next generation sequencing technologies will likely modify the diagnostic approach to EB in a near future.

Experience**DEGREES**

1982	Doctor of Medicine, School of Medicine, University of Pavia, Italy
1985	Board Certification, Dermatology and Venereology, School of Medicine, University of Pavia, Italy
1986	Certificat d'études Supérieures "Biologie Humaine-Immunologie Générale", Claude Bernard University, Lyon, France
2006	National board certification, Professor of Dermatology

RESEARCH EXPERIENCE AND EMPLOYMENT

Jan 1985-Oct 1996	Research fellow, Laboratory of Dermatological and Immunological Research (INSERM U 209), Lyon; Visiting Assistant, Dept of Dermatology, Claude Bernard University, Lyon, France
Nov 1986-Mar 1993	Assistant, Dept. of Dermatology, University of Modena, Italy
Jan 1989-Feb 1989	Visiting Assistant, Dept. of Cell Biology, Centre International de Recherches Dermatologiques (CIRD), Sophia Antipolis, Valbonne, France
Feb 1991-Mar 1991	Visiting Assistant, Laboratory of Cell Differentiation, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy
Sep 1991-May 1992	
Mar 1993-Jan 1995	Deputy Head, Dept. of Dermatology, University of Modena, Italy
Feb 1995-Apr 2015	Director, Laboratory of Molecular and Cell Biology, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IRCCS, Rome, Italy



Establishing evidence-based clinical guidelines for interdepartmental investigations of neurocutaneous syndromes

Chikako Nishigori

Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kobe University
Principal Investigator of neurocutaneous syndromes

In our research group we have been investigating on neurocutaneous syndromes, namely neurofibromatosis 1 (NF1), neurofibromatosis 2 (NF2), tuberous sclerosis (TSC) and xeroderma pigmentosum (XP). Because neurocutaneous syndromes develop various symptoms in the various organs including skin, nervous system, bones and others, we need to discuss and cooperate with distinct specialists in order to establish the most suitable clinical guidelines for patients suffering from these diseases. For this purpose we applied an approach to gather epidemiological surveillance from the patients. Last year we made a version-up in the clinical guidelines of NF1 and NF2, and we newly established a clinical guideline for XP, which can be utilized for doctors who are not so familiar with XP. Regarding TSC we are now under discussion to implement a version-up the clinical guideline for TSC. Patients suffering from these intractable diseases have strong desire for the treatment of these diseases. We made a great step for the treatment strategy for each disease. The responsible genes for NF1, NF2, TSC are involved in RAS-MEK-ERK signaling pathway and we are seeking for some drugs to suppress this pathway, such as bevacizumab (anti-VEGF) for NF2 and oral everolimus (mTOR inhibitor) or topical Rapamycin for TSC. Regarding the treatment for TSC, one of our investigators in our research group, Dr. Kaneda developed a topical application of mTOR inhibitor to treat the angiofibroma in patients with TSC, and the clinical trial using this topical application showed a dramatic effectiveness for the skin symptoms.

Lastly I would summarize the approach for the treatment for XP. There are 8 clinical subtypes of XP, namely XP complementation groups A through G, which are deficient in nucleotide excision repair and variant type which are deficient in translesion synthesis. Responsible gene for each subtype is distinct and does not share RAS-MEK-ERK pathways. Therefore we need entirely different approach to seek for the treatment methods. First of all we developed a simple and feasible functional assay to evaluate the DNA repair. Secondly we utilized *in silico* assay to investigate the difference between DNA repair deficient cells and proficient cells and now we are searching for a chemical compound to restore the function using drug repositioning. In order to reproduce the *in vivo* symptoms we established XP-iPS cells from patients with XP-A, XP-C and XP-V and differentiated cells into the cells in target organs. These differentiated cells will be utilized for the evaluation of the possible treatment drugs.

Experience

Education

1974-1980 Kobe University, School of Medicine
1983-1987 Kyoto University graduate school of Medicine, Department of Dermatology

Professional experience

1980 Kyoto University Hospital: Resident in Dermatology
1981-1982 Osaka Red Cross Hospital Dermatologist
1987-1988 Department of Experimental Radiology, Kyoto University; Instructor
1988-1994 and 1995-1999 Department of Dermatology, Kyoto University; Instructor
1994-1995 Department of immunology, MD Anderson Cancer Center: Postdoctoral fellow
1999-2002 Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University: Assistant Professor
2002-2003 Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University: Associate Professor
2003- Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kobe University: Professor and Chairman



Targeted Gene Correction in DNA Repair-Deficient XERODERMA PIGMENTOSUM Skin Cells

Alain Sarasin, Aurélie Dupuy

Laboratory of genetic instability and oncogenesis, UMR8200 CNRS, Gustave Roussy Institute, University Paris-Sud, Villejuif

Xeroderma pigmentosum (XP) is a rare, recessive disorder caused by a defect of the nucleotide excision repair (NER) pathway. XP patients are subjected to numerous skin cancers with a frequency several thousand times higher than in the general population. Our patients are originated from France, North Africa and the Comorian Archipelago in the Indian Ocean. Most of these patients are mutated on the *XPC* gene contrarily to Japanese patients. Consequently, they never developed neurological abnormalities but they are very sensitive to sunlight and they developed numerous skin cancers on the exposed body sites, as early as 4–5 years old. In the absence of a full protection toward UV-light they rapidly developed squamous cell and basal cell carcinomas, as well as malignant melanomas. These tumours could be so aggressive that patients may die before the age of 12. The black-skinned XP patients are less sensitive to cancer appearance but, in the Indian Ocean close to the equator, they become blind before the age of 10 (1).

In the absence of curative treatment for XP, except a strict avoidance of sun-exposure, regular surgical resections of skin tumors have to be done. Autologous grafts with repair-deficient own skin of the patients are sometimes necessary, but the cells are still sensitive to UV. As a better therapy, we would like to propose to XP-C patients a graft of skin pieces containing their own cells that have been complemented or corrected *in vitro* for the repair deficiency.

In the past, we have developed complementation of XP-C fibroblasts and keratinocytes by using recombinant retroviruses. We were able to produce *in vitro* XPC-complemented epidermis and to graft it on the back of a NOD/SCID mouse where the human graft was able to live and to repair UV-induced DNA lesions for months (2). Unfortunately, the use of recombinant retroviruses is still under discussion before being applied for XP gene therapy in human.

To overcome the need of retroviruses, we developed a new assay to directly correct *XPC* mutation using error-free Homologous Recombination (HR). We focused on the frameshift mutation c.1643_1644delTG (p.Val548 AlafsX25), which is a founder mutation from North Africa and found in 90% of our XP-C patients (3). In collaboration with Collectis, meganucleases or TALE nucleases were engineered in order to induce a unique DSB at less than 90bp of this mutation on the genomic *XPC* gene. This DSB is repaired by HR in the presence of a correction matrix DNA containing a long stretch of homologous WT *XPC* sequences. Following recombination, the genomic DNA has been corrected into a WT sequence, at least on one allele, that is sufficient to produce full length XPC protein and NER-proficient cells (4,5). This technology allows us to correct a 2bp deletion without modifying the rest of the genome and with the *XPC* gene still regulated by its physiological endogenous promoter. This is a safe technique that should be available, in the near future, for human gene therapy and represents a first step toward XP treatment.

(1) Cartault et al., *DNA Repair*, **10**, 2011, 577–585

(2) Warrick et al., *Mol. Ther.*, **20**, 2012, 798–807

(3) Soufir et al., *J. Invest. Dermatol.*, **130**, 2010, 1537–1542

(4) Dupuy et al., *PLOS One*, **8**, 2013, e78678

(5) Dupuy et al., *Mutation Res.*, 776, 2015, 2–8

Experience

-Director of the translational program on melanoma at IGR.

-Director of the French laboratory of diagnosis of DNA repair-deficient diseases.

-Emeritus Research Director, Laboratory of Genetic Stability and Oncogenesis, UMR 8200 C.N.R.S

1968: Ecole Normale Supérieure (ULM/Paris). Agrégation of Genetics

1975: Ph.D. University of Paris: Aflatoxin B1: Molecular mechanism of the inhibition of translation in eukaryotes. Lysogenic induction and DNA repair in bacteria.

1975–1978: Postdoctoral tenure at Stanford University (CA, U.S.A.): Pr. P.C. Hanawalt

Summer 1981: Department of Biological Sciences, Stanford University (U.S.A.).

Summer 1985: Visiting Professor, Stanford University (USA).

Summer 1989: Visiting Professor, University of Rio de Janeiro (Brazil).

Winter 1994: Visiting Professor, University of Sao Paulo (Brazil).

Winter 1998: Visiting Professor, University of Sao Paulo (Brazil).



New strategies for targeting fibrosis in systemic sclerosis

Maria Trojanowska

Arthritis Center, Boston University School of Medicine, Boston

The hallmark features of systemic sclerosis (scleroderma, SSc) include fibroproliferative vasculopathy, immune dysfunction, and extensive skin and organ fibrosis. Delineation of the common pathways responsible for the pathological changes affecting the key disease cell types would be critical to developing effective therapeutic strategies. There is a growing evidence for an important role of oxidative stress in SSc development and progression. Impaired redox homeostasis damages the vasculature and induces pro-inflammatory and pro-fibrotic signaling. Fumaric acid esters, including dimethyl fumarate (DMF, Tecfidera) represent a novel class of molecules that drive the antioxidative response by activating the Nrf2 signaling pathway. This presentation will discuss the progress in characterizing the molecular and cellular targets of DMF in experimental models of SSc.

Experience

Maria Trojanowska earned her M.S. from Warsaw University and Ph.D. from the Polish Academy of Sciences, Institute of Biochemistry and Biophysics in Warsaw. In 1986 she joined an internationally renowned Scleroderma Program directed by Professor Carwile Leroy at the Medical University of South Carolina. In 2009 Dr. Trojanowska moved to Boston, where she is a Professor of Medicine and Director of the Arthritis Center at the Boston University School of Medicine. Dr. Trojanowska and her team investigate the molecular and cellular mechanisms regulating extracellular matrix (ECM) synthesis in healthy tissues and in pathological conditions focusing on the pathogenesis of scleroderma. Another area of active investigation for the Trojanowska lab focuses on scleroderma vascular disease. Vascular disease contributes significantly to the morbidity and mortality of patients with scleroderma, however the mechanisms contributing to scleroderma vasculopathy and the relationship between inflammation, vasculopathy and fibrosis remain poorly understood. Dr. Trojanowska and her team have generated novel genetic mouse models that recapitulate many of the vascular features of SSc. Such models are instrumental in elucidating the mechanisms of vascular disease and for the discovery and validation of potential therapeutic targets to treat vasculopathy and fibrosis in patients with scleroderma.

Latest medical developments in intractable skin diseases

Chairs : Masayuki Amagai, Chikako Nishigori



High risk squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa and the role of a permissive tumor microenvironment

Dedee F. Murrell^{1,2}

¹Dept of Dermatology, St George Hospital, University of New South Wales, Sydney,
²Australasian Society for Dermatological Research

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) is a recessively inherited blistering disorder due to mutations in the gene encoding collagen VII, COL7A1, which assembles into anchoring fibrils (AF). AF are essential structures which adhere the lamina densa of the basement membrane zone of stratified squamous epithelia to islands of collagen IV in the dermis or subepithelial surface of the esophagus and anal canal. RDEB patients lacking collagen VII expression develop not only widespread blistering of the skin and mucous membranes, but webbing and later contractures with fusion of the skin overlying their fingers and toes spontaneously (pseudosyndactyly). In addition, RDEB patients have a 50 fold increased incidence of squamous cell carcinoma (SCC) in the skin, particularly at certain sites, such as the hands, elbows, knees and feet, as well as sites of chronic nonhealing wounds elsewhere on the body, usually covered with dressings. There is no correlation between degree of differentiation and metastatic potential, with most SCC being well differentiated and yet metastasizing rapidly; they are the leading cause of premature death in these patients, with a life expectancy of 60% 5 years after the first SCC. Multiple primary SCCs start to develop often after the first one. Ethnicity of the patient and degree of pigmentation is not protective, with the youngest reported RDEB with SCC being a 7 year old Indian patient. No Ultra-violet signature mutations have been found in these SCCs and there are no Human Papilloma Virus sequences in them. The cause is still not known.

Our work and others has found that the matrix underlying these SCCs has properties which are permissive for tumour invasion and metastasis. The urine of RDEB patients has much higher levels of basic FGF than in other forms of EB; basic FGF is angiogenic. In collaboration with Andy South, the genetic profile of the fibroblasts from below RDEB SCCs has been shown to be distinct from the fibroblasts from RDEB skin where there is no SCC and from UV induced SCC; the latter two are indistinct. Differential gene expression shows enrichment for extracellular matrix and adhesion in the RDEB SCC Fibroblast group, such as focal adhesions and receptor-ECM interactions. Thrombospondin and types V and XII collagen are increased in SCC stroma. Type VII collagen knock down in normal dermal fibroblasts increases type XII collagen, TSP1 and Wnt5A. Type VII collagen re-expression in RDEB SCC fibroblasts reduces type XII collagen, TSP1 and Wnt5A and reduces invasiveness of RDEB-SCC. Type VII collagen re-expression in RDEB SCC fibroblasts reduces cSCC tumor growth. With Edel O'Toole we and others have shown that type VII collagen acts as a tumour suppressor, by regulating TGF β and angiogenesis. With Fiona Watt, we have found that wound colonization by flagellated gram negative organisms, rather than other bacteria, in RDEB, promotes carcinogenesis. Hence, supplementing collagen VII by protein therapy in RDEB may not only heal wounds but reduce the incidence of RDEB-SCC and inhibitors of inflammatory pathways in the stroma may reduce metastasis.

Experience

QUALIFICATIONS

1984	Medical Sciences degree, King's College, Cambridge University, UK. Honours 2 : 1
1987	Medical degree (<i>BM BCh</i>) Oxford University Medical School, England; New College.
1993	Diplomate, American Board of Dermatology
1994	F.A.A.D. Fellowship of the American Academy of Dermatology
1997	Specialist Recognition, Health Insurance Commission, Australia
2001	Board Recertification Examination, American Board of Dermatology
2004	Specialist Recognition (Dermatology) Specialist Training Authority, UK
2006	Doctorate of Medicine by published works "Studies in Blistering Disorders" University of NSW, Sydney (M.D.)
2010	Fellowship of the Australasian College of Dermatologists
2013	Board recertification examination, American Board of Dermatology
2014	Fellowship of the Royal College of Physicians of Edinburgh

EMPLOYMENT

1987-1989	Intern and Medical Resident, Oxford & Cambridge Teaching Hospitals, UK
1989-1990	Medical Resident & Research Fellow, Duke University, NC, USA
1990-1993	Dermatology Resident/Chief Resident, UNC-Chapel Hill, NC, USA
1993-1994	Instructor & Asst Prof, Dept Derm, NYU Medical Center, NY, USA
1995-1996	Clinical Scholar, Lab for Investigative Derm, Rockefeller Univ, NY, USA
1996-1999	Lecturer, Dept Derm, St George Hospital, Univ NSW, Sydney, Australia
1999-2003	Snr Lecturer, Dept Derm, St George Hospital, Univ NSW, Sydney, Aus.
2003-2008	Associate Prof, Dept Derm, St George Hospital, Univ NSW, Sydney, Aus
2004-current	Chair, Dept Derm, St George Hospital, Univ NSW, Sydney, Aus.
2008-current	Professor, Faculty of Medicine, Univ NSW, Sydney, Australia