

Mesenchymal cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa

Katsuto Tamai, Yasushi Kikuchi, Yasufumi Kaneda, Ichiro Katayama
Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) is a heritable blistering skin disease caused by genetic defect of type VII collagen, which anchors cutaneous basement membrane to the underlying dermis. In addition to generalized blistering and cutaneous ulcer formation, RDEB is characterized by severe complications such as scar-induced syndactyly, esophageal stenosis, and squamous cell carcinoma of early adult onset. We previously reported that necrotic RDEB skin released abundant high mobility group box 1 (HMGB1), which is a DNA-binding, non-histone chromatin chaperon protein. We then found that intravenously administered HMGB1 mobilized mesenchymal cells from bone marrow into the circulation, and that the circulating bone marrow-derived mesenchymal cells then specifically accumulated into the RDEB mouse skin engrafted on the GFP-bone marrow transplanted mouse. We further clarified that the accumulation of the bone marrow-derived circulating mesenchymal cells to the RDEB mouse skin graft was depend on SDF-1 α /CXCR4 axis. The bone marrow-derived mesenchymal cells were shown to suppress inflammation, promote regeneration, and provide type VII collagen to the basement membrane zone of the RDEB mouse skin graft. With these backgrounds, we are now undergoing clinical trial of mesenchymal stromal cell transplantation to the RDEB patients. Precisely, we obtained bone marrow blood from healthy family adult donor, and cultured the bone marrow blood to expand adherent mesenchymal stromal cells in culture. We then harvested the cultured mesenchymal cells, suspended in the patient serum-containing saline, and subcutaneously inoculated 0.5 million of the cells at the points of 2 cm distance each. We are currently evaluating the outcome of mesenchymal stromal cell transplantation to RDEB patient skin for both safety and efficacy. We are also now on the process of phase I clinical trial of HMGB1 peptide, which is expected to mobilize bone marrow mesenchymal cells into the circulation. The HMGB1-mobilized mesenchymal cells in circulation are expected to accumulate blister/ulcer lesions, and suppress inflammation and promote regeneration of the RDEB patients' skin.

Experience

EDUCATION

- 1986 M.D. Hirosaki University School of Medicine
- 1990 Ph. D. Hirosaki University Graduate School

APPOINTMENTS

- 1990 Instructor, Dept. of Dermatology, Hirosaki University
- 1994 Invitation; Assistant Professor, Dept. of Dermatology, Jefferson Medical College, Philadelphia, U.S.A.
- 1996 Assistant Professor, Dept. of Dermatology, Hirosaki University
- 1999 Associate Professor, Dept. of Dermatology, Hirosaki University
- 2003 Associate Professor, Dept of Gene Therapy Science, and Dermatology, Osaka University Graduate School of Medicine
- 2010 Professor, Dept of Stem Cell Therapy Science, Osaka University Graduate School of Medicine



Topical rapamycin formulation for tuberous sclerosis complex

Mari Wataya-Kaneda

Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Osaka University

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is an autosomal dominant inherited disorder characterized by systemic hamartomas, epilepsy, cognitive impairment and hypopigmented macules. TSC is caused by genetic mutations in either *TSC1* (hamartin) or *TSC2* (tuberin) gene. Since the hamartin-tuberin-complex down-regulates mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1), dysfunction of hamartin or tuberin induces the constitutive activation of mTORC1. As result, almost all the symptoms in TSC are derived from the activation of mTORC1. mTORC1 is a conserved protein kinase and has many functions over the whole body. Therefore, TSC patients have systemic and wide variety of symptoms, and mTORC1 inhibitors become therapeutic agents which are effective for the systemic lesions including skin lesions. Among the skin lesions, facial angiofibromas are indispensably treated lesions because they frequently become large and disfiguring and reduce the QOL of patients. Established recent treatments for facial angiofibromas are surgical procedures, such as laser treatment or skin graft surgery, that are inadequate for the young children or patients with mental retardation because it is very difficult for them to treat with local anesthesia and to keep post-operative rest. These problems in surgical treatment raise the need of new therapy for TSC. Now, mTORC1 inhibitors, rapamycin become therapeutic drugs for lymphangioleiomyomatosis (LAM), the typical pulmonary lesions in TSC, and its analog everolimus is for renal angiomyolipomas and subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) due to TSC.

Systemic treatment with everolimus for renal angiomyolipomas resulted in rapid regression of the lesions. On the other hand, it takes a long time to treat skin lesions. In addition, discontinuation of treatment gives rise to regrowth of tumors. Thus, long-term administration is essential but side effects may occur. Topical formulation of rapamycin is suitable for skin lesions of TSC because it is an easy treatment without pain and with less side effects than systemic treatment. Interestingly, by comparing the efficacy of topical rapamycin formulation and systemic rapamycin treatment for TSC skin lesion, it was revealed that topical rapamycin formulation works faster than systemic rapamycin treatment for both facial angiofibromas and hypomelanotic macules. We are now investigating how topical rapamycin formulation improves TSC skin lesions faster than systemic treatment.

Experience

Education, Training and Business experience

- 1980: Graduated from Ehime University School of Medicine
- 1985: Obtained the Doctor of Medical Science degree from Osaka University School of Medicine
- 1987-1988: Medical staff at the Mino-city Hospital
- 1988-1990: Visiting dermatologist at the University of California, San Francisco
- 2007-Present: Associate professor of Department of Dermatology Graduate School of Medicine, Osaka University
- 2014-Present: Professor of Osaka University Hospital



In vitro study of read-through therapy for pseudoxanthoma elasticum

Yumi Okubo¹, Yuka Nakazawa^{2,3}, Tomoo Ogi^{2,4}, Michinori Matsuo⁵, Keisuke Hamada⁶, Akihiro Taguchi⁶, Kentaro Takayama⁶, Yoshio Hayashi⁶, Akira Iwanaga¹, Atsushi Utani¹
¹Department of Dermatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, ²Nagasaki University Research Centre for Genomic Instability and Carcinogenesis (NRGIC), ³Department of Genome Repair, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, ⁴Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine (RIEM), Nagoya University, ⁵Department of Food and Nutrition, Faculty of Home Economics, Kyoto Women's University, ⁶Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is an autosomal recessive disorder characterized by degeneration, fragmentation and calcium deposition on the elastic fiber. It progressively affects organs and tissues that are rich in elastic fibers, such as the skin, retina, and blood vessels. Patients with PXE suffer from sagging skin appearance, visual loss and cardiovascular diseases, etc. PXE is caused by *ABCC6* (ATP-binding cassette subfamily C member 6) gene mutations, encoding MRP6, a transmembrane transporter protein mainly produced in the liver and the kidney. Substrate of *ABCC6* transporter is still unknown, hampering elucidation of pathogenesis as well as treatment. That is why PXE has been incorporated in 'Intractable Disease' in 2015 by Ministry of Health, Labour and Welfare. We have performed epidemiology surveillance and collected more than 200 patients and we proposed the diagnostic criteria, the severity criteria, and have identified *ABCC6* gene mutations in 100 Japanese PXE patients. Based on the date of gene mutations, we started basic research of read-through (RT) therapy known as one of gene therapies.

Few gene therapies for intractable hereditary diseases yield satisfactory outcome. Gene therapy is dependent on delivery systems, safety of vectors, transcriptional efficiency, etc. A "read-through phenomenon" implies that authentic abnormal tRNA (so-called suppressor tRNA) reads through the stop codon, leading to completion of a whole peptide molecule.

RT therapy uses drugs that enhance read-through efficiency and aims at a recovery of defective protein with nonsense mutation. The practical use of this treatment has been developing in intractable diseases, such as muscular dystrophy in recent years.

Because it is known read-through efficiency could be influenced by types of 3 nonsense codons, location, and DNA sequences surrounding nonsense codons, information on the specific mutation of each patient is indispensable for anticipating therapeutic effect in vivo. We established in vitro assay system, in which cultured 293T cells are transfected with expression vector consists of *ABCC6* with mutated nonsense codon and followed by GFP as tag at C-terminus. When read-through reagents are effective, GFP is expressed as a fusion protein with *ABCC6*. Other than PXE, we assessed gene functional recovery using XP/CS patient fibroblasts with non-sense mutation. Recovery of DNA repair after UV irradiation was observed in the fibroblasts treated with the same RT therapy reagent. This in vitro system is useful for developing so-called order-made therapy by utilizing specific gene mutation.

Experience

Education

2007 Graduated, Faculty of Medicine, University of Miyazaki
2014- Student, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Brief Chronology of Employment

2007-2008: Resident, Nagasaki University Hospital
2008-2009: Resident, The Japanese Red Cross Nagasaki Atomic Bomb Hospital
2009-2010: Clinical Fellow, Department of Dermatology, Nagasaki University Hospital
2010-2013: Clinical Fellow, Dermatology of National Hospital Organization Ureshino Medical Center
2013-2015: Clinical Fellow, Department of Dermatology, Nagasaki University Hospital
2015-present: Assistant Professor, Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital



Establishment and characterization of iPS cells derived from XPA patients

Chihiro Shimizuhira¹, Hidaka Yokota^{1,2}, Atsushi Otsuka¹, Yumi Nonomura¹, Shinichi Moriwaki³, Yoshinori Yoshida², Yoshiki Miyachi¹, Shinya Yamanaka², Kenji Kabashima¹

¹Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University,
²Department of Reprogramming Science, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University,

³Department of Dermatology, Osaka Medical College

Xeroderma pigmentosum group A (XPA) is an autosomal recessive disorder characterized by a high frequency of skin cancer on sun-exposed areas, and neurological complications. Cells from people with this condition are hypersensitive to ultraviolet because of a defect in DNA repair. Currently, more investigation is needed to clarify the pathogenesis of XPA, such as how neurological abnormality is induced.

Recently, patient-specific induced pluripotent stem cells (iPS cells) have been introduced to study its underlying mechanisms. In this study, we generated iPS cells from dermal fibroblasts of XPA patients (XPA iPS cells) by reprogramming with episomal vectors. We confirmed that the XPA iPS cells expressed the human embryonic stem cell markers.

Initially, we compared colony-forming ability of XPA iPS cells to analyze UV sensitivity. The colony counts of XPA iPS cells were decreased than those of healthy controls after UV irradiation. In addition, UV irradiation promote apoptotic XPA iPS cells. These findings suggest that high sensitivity to UV in XPA skin fibroblasts were reproduced even in iPS cells. Consistently, high UV sensitivity of XPA iPS cells was compensated by overexpressing XPA protein to XPA iPS cells. These results indicate that overexpression of XPA protein overcomes impaired DNA repair after UV irradiation in XPA. Mitochondria are critical regulators of cell death, and defective mitophagy in XPA have already reported. So we compared function of XPA iPS cells using mitochondrial content and mitochondrial reactive oxygen species under mitochondrial stress and these cells produced mitochondrial dysfunction.

Next, we applied the serum-free embryoid body-like culture to induce neural cells using iPS cells derived from patients. Polysialylated isoforms of neural cell adhesion molecule expression were observed on neural cells from XPA iPS cells. Furthermore, oxidative stress marker was increased in culture of XPA neurons.

These findings suggest that XPA iPS cells may provide a useful tool for elucidating the pathogenesis of XPA, especially for neurodegeneration, and for the development of iPS cell-based therapies for XPA.

Experience

Education

2005: Fukui University (MD)
2011-2015: Kyoto University, Graduate School of Medicine (PhD)

Occupation

2005-2007: Intern, Department of Dermatology, Fukui University Hospital, Fukui
2007-2008: Resident, Department of Dermatology, Kyoto University Hospital, Kyoto
2008-2011: Resident, Rakuwakai Otowa Hospital, Kyoto
2015-: Chief Physician, Rakuwakai Otowa Hospital, Kyoto

難病情報センター

色素性乾皮症—病気の解説（一般利用者向け）

① 「色素性乾皮症」とはどのような病気ですか？

日光露光部の皮膚にしみがたくさん生じ、皮膚が乾燥し、皮膚がんが普通の人の数千倍多く生じる病気で、半数以上の患者さんで神経症状が現れます。また多くの患者さんで日に当たると異常に激しい日焼けの反応が生じ、それが引くのに1-2週間かかります。この病気にはA-G群とV型の8つの型が知られていますが、それらの症状はどの病型かによってもその程度や現れ方が異なります。

② この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

色素性乾皮症の患者さんの割合は日本では人口2万2千人に1人の割合と考えられています。いくつかの資料、文献を元に、現在通院中のかたなどを加えますと、おそらく300-600名の患者がいると推定されます。

③ この病気はどのような人に多いのですか

この病気は遺伝病であり、男女による頻度の差はなく、特にどのような人に多いということはありません。全世界中の全ての人種で見つかっています。ただ、日本では欧米と比べると頻度が高く、特にA群とV型が多いことがわかっています。両親のうちの両方がこの病気の遺伝子を持っている（保因者）場合、その両親から生まれた子供が発症する確率は1/4となります。

④ この病気の原因はわかっているのですか

はい。XPA~G群、V型全ての原因遺伝子はわかっています。A-G群の遺伝子はヌクレオチド除去修復という遺伝子の傷を修復する過程に必要な蛋白を作ります。V型の遺伝子は損傷乗り越え複製という機構に必要な蛋白を作り、やはりこの複製機構があると紫外線によって生じた遺伝子の傷があってもそれによる突然変異が生じるのを防いでいます。

⑤ この病気は遺伝するのですか

この病気は常染色体劣性遺伝という遺伝形式で遺伝します。すこし詳しく説明しますと、ヒトの染色体は46本あり、そのうち2本は性染色体で男女の性別を決めるものですが、残りの44本の染色体は2本ずつ対になって22対あります。いろいろな遺伝子はこの対になった染色体にそれぞれ1個ずつ（1対、計2個）あります。XP-A群の遺伝子はこの22対の染色体の9番にあります。B群、C群、D群、E群、F群、G群、V群はそれぞれ2、3、19、11、16、13、6番染色体にあります。仮に母親も父親もXP-A群の保因者としますと、それぞ

れの親の9番染色体の一对ある染色体のうち片方のXPA遺伝子に異常を持っているわけですが、片方の染色体の遺伝子異常だけでは発症せず、全く普通の人と同じように陽に当たる事が出来ます。子供は両親の2個の遺伝子のうち1個を受け継ぎますが、たとえば、この時、父親からも母親からもXPA遺伝子に異常がある方の遺伝子を受け継ぐ確立が25%あります。そのような場合XPとして発症します。日本は島国で、特定の遺伝子異常を持っている集団があります。たとえば、日本で最も多いXP-A群を例にとりますと、8割以上の患者さんは、同じ遺伝子の異常で発症していますが、日本では113人に1人は片方の遺伝子にこの変異をもつ保因者です。たまたま、その保因者同士が結婚して1/4の確率で患児が生まれることとなります。

⑥ この病気ではどのような症状がおきますか

病型によって症状は異なります。共通する症状は、日光露光部に発生する皮膚がんです。しかし、すぐに皮膚癌が生じるわけではなく、最初のうちは日光に繰り返しあたるうちに、露光部の皮膚にしみが増え、皮膚が乾燥します。A群では光線過敏症状が非常に強く、生後初めての日光曝露後に健常人と比べてはるかに激しい日焼けの反応が生じます。たとえば、5分外出しただけでも真っ赤に顔が腫れ、涙が出て、翌日には水ぶくれも生じ、その症状は日を追うごとに増し、4日後あたりがピークとなります。眼の白目の部分も紅く充血します。このようなことを繰り返すうちに日に当たる部位に1-2歳でそばかすような色素斑が目立ってきます。

C群やV型については、日焼けの反応がひどいという症状ははっきりしないことも多く、日の当たる部位に10代でしみがたくさん生じ、日光曝露量にもよりますが、20代からで露光部に皮膚癌が生じ始めます。中年以降皮膚がんが多発して初めてXPと診断される場合もあります。

神経症状については、日本ではA群の患者さんで多くみられます。頰のすわり、寝返り、つかまり立ち、歩行などは、健常時よりやや遅れが見られるもののほぼ年齢相応の機能が獲得できます。運動機能のピークは6歳頃で、次第に転びやすいなどの神経症状が出始めますが、通常の意味の疎通は十分に行なえます。学童期前半で聴力レベルの低下が見られ、学童期後半では補聴器装用が必要となります。知的障害の進行と聴力低下に伴い、15歳ころに言語機能は消失します。体のバランスを保ちにくいことも特徴で、転ぶことが多く多いです。

⑦ この病気にはどのような治療法がありますか

残念ながら、現時点で患者さんを完全にXPから解放できるような治療法はありません。細胞レベル、動物実験レベルでは、原因遺伝子を外から入れると、遺伝子の傷を修復する能力が改善する効果は得られていますが、ヒトではまだ試みられていません。皮膚症状については、遮光を確実にすることで皮膚癌発症をかなり防げるようになってきました。しかし、確定診断が遅かった症例では、皮膚癌が次々と生じてきますので、出来てしまった皮膚癌は早めに見つけて、大きくならないうちに切除します。癌の標準的な治療は癌の周辺の正常な部

分もつけて切りとるのですが、XP では切り取った部位に日の当たっていない別の部位から持って来た皮膚を貼付ける（植皮と言います）という方法がとられる事が多いのですが、神経症状を伴っている患者さんでは、入院をきっかけに体を動かす機会が減ってしまうためか、日常できていた生活動作が出来にくくなることしばしばみられます。その観点からも、遮光による皮膚癌発症の予防は重要です。

神経症状については、良い治療法がないのが現状です。神経症状が何故おこるかということもまだ研究中です。それが解明されれば良い治療法が見つかると思われまます。拘縮によってますます行動範囲が減ることで可能性も悪くなることから、リハビリ訓練もされていますが、どのくらいの負荷をかけるのが良いのかについてもまだ答えが出ていません。尖足や内反足による歩行困難に対しては整形外科で装具をつけて矯正をしたりすることもあります。このように、症状によって、それに対応した治療になりますので、定期的に医師の診察を受ける必要があります。

⑧ この病気はどのような経過をたどるのですか

重症例では、生まれてすぐの日光浴で日に当たった部分が赤くはれ、治まるのに1週間から10日かかりますが、そのようなことを繰り返すうちにしみ、皮膚の乾燥などが増えてきます。そのままほっておくと、10歳以下でも皮膚がんが日光にあたる部位に多数出現します。神経症状のない病型かの方ですと、若いうちに診断がつき、遮光をきちんと行えば、通常の日常生活が可能です。神経症状を伴う型では、症状の程度にもよりますが、20歳くらいになると歩くのが難しくなり誤嚥などを起こすこともあり、そのために肺炎をひきおこしたりすることもありますので、胃ろうを作る事が多いです。夜、無呼吸発作が生じる事も有り、そのような場合には、命にかかわりますので、気管切開をします。

⑨ この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

日常生活では遮光を徹底することが肝要です。サンスクリーンはSPF30以上のものを用い、汗などでながれるので、2時間置きに塗り直す。規定の量を塗布しなければ、表示されている遮光効果は得られません。サンスクリーンはXPの患者さんにとっては皮膚癌予防のためには必須ですが、現在の日本の医療制度では化粧品の扱いになり、健康保険の適応はありません。しかし、地方自治体によっては補助を出しているところもあります。

保育園、学校でのXP患児に対する遮光対策は、地方自治体により対応が異なります。日常の生活圏内の校舎の窓ガラスなどに遮光フィルムを貼ってもらう場合には、入園、入学の2-3年前から、関係部署と相談のうえ、対応を御願ひする事が重要です。

紫外線量を測定する器機は用いる端子、集光や測定精度の善し悪しが機器によって異なり、その精度に10倍程度の開きがあるのが実情です。また、精密機械ですので、定期的な校正も必要です。そういう事を考えます

と、いたずらに紫外線の線量を測定するよりは、遮光の原則を守るのが安全で現実的といえます。

10 病気に関する資料・関連リンク

難病情報センター

色素性乾皮症－診断と治療指針（医療従事者向け）

1) 概要

a) 定義

色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum ; XP)は、紫外線によって生じる DNA 損傷の修復に欠損のある常染色体劣性遺伝性疾患である。原因となる遺伝子により A-G 群（ヌクレオチド除去修復欠損型）とバリエーション型（損傷乗り越え複製欠損型）の 8 つの病型が知られている。露光部に異常に激しい日光皮膚炎をきたし、引き続き、多数の色素斑、脱色素斑、毛細血管拡張、萎縮をきたし、さらに、若年で露光部に健常人の数千倍の頻度で皮膚がんを生ずる。半数異常の患者で神経症状を伴う。

b) 疫学

遺伝形式は常染色体劣性。日本での頻度は 22,000 人に 1 人とされる。日本人 XP 患者の 50% は A 群で、約 25% がバリエーション型であり、日本ではこの両者が多く、海外の分布とはかなり異なる。各相補性群により修復能、光線過敏症状の程度、皮膚がんの発症時期、神経症状の有無などに特徴がある。日本人 A 群患者の 80% 以上は *XPA* 遺伝子の同一変異を有しており、創始者変異と考えられている。日本人でこの創始者変異を有する保因者の頻度は 113 人に 1 人と報告されている。バリエーション型においても日本人に多い変異が知られている。

c) 病因

XP ではヌクレオチド除去修復あるいは損傷乗り越え複製機構に障害があるために紫外線によって生じた DNA 損傷が修復されずに残存する結果、種々の症状が引き起こされると考えられている。しかし、異常に強い日焼け反応や神経症状がなぜ生じるかについての病態は不明である。

d) 症状

太陽光照射により、健常人とは異なった反応を示すが、その症状の程度には病型により異なるが、全ての患者において、露光部に限局して皮膚がんが若年で多発する。

A、B、D、F、G 群では異常に強い日焼けがみられる。短時間の日光暴露により著明な浮腫性紅斑、水疱形成をきたす。紅斑のピークが 3-4 日後に遅延し、消退するのに 7-10 日要することも多い。急性の激しい日光皮膚炎がおさまった後に種々の程度の色素斑、脱色素斑を残し、それを繰り返すうちに皮膚の乾燥、毛細血管拡張もきたし、

多形皮膚萎縮となる。生後初めての日光浴で気づかれることが多い。遮光が適切に行われなければ、幼児期から皮膚がんが多発する。最少紅斑量の低下はA, D, F群では著明であるが、C群、E群、V型では明らかではない。

C、E、V群では強い日焼けの反応はみられないものの、露光部に一致した色素斑あるいは皮膚がんが現れる。露光部に限局した色素斑は遮光がなされていない症例では2-3歳で既に出現し、徐々に増え、戸外活動が活発になる10歳くらいまでに顕著となる。皮膚癌の発症はC群では小児期にみられるが、E, V群では成人に達してからみられる例も多く、皮膚がんが生じて初めてXPを疑われることも多い。皮膚がん発症は日光暴露量に依存するので、遮光の程度も影響する。皮膚がんの発症部位は顔面、手背、下口唇、舌尖等に多く見られるが、時々日光に曝露する機会がある背部、大腿、下腿に生じる事もある。それらは、診断に至る迄の幼少時期の日光曝露の影響と考えられる。

XP患者とXPでない患者に生じる皮膚癌でその種類、臨床像に大差はなく、最も一般的な皮膚がんである基底細胞癌(BCC)、有棘細胞癌(SCC)、悪性黒色腫(MM)がXP患者でも生じる。BCCは内臓への転移は少ないが、局所の下床組織を破壊する。露光部である顔、手背に生じると、セーフティーマージンをつけて確実に切除することが難しくなるので、早期発見、早期治療が鉄則である。MMは適切に切除されなければ、転移をきたし、致命的となる。

XPでみられる色素斑は、通常の雀卵斑で侵される部位を超えて、耳介、下顎、頸部、V-areaにも生じ、不規則な形状の大小の色素斑が混在し、色調も不均一で有る点が臨床診断の上で参考になる。色素斑、皮膚がんだけでなく、皮膚の乾燥、毛細血管拡張もみられ、これらはすべて、光老化の徴候であり、光老化が異常に早く起こっているととらえることができる。

相補性群(A・B・D・(F)・G群)によっては進行性で多彩な神経症状を伴う。本邦ではXP-Aの略100%、XP-Dの約10%に進行性の中枢性および末梢性の神経変性が出現する。最重症型であるXP-A群患児の場合、平均的な発達は、3.5ヶ月で定頸、6ヶ月で寝返り、7ヶ月で座位、12ヶ月でつかまり立ち、15ヶ月で歩行可能となり、健常児よりやや遅れがみられるものの略年齢相応の機能は獲得できている。運動機能は6歳頃がピークであり、12歳頃に歩行困難が出現し、15歳頃に起立不能となる。小学校入学ころから尖足拘縮、内反、凹足変形などの足変形などがみられ、足変形や装具使用のため胼胝、皮膚潰瘍、接触皮膚炎、足白癬を併発する場合もある。聴覚機能に関しては、学童期前半で難聴出現、学童期後半で補聴器装用が必要となり、15歳ころに聴覚機能はほぼ消失する。言語機能のピークを5~6歳時で迎え、小学生期に難聴は進行するものの一旦獲得した言語は保持される。しかし、知的障害の進行と聴力の低下に伴い発語が

困難となり、15 歳ころに言語機能は消失する。年長児では振戦、ミオクローヌスもみられる。四肢の腱反射は徐々に消失し、神経伝導検査では、感覚優位の軸索障害が進行する。頭部の CT、MRI では大脳、脳幹、小脳の全てが萎縮し、脳室の拡大がみられる。中学校入学前後からむせや嚥下困難は生じ、20 歳頃には声帯麻痺や喉頭ジストニアのために気管切開となる場合がある。その後誤嚥、感染症などをくり返し 30 歳前後で死亡するが多い。

e) 治療

急性の激しい光線過敏症状、あるいは年齢に不相応な著明な光老化症状が初期症状であり、初期診断における皮膚科専門医の役割は大きい。一方、神経症状が生じるタイプにおいては進行性の神経症状の対症療法に対して、神経内科、耳鼻科、整形外科、リハビリテーション科、眼科等の各診療科の連携を含む病態把握と診療が重要となる。治療は現時点ではそれぞれの症状に対する対症療法と皮膚がんの早期発見と早期治療が重要となる。

皮膚がんの治療

早期発見早期治療が鉄則。臨床像、ダーモスコピーの所見を参考にしながらトレパンで生検を兼ねて切除してしまうのが現実的かつ確実な治療法である。

神経症状を伴っている患者では切除に際しての患者の協力を得にくいこと、皮膚がん切除のための入院を機に、廃用性と推測される日常生活能力の衰退がみられる事が多いので、その観点からも、幼少時の遮光による皮膚がん発症の予防と早期発見、早期治療が重要である。小さいものは液体窒素、5FU 軟膏塗布も有用である。既に大きくなってしまった皮膚がんは局所麻酔の上、外科的に切除する。

神経学的診療

聴力検査、神経学的検査を幼少時期には年に 1 度程度定期的検診を受ける。神経症状の対症療法、残された神経機能を維持する診療手段、リハビリテーションなどの最適化が求められる。

10 代の終わりになると、夜間の無呼吸、誤嚥性肺炎が起こる事が有り、気管切開、胃瘻造設を行なうことが多い。神経症状の治療法は今のところないが、尖足などに対して整形外科的な対症療法がなされている。

皮膚と眼科の定期検診

皮膚科は皮膚がんが生じる迄は年に 1-2 回、皮膚がんが生じ始めてからは年に 3-6 回、眼科は 1-2 年に 1 回が定期健診のめやすである。

f) ケア

日常の遮光対策が重要であることは言うまでもない。遮光はサンスクリーン塗布と遮光服など、複数の手段を組み合わせで行なうよう教育する。日照時間帯の戸外活動は原則禁止する。外出時にはつば広の帽子、長袖、長ズボンを着用し、露出部にはサンスクリーンを塗布する。日照時の外出が必要な学童にあっては、遮光フィルムで作った遮光ガウンの着用するのが有効である。

口唇も露光部であり、光防御効果のあるリップクリームを用いる。目も横からの光もカットできるような紫外線防御効果のある眼鏡をかける。サングラスは散瞳を引き起こすので逆効果のことがあり、注意を要する。

部屋、車の窓ガラスに遮光フィルムを貼る。

遮光フィルムはいくつかのメーカーのものが有るが、紫外線領域の遮光性能の確認が必要である。サンスクリーンは SPF30 以上のものを用い、汗などでながれるので、2 時間おきに塗り直す。規定の量を塗布しなければ、表示されている遮光効果は得られない。

日本ではサンスクリーンは光線過敏症患者が用いる際にも化粧品の扱いになり、保険の適応はない。地方自治体によっては補助を出しているところもある。

紫外線の線量測定器は用いる端子がどの紫外線を測定しているか、集光の善し悪し、測定精度の善し悪しにより、機器によってその精度に大きな開きがあるので、測定値を過信するのは危険であり、上記の遮光の原則を守るのが重要である。

g) 食事・栄養

神経症状があるタイプでは嚥下困難が現れるときざみ食にしたり、誤嚥を防ぐためにとろみをつけるなどの工夫燃されている。最終的には胃瘻増設となる。

遮光を余儀なくされるため、ビタミン D3 の低下が指摘されており、海外ではその補充も試みられている。

h) 予後

相補性群によって、かなり異なる。軽症型の E、F、V 群で、診断が若年でなされた症例では、遮光により、皮膚症状、皮膚がんの発症を防ぐことができ、通常的生活を送ることができるので、遮光を余儀なくされる日常生活 QOL は非常に悪いものの、生命予後は

良好である。重症型の A 群はかなり嚴重な紫外線防御を行っても皮膚がん発症も予防可能であるが、神経症状は進行性であり、30 歳くらいで死亡することが多い。C 群は日焼けの反応が明らかではないために幼少時期に既に皮膚がんを生じるケースが多く、生命予後はそこにかかっている。

2) 診断

① 診断基準

A 症状

1. 臨床的光線過敏の慢性期の症状（年齢に比して著明な露光部に限局した特徴的な色素斑：皮膚萎縮、毛細血管拡張などをともなう事もある）
2. 臨床的光線過敏の急性期症状（注）
3. 非高齢者における露光部の皮膚がん（基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など）皮膚外症状、検査所見
4. 原因不明の進行性脳・神経障害（難聴・歩行障害など）

注）日光曝露後の高度の日焼けで、以下の様な特徴を持つ

健常人が日焼けを起こすより遥かに少量の紫外線線量で日焼けを起こし、健常人では見られない様な、高度の炎症性浮腫、水疱形成を来す事、日焼けの発現のピークが遅れ、日光曝露後 4 日目くらいがピークとなり、消退するのに 10 日くらいかかるなど。

B 検査所見

1. 末梢神経障害（深部腱反射の低下、末梢神経伝導検査での異常）
2. 患者細胞での DNA 修復試験での異常所見（紫外線致死感受性試験で高感受性、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能の低下）
3. 患者細胞での紫外線感致死高感受性、または、カフェイン存在下での感受性増強
4. 聴力障害（聴性脳幹反応での I・II 波の異常、オーディオグラムでの聴力レベルの低下）

C 鑑別診断

ポルフィリン症、遺伝性対側性色素異常症など、ゴルリン症候群などを鑑別する。

D 遺伝学的検査

1. XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

definite XP :

- (1) A の症状を認める、または家族内発症から疑い、遺伝子検査で XP 関連遺伝子に病的変異が同定された場合
- (2) A 症状の 1、2、3、のいずれかがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが、遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

probable XP

- (1) A 症状の 4 のみがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが、遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合
- (2) A 症状の 1、2、3、の全てを満たす場合

② 重症度分類

XP 重症度評価のための指標

皮膚症状 (D) スコア

サンバーン : 0. なし、3. あり

雀斑様皮疹 : 0. なし、1. 軽度 (鼻梁部から頬部のみ)、2. 中等度 (顔面全体に拡大)、3. 重度 (顔面の広い範囲に加えて頸、肩にも拡大)

皮膚癌 : 0. なし、2. あり (単発)、3. あり (多発)

皮膚外症状 (N) スコア

聴力 : 0. 正常、1. 低下 (補聴器なし)、3. 低下 (補聴器必要)

移動 : 0. 障害なし、2. 歩行障害、3. 車いす、4. ねたきり

知的機能 : 0. 正常、1. 障害あり、3. 日常生活困難

嚥下・呼吸機能 : 0. 正常、2. 時にむせる、3. 嚥下困難・呼吸困難、4. 気管切開・胃婁

皮膚症状重症度

D1 Dスコア 0～2 : early cutaneous XP

D2 Dスコア3～5: pre-severe cutaneous XP

D3 Dスコア6～: severe cutaneous XP

皮膚外症状重症度

N(0): no neurological symptoms

N1 Nスコア0: early neurological XP

N2 Nスコア1～4: progressing neurological XP

N3 Nスコア5～: advanced neurological XP

XP 重症度分類

ステージ1: D1+N(0)

ステージ2: D2+N(0) D1+N1

ステージ3: D3+N(0) D1+N2 D2+N1

ステージ4: any D+N3、D3+any N

4) 鑑別診断

ポルフィリン症、遺伝性対側性色素異常症など、ゴルリン症候群などを鑑別する。

5) 最近のトピックス

2015年7月から指定難病の対象疾患となったので一定の重症度を満たせば医療補助の対象となる。

難病情報センター

色素性乾皮症－FAQ（よくある質問と回答）

Q:両親とも症状がないのに生まれた子供は色素性乾皮症と診断されました。こんなことがあるのですか？

A:色素性乾皮症は常染色体劣性遺伝という遺伝形式で遺伝します。ですから、患者さんの母親も父親この病気の保因者で、1対の遺伝子のうちの片方の遺伝子に異常を持っているわけですが、片方の染色体の異常だけでは発症しません。子供は両親の2個の遺伝子のうち1個を受け継ぎますが、この時、父親からも母親からもXPAの遺伝子に異常がある方の遺伝子を受け継ぐ確立が1／4あり、そのような場合にXPとして発症します。

Q:日常生活の注意は何かありますか？

XPと診断した場合は、何群であっても口唇、目の光防御も含めて完璧な遮光が必要です。つばの広い帽子、横からの光もカットできるような紫外線防御効果のある眼鏡をかけ、サンスクリーンはSPF30以上の強力なものを用い、2-3時間毎に塗り直します。重症型であるA群ではUVカットフィルムで作った頭巾を着用することで行動範囲を広げることが可能です。小児例においては完璧な遮光には両親、保育者、教師の理解と協力が不可欠ですので、入園、入学前には受け入れ態勢について十分な準備の期間が必要です。

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

神経線維腫症 1 型(NF1)の神経原性腫瘍に対する
外科的対応の現時点での原則と問題点について

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科 教授

研究要旨

筆者が 30 年間にわたり行ってきた NF1 の手術症例に基づき、NF1 に関連する神経原性腫瘍への対応と問題点につき、簡潔にまとめた。神経原性腫瘍は、皮膚科領域では NF1 患者の予後・QOL に最も関与し、また患者が最も治療を希望する、重要な対象である。cutaneous neurofibroma は、患者の希望により、丹念に切除する。MPNST は何よりも早期に診断し、治療することが大切であるが、その前駆病変である nodular plexiform neurofibroma から、慎重に追跡することが必要である。悪性変化を可及的早期に検出する画像診断、或いは生化学的マーカーが見い出されることを望む。有効な化学療法剤や分子標的薬が現れれば、advanced MPNST に対しても有用な、手術療法との combination も構築されるであろう。nodular plexiform neurofibroma は、その malignant transformation という性格も含め、多くの問題点を有する。こどものうち、スジコ状に nodular plexiform neurofibroma が集簇した形態で、しばらく経過する時間帯を有するグループがあり、これを早期に切除しておくことには大きな意義がある。diffuse neurofibroma には、まずひとつ内部に存在する nodular plexiform neurofibroma からの malignant transformation というリスクが存在するが、それとともに、大きな diffuse neurofibroma の持つ特異な血管と結合織とに由来する大出血・止血の困難さが、もうひとつの大きな問題点となる。diffuse neurofibroma の切除においては、出血量を抑える種々の機器が開発され、術前の塞栓療法が可能なものでは、その併用も薦められる。全て、これらの神経原性腫瘍への対応は、各々の腫瘍が持つ biological behavior に基づいた対応である。さらに種々の工夫を積み重ねていくことで、現実的にさらに有効な成果が得られるよう、努めていきたい。侵襲が少なく、NF1 の診療のために真に有用な画像診断が探索されることも、必要だろう。

A. 研究目的ならびに方法

NF1 の神経原性腫瘍や形態形成異常の形成に関し、多くの知見が明らかになり、これらを応用した種々の分子標的治療が具体化され、また“healthy microenvironment”を維持することで腫瘍発生や形態形成異常の発症の阻止を目指す、微小環境や epigenetic へのアプローチを中心に据えた対応・治療が考えられるようになった¹⁾。ただし現時点ではまだ(多くの海外の報告例をみても)、「現実的な対応が最良のかたちで遂行される」ことが要求さ

れる。(一将来的にはこれら外科的対応が分子標的医療・EMT 阻害薬などと併用されることで、重症 NF1 患者に対しても有効な方法へと発展するものと考えられる。)本稿では筆者が 30 年間、NF1 の診療を続けてきた中で、実際に外科療法を行ってきた NF1 関連の神経原性腫瘍症例を検討し、新たに知ることのできた事実や問題点、十分な根拠をもって有用性が認識できた対応上の工夫、個々の症例間の差異に対するチューニングの工夫、施行されるべき画像診断のあり方、などを示した。実際の対応の説明にあたっては、最小限では

あるが、典型症例の実際例を、図譜の形式で示した。

(倫理面での配慮)

患者には現実的な外科的対応の実践にあたり、術前画像検査を含む検査の意義・手順・危険や、実際の診療・手術、その他の対応に関する科学的な有用性の根拠・安全性を納得してもらうまで詳しく説明し、満足な結果が得られなかった際の代替治療・対応についても、患者・家族に十分説明し、同意を得、そのように実践した。臨床写真や治療・検査で得られた検体の組織写真などを用い、記録・報告することについては、十分に説明し、同意を得た。本研究班の報告にあたり、本人と特定しうる全ての情報を削除し、また写真は本人と特定できないよう、一部をブラックで覆った。

B. 研究結果とそれに対する評価・考察

外科的対応を実際に行った症例中、典型例を以下に数症例提示し、簡潔に説明する。

1) 神経原性腫瘍と思いき臨床像を呈しても、必ずしもそうではない

あたりまえのことであるが、臨床診断のみでは診断を誤ることがある。図1の症例は malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) と診断し、直ちに生検をしたが、乳癌と判明した症例である。その後右側にも乳癌の発生をみた。乳癌は NF1 の cancer susceptibility を示す代表的な腫瘍で、50 歳未満の女性では NF1 での発症率は non-NF1 の 4.4 倍である。両側発生も多い。図2の症例も、その臨床像から nodular plexiform neurofibroma と診断したが、切除により B cell lymphoma と判明した女性である。胃・硬膜外に集塊をつくる病変も明らかとなり、CHOP・MACOP-B などの治療を施行、胃病変・硬膜外の腫瘍の消失をみた。NF1 では juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)

のような骨髄増殖性疾患の発症率が高いことが知られるが、じつは悪性リンパ腫の発症も多い。

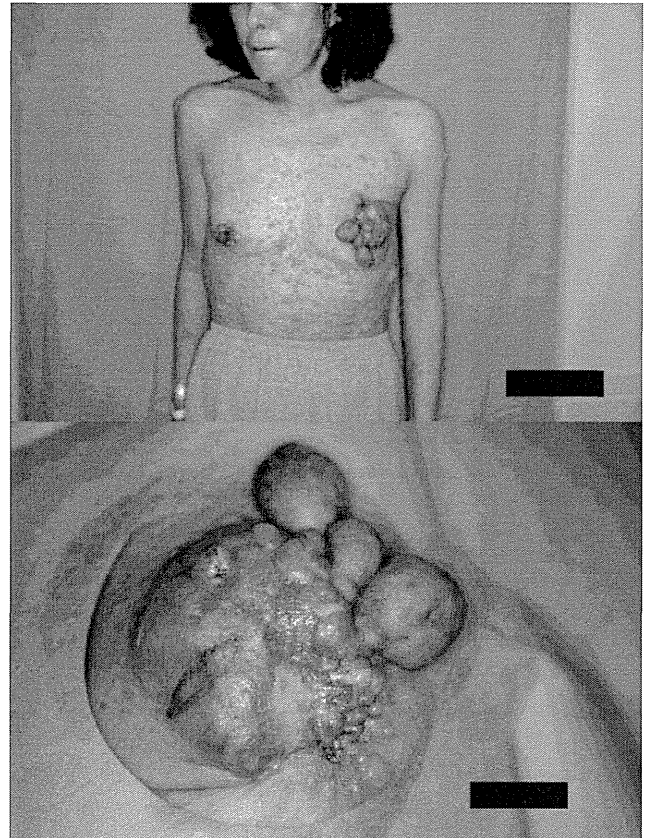


図1：NF1患者に生じた乳癌。後に右側にも発症した。

2) NF1に生じる4種類の主たる神経原性腫瘍の phenotype に対する治療指針は、それぞれが有する biological behavior に則った方策をとることで、最良のものとなる²⁾ 図3に示す4つの神経原性腫瘍が、NF1患者が皮膚科を受診する原因となる主たる4つの phenotype である。aがcutaneous neurofibroma、bがnodular plexiform neurofibroma、cがMPNST、dがdiffuse neurofibromaである。

これらの腫瘍（自験例）に対する外科的対応の要点や問題点を、以下順不同で、簡潔に述べるが、4種類の腫瘍の持つそれぞれ独特の biological behavior が、各々に対する最良の外科的対応を、異なったものとして成立させていることを強調したい。

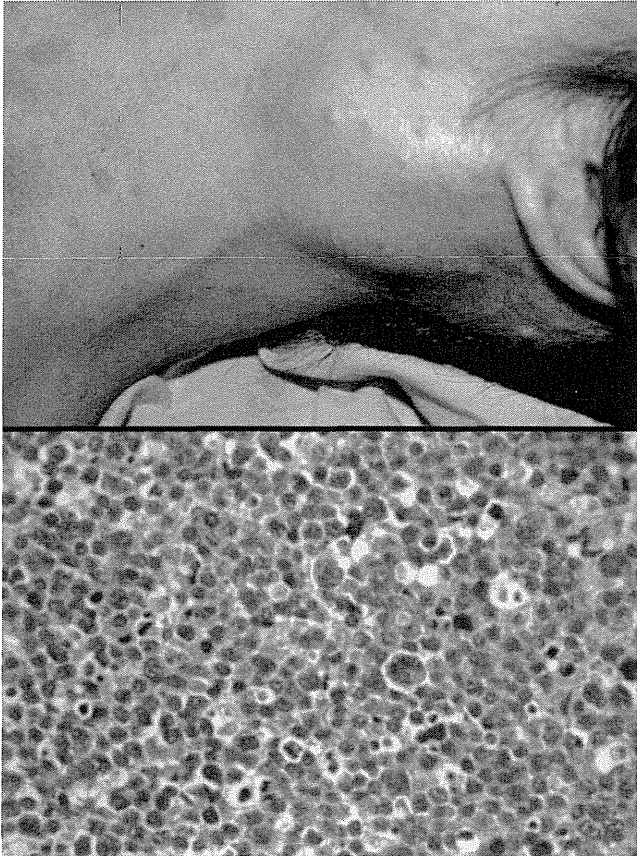


図 2 : 女性 NF1 患者に生じた
B cell lymphoma

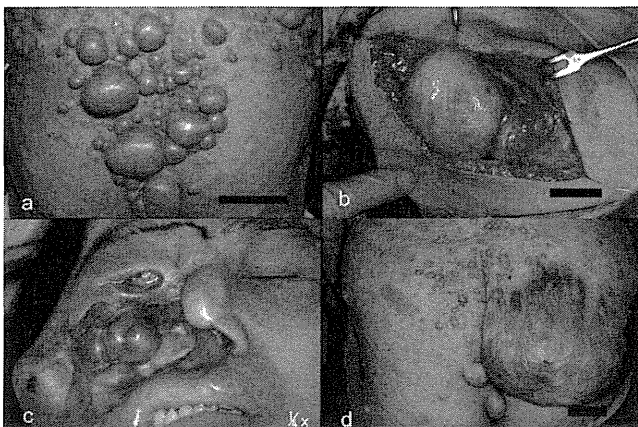


図 3 : NF1 に生じる神経原性腫瘍の主たる
4 つの phenotype

- a) cutaneous neurofibroma、
- b) nodular plexiform neurofibroma、
- c) MPNST、d) diffuse neurofibroma

3) cutaneous neurofibroma は患者の希望箇所を丹念にとる

図 4 に示す方法で専ら切除を行っている。局麻下に数個ずつ切除するのもよいが、全麻下に、身体の前・後面のいずれを切除する

か、手術の機会ごとに決め、いちどきに数十か所、a の如く切除するのがよい(図 4 a)。小型のものはパンチバイオプシーの要領で切除する(図 4 b)。図 5 は pseudoatrophic macule(PAM)の典型で、3~4・5 歳から生じ、徐々に増え、長じては 30 歳を超えても、腰殿部・背部・大腿に現れてくる、(斑状皮膚萎縮症と誤診される)青味がかつたやや陥凹性の局面である。cutaneous neurofibroma の variant である²⁾。

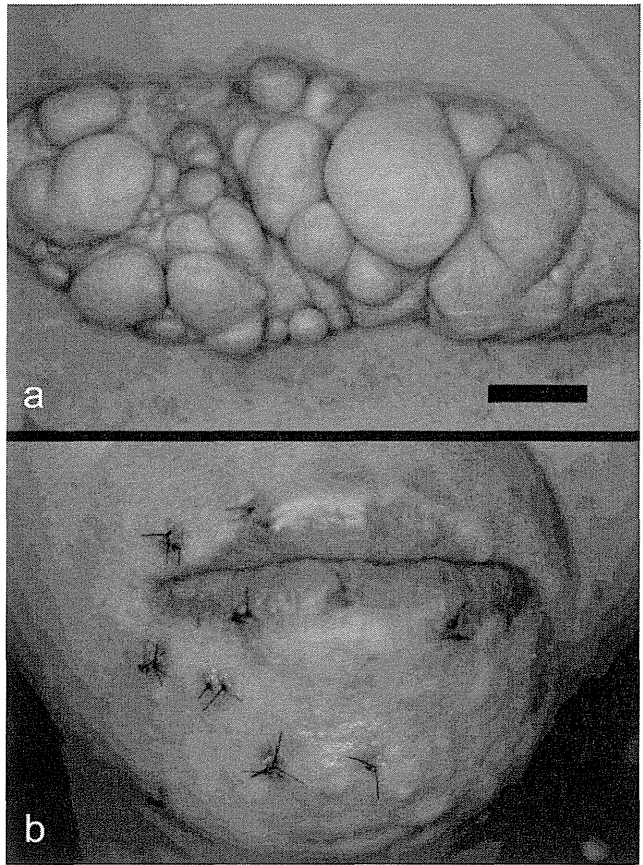


図 4 : cutaneous neurofibroma に対する
切除術

4) MPNST への対応は早期診断がベスト³⁾

NF1 に生じる MPNST の全ての予後が不良なのではない。臨床的には、低悪性度で、腫瘍の径が小さく、部位が切除の容易な部位に存在しているのであれば、長期の生存が可能である。筆者は、大腿・上腕・腰殿部に、元来、念珠状に触れる nodular plexiform neurofibroma を有していて、ある時期から、