

重症度の評価方法を検討するにあたり、何を以て“重症”とするかを見極めることが重要である。例えば、生命予後が悪い者を重症と考えるのであれば、致死性の所見の有無で評価することになるし、QOLが低い者を重症と考えるのであれば、QOLそのものを評価するか、QOLへの影響が大きい所見の有無で評価することになる。また、疾患横断的な評価方法が望ましい場合には、包括的QOL尺度（SF-36など）のように、疾患に特異的でない尺度を採用するべきであろう。評価の目的に対応した適切な方法を確立する必要がある。

#### E. 参考文献

- 1: Plasschaert E, Descheemaeker MJ, Van Eylen L, Noens I, Steyaert J, Legius E. Prevalence of Autism Spectrum Disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015;168B(1):72-80. PMID: 25388972.
- 2: Granström S, Friedrich RE, Langenbruch AK, Augustin M, Mautner VF. Influence of learning disabilities on the tumour predisposition syndrome NF1: survey from adult patients' perspective. *Anticancer Res.* 2014;34(7):3675-81. PMID: 24982386.
- 3: Garg S, Green J, Leadbitter K, Emsley R, Lehtonen A, Evans DG, Huson SM. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics.* 2013;132(6):e1642-8. PMID: 24190681.
- 4: Walsh KS, Vélez JI, Kardel PG, Imas DM, Muenke M, Packer RJ, Castellanos FX, Acosta MT. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(2):131-8. PMID: 23163951.
- 5: Garg S, Lehtonen A, Huson SM, Emsley R, Trump D, Evans DG, Green J. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(2):139-45. PMID: 23163236.
- 6: Hummelvoll G, Antonsen KM. Young adults' experience of living with neurofibromatosis type 1. *J Genet Couns.* 2013;22(2):188-99. PMID: 22815101.
- 7: Pasini A, Lo-Castro A, Di Carlo L, Pitzianti M, Siracusano M, Rosa C, Galasso C. Detecting anxiety symptoms in children and youths with neurofibromatosis type I. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012;159B(7):869-73. PMID: 22911924.
- 8: Martin S, Wolters P, Baldwin A, Gillespie A, Dombi E, Walker K, Widemann B. Social-emotional functioning of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: relationships with cognitive, disease, and environmental variables. *J Pediatr Psychol.* 2012;37(7):713-24. PMID: 22353803.
- 9: Cosyns M, Mortier G, Janssens S, Van Borsel J. Voice-related quality of life in adults with neurofibromatosis type 1. *J Voice.* 2012;26(2):e57-62. PMID: 21550781.

10: Boley S, Sloan JL, Pemov A, Stewart DR. A quantitative assessment of the burden and distribution of Lisch nodules in adults with neurofibromatosis type 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(11):5035-43. PMID: 19516012.

11: Krab LC, Oostenbrink R, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, Elgersma Y, Moll HA. Health-related quality of life in children with neurofibromatosis type 1: contribution of demographic factors, disease-related factors, and behavior. *J Pediatr*. 2009;154(3):420-5. PMID: 18950800.

12: Krab LC, Aarsen FK, de Goede-Bolder A, Catsman-Berrevoets CE, Arts WF, Moll HA, Elgersma Y. Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance. *J Child Neurol*. 2008;23(9):1002-10. PubMed PMID: 18827266.

13: Oostenbrink R, Spong K, de Goede-Bolder A, Landgraf JM, Raat H, Moll HA. Parental reports of health-related quality of life in young children with neurofibromatosis type 1: influence of condition specific determinants. *J Pediatr*. 2007;151(2):182-6. PMID: 17643775.

14: Barton B, North K. The self-concept of children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Child Care Health Dev*. 2007;33(4):401-8. PMID: 17584395.

15: Ribeiro R, Soares A, Pinto D, Catarino R, Lopes C, Medeiros R. EGF

genetic polymorphism is associated with clinical features but not malignant phenotype in neurofibromatosis type 1 patients. *J Neurooncol*. 2007;81(3):225-9. PMID: 17031562.

16: Neary WJ, Hillier VF, Flute T, Stephens SD, Ramsden RT, Evans DG. The relationship between patients' perception of the effects of neurofibromatosis type 2 and the domains of the Short Form-36. *Clin Otolaryngol*. 2010;35(4):291-9. PMID: 20738338.

17: Wong AM, Wang HS, Schwartz ES, Toh CH, Zimmerman RA, Liu PL, Wu YM, Ng SH, Wang JJ. Cerebral diffusion tensor MR tractography in tuberous sclerosis complex: correlation with neurologic severity and tract-based spatial statistical analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;34(9):1829-35. PMID: 23578671.

18: Chou IJ, Lin KL, Wong AM, Wang HS, Chou ML, Hung PC, Hsieh MY, Chang MY. Neuroimaging correlation with neurological severity in tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(2):108-12. PMID: 17869556.

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし
2. 実用新案登録 なし

## 本邦色素性乾皮症D群、バリエーション型患者の創始者効果

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科教授

### 研究要旨

研究分担者はこの17年間、色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum:XP）診断センターを維持し、本年度までに全国から紹介されてきた350例以上のXP疑い患者を解析し、140例以上のXP患者を新規に確定診断してきた。

XPは本邦（特に本州地域）ではXP-A群に強い創始者効果（XPA遺伝子のIVS-1G>Cホモ変異）があることはすでに判明している。研究分担者の経験症例でも、これまで経験した66名の本邦XP-A患者のXPA遺伝子解析にて88%に同変異をホモに、9%にヘテロ（compound heterozygote）に持つことを確認している。

今回、昨年までと同様にXP診断センターを維持する過程において、本邦症例においてXP-A以外にも、特に本州から遠方で面積の狭い離島において、XP-D群、XPバリエーションの創始者効果を示唆する2家系を同定した。これらの2家系のXPはともに皮膚型であり、神経症状を合併しないタイプである。この2つの離島では古代から、本州との交流が盛んではなく島内結婚が多かったため島内にXP変異が蓄積してきたものと思われ、今後も創始者変異が拡大していく可能性があると考えられた。

### A. 研究目的

本邦では稀ではあるが日常の診療では遭遇する可能性の高い重篤な遺伝性光線過敏症、色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum:XP）の早期（低年齢）確定診断は患者家族のQOL向上に重要である。そのため研究分担者は、本年度も施設内にXP診断センターを維持し、全国の医療施設からコンサルトされたXP疑い患者の確定診断、詳細な患者情報の解析・保管、XPに関わる遺伝型・表現型関連の検討を行った。

### B. 研究方法

研究分担者はこの17年間XP診断センターを維持し、全国から紹介されてきた350例以上のXP疑い患者を解析し、140例以上のXP患者を新規に確定診断してきた。本年度も分担研究者の所属する施設内にこの診断センターを維持し、樹立した患者皮膚由来培養線維芽細胞を用いて分子・細胞生物学的に解析した。

（倫理面への配慮）

本研究の一部（XP疑い患者の各種DNA修復解析、新規XP患者の遺伝子解析、データ集積など）は実臨床では保険収載され診療上必要な検査のひとつとして認められている。また患者解析自体は大阪医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。ヒトサンプルを用いる場合はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行

し、その場合検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱う。個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもの、本研究を推進した。

### C. 研究結果

今年度も新規XP患者を見出した。平成26年度にコンサルトがあり本年度に確定診断を持ち越した症例、本年度にコンサルトがあり確定診断した症例は計11例であった。その中で遺伝学的に興味深い2家系を経験した。

（1）沖縄県A島在住の7人兄弟の3名（75歳女性；発端者、65歳男性、62歳男性）に小児期からの光線過敏症、露光部の色素異常と皮膚癌の多発を認めた。神経症状なし。発端者皮膚細胞を用いたXP相補性試験ではXPD遺伝子導入でDNA修復能が上昇、3名全てにXPD遺伝子のエクソン19にc.g1833tホモ変異（p.R601L）が同定された。家族歴にて母親（すでに死亡）に同症あり。その後同島出身で前述の家族と親戚関係にない74歳男性に小児期からの光線過敏症、露光部の色素異常と皮膚癌の多発がありコンサルトの依頼があった。神経症状なし。精査にて家族歴にて父親、父方の叔父・叔母に同症あり。XPD遺伝子のエクソン19にc.g1833Tホモ変異（p.R601L）が同定された。

(2) 発端者は長崎県 B 島出身の両親から生まれた 74 歳男性。露光部の色素異常と皮膚癌の多発がみられた。姉 (75 歳) に同症あり。神経症状なし。宿主細胞回復能を指標にした患者皮膚細胞の DNA 修復能は正常レベル、紫外線感受性試験は正常であったがカフェイン添加にてその感受性が増強した。POLH (XPV) 遺伝子のエクソン 4 に c. c490t ホモ変異 (p. E164X) が確認された。家族内に血族結婚はないが、患者と妻も、同じ島の出身。患者の長男と妻も同じ島出身で 2 名の子どもあり。家族内では本人、姉以外に同様の症状があるものはないが、B 島では古くから、「先祖が盗みをする、子孫にしみやそばかすが (罰として) できる」との言い伝えがあるとのことであった。

#### D. 考察

XP は本邦 (特に本州地域) では XP-A 群に強い創始者効果 (XPA 遺伝子の IVS-1G>C ホモ変異) があることはすでに判明している。研究分担者の経験症例でも、これまで経験した 66 名の本邦 XP-A 患者の XPA 遺伝子解析にて 88% に同変異をホモに、9% にヘテロ (compound heterozygote) に持つことを確認している。今回、昨年までと同様に XP 診断センターを維持する過程において、本邦症例で XP-A 以外にも、特に中央から遠方で面積の狭い離島において、XPD、XPV の創始者効果を示唆する 2 家系を同定した。これらの 2 家系の XP はともに皮膚型であり、神経症状を合併しないタイプである。この 2 つの離島では古代から、本州との交流が盛んではなく島内結婚が多かったため島内に XP 変異が蓄積してきたものと思われ、今後創始者変異が拡大していく可能性があると考えられた。

#### E. 結論

本邦 XP では XP-A 群以外にも、特に遠方で面積の狭い、本州と行き来の多くない離島において、XP-D 群、XP バリエーションにおけるの創始者変異により、いまでも XP-D、XP-V 患者が生まれている現状が推測できる。この 2 つの離島では今後も創始者変異により XP 患者数が増えていく可能性があると考えられる。これらはいずれも皮膚型 XP であるため、重篤な神経症状の合併はないが、加齢にしたがい顔面などの露光部皮膚に皮膚悪性腫瘍が次々と出現するリスクがきわめて高いものと考えられる。皮膚癌の早期発見、紫外線防御による皮膚癌の予防のため、これらの 2 島での色素異常などの XP 症状、皮膚癌の有無のスクリーニング目的とした定期的な住民健診が必要であると思われる。また分子疫学的には 2 島の XPD、XPV の保因者頻度の解析も重要になるであろう。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(英文)

(1) Moriwaki S Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new insight Review, J Derm Sci, in press

(2) Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Masaki T, Nishigori, Moriwaki S, Okano T High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection. Eur J Clin Nutr 69:693-6, 2015

(3) Tofuku Y, Nobeyama Y, Kamide K, Moriwaki S, Hidemi Nakagawa H Xeroderma pigmentosum complementation group F: report of a case and review of Japanese patients. J Dermatol 42:897-9, 2015.

(邦文)

(1) 森脇真一 小児の光線過敏症 実践 こども皮膚科外来 (増大号) Monthly Book Derma 236:89-95, 2015

(2) 森脇真一 色素性乾皮症とその類縁疾患 家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向 日本臨床増刊号 p257-262 (2015)

(3) 森脇真一 光線過敏症 今日の小児治療指針 (水口雅、市橋光、崎山弘 総編集) p837-838、第 16 版 (医学書院) 2015.7

(4) 森脇真一 色素性乾皮症 p124-127 難病事典 (学研メディカル秀潤社)、2015

(5) 森脇真一 色素性乾皮症 皮膚科研修ノート (佐藤伸一・藤本学編集) (診断と治療社) 印刷中

(6) 森脇真一、荻田典生、林 雅晴、酒井良忠、錦織千佳子 色素性乾皮症の診療ガイドライン 日本皮膚科学会雑誌 125:2013-22, 2015

(7) 森脇真一 光線過敏症 JMEDI 治療法便覧 2016~私の治療~ (猿田享男、北村惣一郎 総監修) (日本医事新報社) 印刷中

(8) 森脇真一 光線過敏症 子どもの皮膚を診る小児内科 印刷中

(9) 森脇真一 トピック UDS、ポルフィリアなど p59-60 定番・外来皮膚科検査法のすべて 2015 (文光堂)

(10) 森脇真一 遺伝性光線過敏症 p161-164 定番・外来皮膚科検査法のすべて 2015 (文光堂)

##### 2. 学会発表

(1) 森脇真一 新たな指定難病: 色素性乾皮症、

コケイン症候群～最近の話題 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(2)山口さやか、園崎哲、高橋健造、森脇真一、上里博 色素性乾皮症D群の1家系3症例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(3)森脇真一 日に当たれない小児難病：色素性乾皮症とコケイン症候群～小児慢性特定疾患治療研究事業への期待 イブニングセミナー10 第114回日本皮膚科学会総会 平成27年5月29日(横浜)

(4)森脇真一 コケイン症候群とトリコチオディストロフィー シンポジウム1「光と難病」 第37回日本光医学光生物学会(宮崎) 平成27年7月24日(宮崎)

(5)青島正浩、伊藤泰介、戸倉新樹、彦谷明子、森脇真一 白内障を伴った色素性乾皮症D群の小児例 第37回日本光医学光生物学会(宮崎) 平成27年7月24日(宮崎)

(6)森脇真一 色素性乾皮症の診療ガイドライン2015 シンポジウム4「皮膚科領域の小児慢性特定疾病」 第39回日本小児皮膚科学会 平成27年7月19日(鹿児島)

(7)森脇真一 色素性乾皮症 BRUSHUP 「光線過敏症」、第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成27年11月1日(神戸)

(8)中尾有衣子、吉川裕章、兪明寿、黒川晃夫、荒木敦、吉岡晃、森脇真一 著明な発育・発達、てんかんを合併した色素性乾皮症A群の1例 第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成27年10月31日(神戸)

(9)Moriwaki S Genotype phenotype correlation in Japanese xeroderma pigmentosum patients The 7th Asia Oceania Conference of Photobiology Nov.16, 2015 (Taipei)

(10)Shimizuhira C, Yokota H, Otsuka A, Nonomura Y, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Treating and understanding the pathology of xeroderma pigmentosum using induced pluripotent stem cells (iPS) cells. Recent Advances in Intractable Skin Diseases JSID-Asia-Oceania Forum (JAOF) Dec.13, 2015 (Okayama)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科的問題—家族会に対するアンケート調査

研究分担者 林 雅晴 公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 分野長

### 研究要旨

神経障害を合併した色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP) とコケイン症候群 (Cockayne syndrome: CS) では歯科的問題を高頻度に合併する。XP・CS 歯科医療の向上に寄与することを目的に、平成 26 年度、全国調査を企画し、2014 年 12/5 都医学研倫理委員会の承認を得た。共同研究機関での倫理審査が滞っているため、pilot study として家族会の協力を得てアンケート調査を実施した。XP-A 患者 9 例 (4~29 歳) では年齢が長じるにつれ神経障害が重症化し、10 歳以上で食事のむせがみられ、20 歳以上で経管栄養が開始された。歯科・口腔問題の発生頻度は低かった。CS 患者 14 例 (1~25 歳) では幼少期より神経障害の合併がみられたが、食事のむせは XP-A 患者より少なく、年長でも経口摂取が試みられていた。約 2/3 で定期的歯科受診が行われ、う歯や歯列不正も高率にみられたが、唾液減少や口内炎の発生頻度は低かった。これらの調査結果は医療機関を対象とした全国調査の参考にすべきと考えられた。

### A. 研究目的

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP) とコケイン症候群 (Cockayne syndrome: CS) は、DNA 損傷修復機構の遺伝的欠損により皮膚症状に加えて難治進行性神経障害 (XP では特に A 群) が引き起こされる常染色体性劣性疾患で、研究責任者は都医学研プロジェクトと厚生労働省研究班で臨床研究を進めてきた。神経障害を合併した XP ならびに CS 患者では歯科的問題を高頻度に合併することが知られているが、詳細は明らかになっていない。XP と CS における歯科医療の向上に寄与することを目的に、平成 26 年度の本研究において全国調査を企画し、2014 年 12/5 都医学研倫理委員会の承認を得た。共同研究機関 (東京医科歯科大学) での倫理審査が滞っているため、pilot study として家族会の協力を得て、A 群 XP 患者 (XP-A) と CS 患者に関するアンケート調査を実施した。

### B. 研究方法

XP-A に関しては東日本を中心とした患者家族会「ひまわりの会」(2015 年 4 月)、CS に関しては「日本コケイン症候群ネットワーク」(2014 年 11~12 月) を対象に調査を実施した。研究の趣旨・利点・不利益、個人情報 の匿名化、研究同意の撤回などを説明した後、神経障害、食事・栄養摂取、歯科・口腔問題に関する情報を収集し解析した。

(倫理面への配慮)

2014 年 12 月 5 日都医学研の倫理委員会の承認

(番号 14-38) を受けた。さらに現在、今回の家族会の協力を得たアンケート調査に関しても、前記の関連研究として、倫理委員会で迅速審査を受けた。

### C. 研究結果

1) XP-A 患者 9 例 (4~29 歳・平均 14.3 歳/男 5 名・女 4 名)、CS 患者 14 例 (1~25 歳・同 11.6 歳/男 7 名・女 7 名/4 同胞例) の情報が集まった。2) XP-A 患者 (表 1) では年齢が長じるにつれ神経障害が重症化し、10 歳以上で食事のむせがみられ、20 歳以上で経管栄養が開始された。歯科受診は定期的ではなく、歯科・口腔問題の発生頻度も低かった (う歯 2 例、顎関節脱臼 1 例、歯列不正 1 例)。3) CS 患者 (表 2) では幼少期より神経障害の合併がみられたが、食事のむせは XP-A 患者より少なく、年長でも経口摂取が試みられていた。約 2/3 で定期的な歯科受診が行われ、う歯や歯列不正も高率にみられたが、唾液減少や口内炎の発生頻度は低かった。

### D. 考察

XP-A では食事・栄養摂取の障害、CS では歯科・口腔問題がそれぞれ目立っていた。今回、時間的な問題から XP-A 患者の数が少なかったが、今後も「全国色素性乾皮症 (XP) 連絡会」の協力を得て、対象患者数を増やす予定である。これらの調査結果は、医療機関を対象とした全国調査の参考となるものと推定された。一方、定期的に歯科受診を受けている CS 患者の多くにおいて、かかり

つけ歯科医が近医であり、全国調査対象を、当初計画した大学病院、ならびに小児医療センターから拡充する必要性が示唆された。

#### E. 結論

XP・CS 歯科医療の向上を目指す全国調査の pilot study として、家族会の協力を得てアンケート調査を実施した。XP-A では食事・栄養摂取の障害、CS では歯科・口腔問題がそれぞれ目立っていた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① ○Kubota M, Ohta S, Ando A, Koyama A, Terashima H, Kashii H, Hoshino H, Sugita K, Hayashi M. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: its incidence, clinical course and prognosis. *Pediatr Int* 2015; 57(3):339-347.
- ② ○福水道郎, 林雅晴, 宮島祐, 石崎朝世, 田中肇, 神山潤. Melatonin, ramelteon 小児使用例に関する全国調査. *脳と発達* 2015;47(1):23-27.

##### 2. 学会発表

林雅晴. Vici 症候群, mucopolysaccharidosis type IV, 難治てんかんとオートファジー 第57回日本小児神経学会. 2015, 5.29, 大阪  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し
3. その他  
無し

表1. A群色素性乾皮症 (XP-A) 患者のまとめ

Age (yrs.)	Sex	General conditions					Eating habits				Dental evaluation					
		Motor	Communication	Neural deafness	Hearing aid	Respiratory disturbances	Intake method	Diet	Choking during diet	GER	Attending physician	Regular visit	Caries	Habitual luxation of jaw	Odonto-parallaxis	Others
4	Male	Independent walk	Converse	(-)	(-)	(-)	Oral uptake	Regular	(-)	(-)	Local doctor	1+	(-)	(-)	(-)	
5	Male	Independent walk	Converse	(-)	(-)	(-)	Oral uptake	Regular	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Baby teeth
10	Female	Independent walk	Converse	1+	Used	(-)	Oral uptake		1+	(-)	Local doctor	1+	(-)	(-)	(-)	
11	Male	Independent walk	Converse	1+	Used	(-)			(-)	(-)	Local doctor	(-)	1+	(-)	(-)	
14	Female	Independent walk	Converse	2+	Used	(-)	Oral uptake	Regular	1+	(-)	Local doctor	1+	(-)	(-)	(-)	
17	Male	Unmovable	A few words	2+	(-)	(-)	Oral uptake	Mixer	1+	(-)	University	1+	(-)	(-)	(-)	
18	Female	Walk with support	Speech unclear	2+	Used	(-)	Oral uptake	Minced	1+	(-)	Visit dentist	1+	(-)	(-)	(-)	
21	Male	Unmovable	No reaction	2+	Used	Tracheotomized	Tube feeding	Pasty	1+	(-)	Hospital	1+	1+	(-)	(-)	Closed difficulty
29	Female	Unmovable	No reaction	2+	Used	Tracheotomized	Tube feeding	Enteral nutrient	1+	(-)	Local doctor	(-)		1+	1+	

表2. コケイン症候群 (CS) 患者のまとめ

Age (yrs.)	Sex	Sibling	General conditions					Eating habits				Dental evaluation							
			Motor	Communication	Neural deafness	Hearing aid	Visual ability	Renal impairment	Intake method	Diet	Choking during diet	Eating guidance	Attending physician	Regular visit	Caries	Odonto-parallaxis	Reduced salivation	Stomatitis	Others
1	Male	A2	Crawl shear	Express feeling	(-)	(-)	(-)	(-)	Oral uptake	Baby food	1+	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Rare	Advanced dental development
4	Male	B2	Walk with support	Express feeling	1+		1+	(-)	Oral uptake	Regular	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Rare	
5	Male		Crawl shear	Express feeling	2+	Used	(-)	(-)	Oral uptake	Mixer, Pasty	1+	1+	Local doctor	1+	1+	1+	1+	Rare	Intraoral hypersensitivity
8	Female	A1	Walk with support	Converse	(-)	(-)	(-)	(-)	Oral uptake	Regular	(-)	(-)	Local doctor	1+	1+	1+	(-)	Occasional	Small mouth
9	Male		Independent walk	Converse	(-)	(-)	(Hyperopia)	(-)	Oral uptake	Regular	(-)	(1+)	Local doctor	1+	(-)	1+	(-)	(-)	Submucosal cleft palate
10	Female		Walk with support	Words	1+	Used	1+	(-)	Oral uptake		(-)	(-)	Local doctor		1+, cured	(-)	(-)	(-)	Congenital deficit of premolar
11	Male	C2	Walk with support	Words	(-)	(-)	1+	(-)	Oral uptake	Regular	(-)	(-)	Local doctor	(-)	1+	1+	(-)	(-)	Small mouth, Maxillary protraction
13	Male	C1	Crawl shear	Express feeling	2+		2+	(-)	Oral uptake	Regular	(-)	(-)	Local doctor	(-)	2+	1+	1+	(-)	Small mouth, Opening difficulty
13	Female	D2	Crawl shear	Express feeling	1+		1+	(-)	Oral uptake	Regular	(-)	(1+)	Local doctor	1+	2+, cured	(-)	1+	Rare	Opening difficulty
14	Female	B1	Walk with support	Words	2+	Used	2+, blind	1+	Oral uptake	Regular, Minced	(-)	(-)	Local doctor	1+	2+	(-)	(-)	Rare	Congenital deficit of permanent teeth
15	Female		Sit with support	Express feeling	2+	(-)	2+, blind	(-)	Oral uptake	Minced	1+	(1+)	Local doctor	University	1+	1+	(-)		Opening difficulty
16	Female	D1	Sit with support	Express feeling	2+	(-)	2+, blind	(-)	Oral uptake	Regular	1+	(-)	Local doctor	1+	2+, cured	1+	(-)	(-)	Small mouth, Postnatal deficit
19	Female		Walk with support	Words	(-)		2+, blind	(-)	Oral uptake	Regular	(-)	(-)	Local doctor	1+	(-)	1+	(-)	(-)	Small mouth
25	Male		Unmovable	Express feeling	2+	(-)	2+, blind	(-)	Tube feeding	Mixer	1+	(-)	Hospital		2+, cured	1+		Rare	Small mouth, Chewing difficulty



## 色素性乾皮症における重症度分類の作成に関する研究

研究分担者 上田 健博 神戸大学医学部附属病院 神経内科 特定助教

### 研究要旨

色素性乾皮症患者の神経症状が日常生活に与える影響を明らかにするため、昨年度作成した重症度スコアVer. 2に変更を加えたVer. 3の検討を行った。その結果、日常生活動作の評価に関してより普遍的な評価尺度であることが確認された。また昨年度の評価と同様に、5歳以降の患者で経時的に重症度スコアの悪化が見られた。頭部MRIによる定量的な評価においても5歳以降で継時的な脳萎縮の進行が見られ、重症度スコアの結果との関連性が示唆された。

### A. 研究目的

色素性乾皮症（XP）では重篤な神経症状を呈することが知られており、患者及び家族の日常生活に大きな影響を与えている。本研究では、XP患者の神経症状を含めた日常生活動作の障害がどのように進行するのかを明らかにするため、XP患者において普遍的に評価可能な重症度スコアの作成を目的とする。

### B. 研究方法

H26年度まで検討した重症度スコア Ver. 2 から変更を加えた Ver. 3 を用いて、A 群色素性乾皮症（XPA）患者 12 名を評価した。またこれまでに施行した頭部 MRI の結果から、XPA 患者の神経症状の進行と重症度スコアの関連性を検討した。

（倫理面への配慮）

患者・家族への診察及び聞き取りは通常診療の範疇であり倫理面での問題はないと思われる。患者の臨床データは全て匿名化をした上で厳重に取り扱った。

### C. 研究結果

重症度スコアに関して、Ver. 2 では評価者間の差がみられていたが、Ver. 3 の Sec. 1（日常生活動作）ではその差が小さくなり改善がみられた。Sec. 2（運動症状）では依然として差がみられた。Ver. 3 でも 5 歳以降において経年的な臨床症状の進行が捉えられた。

頭部 MRI の定量的解析では 5 歳以降で灰白質容積および全脳容積の経時的な減少を認め、重症度スコアの悪化と同様の結果であった。脳容積の減少速度は患者によらず一定であった。

### D. 考察

今回の Ver. 3 は Sec. 1 においてより普遍的な評価尺度になったが、一方で Sec. 2 は評価者側の因子（習熟度など）が大きく結果に差が出るものと思われた。脳容積の減少と重症度スコアの悪化はともに 5 歳以降で認めており、両者の関連性が示唆されるとともに、XPA の神経症状が 5 歳という早い段階で始まっていることが示された。

### E. 結論

XPA 患者では 5 歳以降で重症度の進行と脳萎縮の進行がみられた。今後も症例を蓄積し検討を続ける。

### F. 健康危険情報

### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

上田健博、荻田典生、鷺田和夫、久我敦、関口兼司、古和久朋、錦織千佳子、戸田達史 A 群色素性乾皮症における重症度の評価 第 55 回日本神経学会学術総会

### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## 色素性乾皮症登録制度の立ち上げ

研究分担者 中野 英司 神戸大学 皮膚科助教

### 研究要旨

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum : XP）は比較的まれな常染色体劣性遺伝性疾患であり、これまで全国調査などによる患者数の把握などは行っていたが、経時的な変化や過去との比較などが困難な面があった。昨年度神戸大学皮膚科におけるXP患者の登録システムを構築し、今年度はその入力を進めた。詳細なデータの蓄積が可能となったが、他大学との共有やデータベースとしての運用などについては克服すべきいくつかの課題がある。

### A. 研究目的

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum : XP）は8つの病型に分類され、DNA修復機構の一つであるヌクレオチド除去修復の異常であるA～G群、および損傷乗り越え修復の異常であるバリエーション型よりなる。XPは比較的まれな疾患ではあるが、米国では25万人当たり1人、西ヨーロッパでは100万人当たり2.3人であるのに対し、本邦では2.2万人に1人と日本では世界的に見て高頻度に見られる。日本人はA群が最も多く、半数以上を占めており、患者の80%にはXPA遺伝子の同一の変異が認められ、創始者効果が見られる。近年の研究では、この創始者変異の保因者頻度は日本人の0.88%と考えられている。

これまでXP患者の全国調査で年齢や性別、皮膚がんの有無などの調査を行ない、一施設内でのデータベースを作成して、データ管理は行なっていたものの、多施設で共有できる患者データベースなどは無かった。そのため調査時点での患者数などはある程度可能であったが、病状の進行や変化、過去のデータとの比較などは困難であった。また、XPは希少疾患であり、基礎的および臨床的なデータの蓄積、解析によって病態解明や治療介入の適応など明らかになることは多いと思われる。また経時的にデータベースを更新していくことで、今後出てくるであろう治療方法への反応や予後予測にもつながることが予想され、データベースの整備は意義深いものになると考える。そこで、我々は平成26年度に作成した院内でのXP患者登録制度を用いて、院内患者の登録を進め、患者データの蓄積を行った。

### B. 研究方法

神戸大学医学部附属病院皮膚科に受診歴のあ

るXP患者もしくは、XP疑いにて紹介された患者および他施設より診断を依頼された患者について、臨床情報、細胞を用いた基礎的なデータを入力した。臨床情報としては年齢、性別、皮膚がん、神経症状、内臓悪性腫瘍および光線過敏症状の詳細やMEDなど、細胞を用いたデータとしてはDNA修復能や紫外線照射後の生存率、相補性試験、遺伝子型や蛋白の発現などが含まれる。

（倫理面への配慮）

色素性乾皮症の遺伝子診断については現在保険収載となっているが、保険収載前の患者および現在においても事務の指示によりその目的、方法、使用用途などについては2003年に「光線過敏症状を示す遺伝性疾患の早期診断と予後の推定」という研究課題で、神戸大学医学部倫理委員会に承認されている（第160号）ものを用いて同意書を取得した上で遺伝子診断を実施している。また、患者には診断以外にも医学研究に使用することについて文書でのインフォームドコンセントを受けており、神戸大学医学倫理委員会の規約を遵守し、学内の現有設備を用いて研究を実施する。患者の個人情報や機密性が機関外に漏洩せぬよう試料や解析データは神戸大学情報セキュリティポリシーに則り厳重に管理する。また、成果のとりまとめを行い、内外の学会や学術雑誌に積極的に研究成果の発表を行うが、発表に際しては個人情報や機密性が漏洩することのないように、また患者やその家族に不利益のないように十分配慮する。

### C. 研究結果

神戸大学皮膚科でのデータベース登録患者数は185名で、うち未診断例が42名、諸検査の結果XPではないと診断した例が19名であった。また、同様に検査の結果ほかの疾患であったのが

6名、遺伝子診断の結果保因者であったのが11名おり、残りの107名がXP患者であった。

XP患者のうち、47名がA群、2名がC群、8名がD群、2名がF群、バリエーション型が48名であった。

次に、遺伝子変異部位の検討を行った。A群ではイントロン3のスプライシング部位でのGからCへの変異(IVS3-1G>C)が日本における創始者変異として知られており、遺伝子変異の判明している46名のうち40名でこの変異をホモ接合体で有していた。他の6名も一方の遺伝子にこの変異を認めた。もう一方の遺伝子変異としてはエクソン1が1名、エクソン3が1名、エクソン6が4名であった。

D群では欧米においては683番目のコドンがアルギニンからトリプトファンへ変異する創始者変異が知られている(R683W)が、本邦においては遺伝子解析された症例は少ない。8名のうち、R683Wをホモ接合体で有するのが1名、同じコドンのアルギニンからグルタミンへの変異(R683Q)を4名が一方の遺伝子に有していた。もう一方の遺伝子変異はQ368のナンセンス変異が2名、I619の欠失が2名であった。また、S541Rをホモ接合体で2名が有しており、もう1名はS541RとY197のフレームシフト変異の複合ヘテロ接合体であった。

バリエーション型では、本邦における創始者変異と考えられている遺伝子変異が4つ(G490T、C725G、G916T、del1661A)報告されている。48名のバリエーション型患者のうち、33名で遺伝子変異が同定されていた。33名のうち、4つの創始者変異をホモ接合体で有するのはそれぞれ11名、2名、5名、5名であった。また複合ヘテロ接合体として、これらの変異を有するのは5名であった。

#### D. 考察

神戸大学皮膚科におけるXP患者の登録を進め、当院ではバリエーション型が最も多いことが分かった。これまでの報告や、全国調査等ではA群が約6割、バリエーション型が約2~3割であり、症例に偏りがあるが、これは以前バリエーション型の症例のまとめを行うために、他病院と協力して症例を集積したことが関連していると思われる。またそれぞれの遺伝子変異部位の解析では、A群における創始者変異の頻度の高さが顕著で、全例で創始者変異を有していた。また、D群ではR683QとS541Rの頻度が高いことが分かった。バリエーション型では4つの創始者変異を約85%の症例で有しており、これらの遺伝子変異を検索することが診断するうえで有用であることが示された。

今回、平成26年度に立ち上げたXP患者登録システムを活用し、神戸大学皮膚科におけるXP患者の登録を進めた。XP疑いで紹介を受けたり、

遺伝子診断目的に当院へ試料が送付されたりした時点で登録を行っているため、保因者やXPでは無いと診断された例も含まれていた。院内のデータベースとしての活用であれば、この形式でも問題ないが、他大学でも使用できるように整備するうえでは、運用上の問題となると思われた。また、入力する項目が多いため、データベースとしての情報量は増え、蓄積、解析することで新たな病態の解明につながったり、診療に有用な事実をつかみやすかったりといった利点もあるが、入力が増え、煩雑になってしまうという欠点も併せ持つ。データベースの今後の運用方法が課題であると思われた。

#### E. 結論

XP患者登録システムの構築に向けて神戸大学皮膚科におけるXP患者情報の入力を進めた。データベースを作ることにより、実際的な患者動向の把握や新たな臨床情報を得られると思われるが、他大学との共有に当たっては運用面での課題がある。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
錦織千佳子	色素性乾皮症	渡辺晋一、古川福実	皮膚疾患 最新の治療 2015-2016	南江堂	東京	2015	102
錦織千佳子	光線過敏症	鈴木肇	南山堂医学大辞典第20版	南山堂	東京	2015	796
錦織千佳子	色素性乾皮症	鈴木肇	南山堂医学大辞典第20版	南山堂	東京	2015	986
錦織千佳子	光線過敏症	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針 (第7版)	医学書院	東京		印刷中
錦織千佳子	光発がん	日本光生物学協会、光と生命の事典編集委員会	光と生命の事典	朝倉書店	東京		印刷中
中野英司、 錦織千佳子	色素性乾皮症	三木義男	遺伝子医学MOOK別冊 シリーズ1 “最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング”	メディカルドゥ	大阪		印刷中
錦織千佳子	色素性乾皮症	錦織千佳子	小児慢性特定疾病「診断ガイドライン」	診断と治療社	東京		印刷中
錦織千佳子	レックリングハウゼン (Recklinghausen) 病 (神経線維腫症 I 型)	錦織千佳子	小児慢性特定疾病「診断ガイドライン」	診断と治療社	東京		印刷中
倉持 朗	神経線維腫症1型 (Neurofibromatosis type1:NF1)/ von Recklinghausen病の臨床	日本皮膚科学会	平成27年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト	日本皮膚科学会	東京	2015	1-10
金田眞理	先天性血管拡張性大理石様皮斑	横関博雄、片山一朗	幼少によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル社	東京	2015	144-145
森脇真一	光線過敏症	森脇真一	今日の小児治療指針	医学書院	東京	2015	837-838
森脇真一	色素性乾皮症	森脇真一	難病事典	学研メディカル秀潤社	東京	2015	124-127
森脇真一	UDS、ポルフィリアなど	宮地良樹	定番・外来皮膚科検査法のすべて	文光堂	東京	2015	59-60
森脇真一	遺伝性光線過敏症	宮地良樹	定番・外来皮膚科検査法のすべて	文光堂	東京	2015	161-164

森脇真一	色素性乾皮症	佐藤伸一、 藤本学	皮膚科研修ノ ト	診断と治療 社	東京		印刷中
森脇真一	光線過敏症	猿田享男、 北村惣一郎	JMEDJ 治療法 便覧2016～私の 治療～	日本医事新 報社	東京		印刷中

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
錦織千佳子	一日光角化症の診断・治療－ フィールド癌化を考慮した 日光角化症の治療	皮膚病診療	37(別冊)	1-6	2015
錦織千佳子	色素性乾皮症	皮膚科の臨床	57(6)	892-900	2015
Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Masaki T, Nishigori C, Moriwaki S, Okano T	High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum-A under strict sun protection.	Eur J Clin Nutr	69(6)	693-696	2015
Goto N, Bazar G, Kovacs Z, Kunisada M, Morita H, Kizaki S, Sugiyama H, Tsenkova R, Nishigori C	Detection of UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers by near-infrared spectroscopy and aquaphotomics.	Sci Rep	5	11808	2015
錦織千佳子	Xeroderma pigmentosum NER欠損型とバリエーション群 の原因遺伝子とそのクロス トーク	日本臨牀 (家族性腫瘍 学)	73(増6)	401-408	2015
Nishigori C	Current concept of Photocarcinogenesis.	Photomed Photobiol Sci	14(9)	1713-1721	2015
錦織千佳子	慢性光線性皮膚炎	皮膚病診療	37(9)	835-839	2015
福永淳、錦織千佳子	光線過敏症	医学と薬学	72(10)	1685-1695	2015
錦織千佳子	色素性乾皮症, 先天性ポル フィン症	小児科臨床	78(11) 特大号	1597-1602	2015
錦織千佳子	紫外線の皮膚への作用と防 御、治療	太陽紫外線防御研究委 員会学術報告	25	35-40	2015
錦織千佳子	色素性乾皮症の現状とその 対処法	新薬と臨牀			印刷中
Nakano E, Masaki T, Kanda F, OnoR, Takeuchi S, Moriwaki S, Nishigori C	The present status of xer oderma pigmentosum in J apan and a tentative sev erity classification scale.	Exp Dermatol			in press

倉持 朗	Clinical Findings; 神経線維腫症1型 (NF1)	臨床画像	31(10:増)	45-54	2015
倉持 朗	皮膚科領域の家族性腫瘍—Neurofibromatosis type1、およびその他の神経皮膚症候群を中心に—	日本臨牀 (家族性腫瘍学)	73(増:6)	510-533	2015
倉持 朗	母斑症: アップデート	日本小児皮膚科学会雑誌	34(2)	79-100	2015
倉持 朗	神経線維腫症1型/von Recklinghausen病	臨床神経科学	33(4)	449-454	2015
倉持 朗	神経線維腫症1型(NF1)をみていくということ—診療科横断的なNF1の臨床—	日本レックリングハウゼン病学会雑誌	6(1)	21-29	2015
倉持 朗	Von Recklinghausen病のneurofibromaとmast cell	Visal Dermatology	14(1)	80-89	2015
倉持 朗	Neurofibromatosis type1(NF1)をめぐる—真のNF1-ologyの構築を目指して—	日本皮膚科学会雑誌	124(13)	2833-2840	2014
倉持 朗	神経線維腫症1型(von Recklinghausen病)	別冊日本臨牀 神経症候群 (第2版)	IV29	785-796	2014
倉持 朗	レックリングハウゼン病診療のための画像診断	日本レックリングハウゼン病学会雑誌	5(1)	36-49	2014
Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson Morifuji M, Ihn H, Takeya M, Kuramochi A, Araki N	Translationally controlled tumor protein is a novel biological target for neurofibromatosis type1-associated tumors.	J Biol Chem	289(38)	26314-26326	2014
Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K	The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type1: a validation study.	Genet Test Mol Biomarkers	18(11)	722-735	2014
古村南夫	皮膚科領域における見た目のアンチエイジングレーザー・光治療機器による最新の治療	久留米医学会雑誌	78巻2/4号	59-65	2015

吉田雄一	レックリングハウゼン病の最新の知見 (本邦及び海外における現状と課題)	日レ病会誌	6(1)	8-12	2015
吉田雄一	家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向- Neurofibromatosis, type 1 (von Recklinghausen disease) (神経線維腫症1型)	日本臨床	73(増6)	201-205	2015
吉田雄一	見てわかる小児の皮膚疾患. III 母斑・血管腫・遺伝性皮膚疾患. 扁平母斑, 神経線維腫症 1 型, Legius 症候群.	小児科診療	78(11)	1542-1545	2015
吉田雄一	神経線維腫症 1 型 (診断・治療の現状と最近の知見)	日皮会誌	125(12)	2259-2266	2015
Suzuki S, <u>Yoshida Y</u> , Ehara Y, Yamamoto O	Neurofibromatosis type 1 (NF1) with transient paraplegia after a surgical procedure in the prone position	Eur J Dermatol	25(5)	500-501	2015
Tanaka Y, Yamada Y, Ishitsuka Y, <u>Matsuo M</u> , Shiraishi K, Wada K, Uchio Y, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Higashi T, Motoyama K, Arima A, Mochinaga S, Higaki K, Ohono K, Irie T	Efficacy of 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in Niemann-Pick Disease Type C Model Mice and Its Pharmacokinetic Analysis in a Patient with the Disease.	Biol.Pharm. Bull	38(6)	844-851	2015
<u>Funasaki H</u> , Hayashi H, Sugiyama H, Marumo K	Arthroscopic reduction and internal fixation for fracture of the lateral process of the talus.	Arthrosc Tech	4(1)	81-86	2015
Yoshida M, <u>Funasaki H</u> , Kubota M, Marumo K	Therapeutic effects of high molecular weight hyaluronan injections for tendinopathy in a rat model.	J Orthop Sci	20(1)	186-195	2015
Koga M, Yoshida Y, <u>Imafuku S</u>	Nutritional, muscular, and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis type 1.	J Dermatol.		Epub ahead of print	2015
古賀文二、 <u>今福信一</u>	神経線維腫症 1 型患者のエネルギー代謝に関する疫学的検討	日レ病会誌	6(1)	64-67	2015



齋藤 清, 市川優寛, 佐久間潤	家族性腫瘍学-家族性腫瘍の 最新研究動向- Neurofibromatosis type 2 (神経線維腫症2型)	日本臨床	73(増6)	206-210	2015
齋藤 清, 市川優寛, 佐久間潤	神経線維腫症II型	Clinical Neuroscience	33(4)	455-458	2015
Nishio N, Fujimoto Y, Fujii M, Saito K, Hiramatsu M, Maruo T, Iwami K, Kamei Y, Yagi S, Takahashi M, Hayashi Y, Ando A, Nakashima T	Craniofacial resection of T3 maxillary sinus carcinoma: managing cases with involvement of the skull base	Otolaryngol Head Neck Surg	153(2)	231-238	2015
Sato T, Suzuki K, Sakuma J, Takatsu N, Kojima Y, Sugano T, Saito K	Development of a new high-resolution intraoperative imaging system (dual-image videoangiography, DIVA) to simultaneously visualize light and near-infrared fluorescence images of indocyanine green angiography	Acta Neurochir	157(8)	1295-1301	2015
Saito K	Postoperative diabetes insipidus in craniopharyngiomas: effective management by adherence to a strict protocol	Neurology India	63(5)	659-660	2015
Tamura T, Sato T, Kishida Y, Ichikawa M, Oda K, Ito E, Watanabe T, Sakuma J, Saito K	Outcome of clival chordomas after skull base surgeries with mean follow-up of 10 years	Fukushima J Med Sci	61(2)	131-140	2015
水口 雅	結節性硬化症の中樞神経症 状と治療.	脳と発達	47(2)	106-111	2015
水口 雅	結節性硬化症	Clinical Neuroscience	33(4)	459-462	2015
金田眞理	日常診察で役立つ結節の見 方、治し方 母斑症	デルマ(MB Derma)	237	71-80	2015
金田眞理	結節性硬化症	皮膚科の臨床	57(6)	776-781	2015
Nishida T, Tsujiimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, Wataya-Kaneda M	Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I.	J Gastroenterol		Epub ahead of print	2015

Tanaka M, Hirata H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Yoshida M, Katayama I	Lymphangioliomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex.	Respir Investig	54(1)	8-13	2016
Ishii R, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Canuet L, Nonomura N, Nakai Y, Takeda M	Everolimus improves behavioral defects in a patient with autism associated with tuberous sclerosis: a case report.	Neuropsychiatric Electrophysiology.	1	6	2015
<u>Wataya-Kaneda M</u>	Mammalian target of rapamycin and tuberous sclerosis complex.	J Dermatol Sci	79(2)	93-100	2015
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, Matsumoto S, Hamasaki T, Tanemura A, Katayama I	Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex.	JAMA Dermatol	151(7)	722-730	2015
Tanaka M, Yang L, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Suzuki T, Okamura K, Hozumi Y, Yang F, Katayama I	Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant.	J Dermatol.	42(9)	906-907	2015
Okamura K, Abe Y, Fukai K, Tsuruta D, Suga Y, Nakamura M, Funasaka Y, Oka M, Suzuki N, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Seishima M, Hozumi Y, Kawaguchi M, Suzuki T	Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ten novel mutations of the ADAR1 gene.	J Dermatol Sci.	79(1)	88-890	2015
Yang L, Yang F, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I	4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanone (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma.	J Dermatol Sci.	77(3)	182-185	2015

Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, Suzuki T, Katayama I	An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododenol-induced leukoderma patients.	J Dermatol Sci.	77(3)	185-188	2015
Koguchi-Yoshioka H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Nakano H, Tanemura A, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I	Severe scoliosis associated with the WNT10A mutation.	J Dermatol.	42(3)	322-323	2015
Koguchi-Yoshioka H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Yutani M, Murota H, Nakano H, Sawamura D, Katayama I	Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia.	Acta Derm Venereol.	95(4)	476-479	2015
Koguchi-Yoshioka H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Yutani M, Nakano H, Sawamura D, Katayama I	Partial anhidrosis demonstrated by Q-SART in a patient with a novel mutation in the EDARADD gene.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	29(7)	1443-1444	2015
<u>Moriwaki S</u>	Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new insight	J Derm Sci	81(2)	77-84	2016
Kuwabara A, Tsugawa N, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Tanaka K, Masaki T, <u>Nishigori C</u> , <u>Moriwaki S</u> , Okano T	High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection	European Journal of Clinical Nutrition	69(6)	693-696	2015
Tofuku Y, Nobeyama Y, Kamide K, <u>Moriwaki S</u> , Nakagawa H	Xeroderma pigmentosum complementation group F: report of a case and review of Japanese patients	J Dermatol	42(9)	897-899	2015
<u>森脇真一</u>	小児の光線過敏症	Monthly Book Derma	236	89-95	2015
<u>森脇真一</u>	色素性乾皮症とその類縁疾患	日本臨床	73(増6)	257-262	2015

森脇真一、苅田典生、 林 雅晴、酒井良忠、 錦織千佳子	色素性乾皮症の診療ガイド ライン	日本皮膚科学会雑誌	125	2013-2022,	2015
森脇真一	光線過敏症 子どもの皮膚 を診る	小児内科			印刷中
Kubota M, Ohta S, Ando A, Koyama A, Terashima H, Kashii H, Hoshino H, Sugita K, Hayashi M	Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: its incidence, clinical course and prognosis.	Pediatr Int	57(3)	339-347	2015
福水道郎, 林雅晴, 宮島祐, 石崎朝世, 田中肇, 神山潤	Melatonin, ramelteon小児 使用例に関する全国調査.	脳と発達	47(1)	23-27	2015