

沖縄県離島にみられる色素性乾皮症D群の創始者効果

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科

研究要旨

今回我々は琉球大学皮膚科、沖縄県N村保健所の協力を得て2度にわたり沖縄県のある離島に現地調査に赴き、XPDに関して遺伝学的な創始者効果があるかを調べるために、当該離島において聞き取り調査、皮膚科住民健診を実施した。一次健診ではXPD遺伝子変異（エクソン19のc. g1833T変異（p. R601L））をホミに持つ既知のXP-D患者を含む70名が参加、そのうち光老化が進行した6名に2次健診を行った。臨床的にXPDが強く疑われる村民はいなかったが、6名中2名が前述の患者と同じXPD遺伝子変異（エクソン19のc. g1833T変異（p. R601L））をヘテロにもつXPD保因者であることが判明した。

本邦でのXP保因者頻度はXPAで1/100、XPDでは1/1000以下と推測されているため、今回のXPD保因者頻度：2/6は極めて高い頻度であると言える。また問診の過程において、この地域では

- ・昔から島内結婚が多い
- ・以前からXPと思われる多くの類似の皮膚症状をもつ住人が存在していた
- ・サンスクリーンを使用する習慣がほとんどない

ことが明らかになった。

今回の調査結果は、沖縄県のこの離島ではXPDの創始者効果が存在していることを示唆するものである。沖縄県では太陽紫外線の強く、その環境下で住民は生活しているため、今後、当該離島住民のXP患者と皮膚癌の早期発見・早期対応、定期的な皮膚状態のチェック、遮光指導が必要である。

A. 研究目的

色素性乾皮症（XP）は常染色体劣性遺伝病であるため、島国である日本では海外に比べて比較的頻度が高い。XPの中で本邦では50%以上を占めるXP-A群患者では本州においてXPA遺伝子にIVS-1G>Cホモ変異が88%、ヘテロ変異が9%にみられ遺伝学的に強い創始者効果がみられる。

我々は昨年度の研究において以前偶然同定した皮膚型XP-D群（XPD遺伝子のエクソン19にc. g1833T変異（p. R601L）をホミに持つ患者が居住する沖縄県のある離島において同様の変異をもつ多くの患者（少なくとも2家系）が存在することを見出した。

そこで今回我々は2度にわたり沖縄県のある離島に現地調査に赴き、当該地域のXPD遺伝学的創始者効果があるかどうかを検討した。

B. 研究方法

琉球大学皮膚科（高橋健造教授、山口さやか助教）、沖縄県のN村保健所の協力を得て、平成28年7月1日、7月8日の2度にわたり前述のXPD遺伝子にp. R601Lホモ変異をもつXP-D患者が居住する沖縄県のある離島に現地調査に赴き、その地域の歴史を学び、また生活環境の聞き取り調査

と、皮膚疾患についての住民健診を実施した。（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、琉球大学医学部倫理委員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

一次健診では既知のXP-D患者を含め70名が参加、そのうち光老化が進行した6名に2次健診を実施し、臨床的にXPではなかったが2名が前述の患者と同じp. R601LのXPD遺伝子変異をヘテロにもつXPD保因者であることが判明した。

また問診の過程において、この地域では

- ・昔から島内結婚が多い
- ・以前から XP とされる多くの類似の皮膚症状をもつ住人が存在していた
- ・サンスクリーンを使用する習慣がほとんどないことが明らかになった。

D. 考察

この離島は人口 350 人、主な産業は漁業、農業であり、10 年前までは本島との交通手段はフェリーのみであった。本邦での XP 保因者頻度は XPA で 1/100、XPD では 1/1000 以下と推測されるため、今回の XPD 保因者頻度：2/6 は極めて高い頻度であると言える。従って今回の調査結果から沖縄県のこの離島には XPD の創始者効果が存在していることが明らかになった。

以上から、今後は当該地域に居住する住民皮膚科健診を充実させ、XP-D 患者、皮膚癌の早期発見・早期対応のための定期的な皮膚状態のチェック、遮光指導を含む皮膚科的な啓蒙活動の徹底が必要であると思われた。

E. 結論

今回の調査結果から XPA の強い創始者効果のある本州ではなく、本土から遠く離れた沖縄県のある離島において、XPD の創始者効果が存在していることが確認された。今後は当該住民の皮膚癌の早期発見・早期対応、定期的な皮膚状態のチェック、紫外線の功罪に関する啓蒙活動、遮光指導が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(英文)

- (1) Moriwaki S Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new insight Review, J Derm Sci 81:77-84, 2016
- (2) Kondo D, Noguchi A, Tamura H, Tsuchida S, Takahashi I, Kubota H, Yano T, Oyama C, Sawaishi Y, Moriwaki S, Takahashi T Elevated urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in a Japanese child of xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex with Infantile onset of nephrotic syndrome Tohoku J Exp Med 239:231-5, 2016
- (4) Nakano E, Masaki T, Kanda F, Ono R, Takeuchi S, Moriwaki S, Nishigori C The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale. Exp Dermatol Suppl 3:28-33, 2016.

(5) Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura Y, Nishimura M, Kitamura S, Moriwaki S, Shimizu H Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultra-violet phototherapy. Clin Exp Dermatol, in press.

(6) Moriwaki S Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A, DNA repair disorders --clinical and molecular aspects- (ed. Nishigori C, Sugawara K.), Springer, Japan, in press.

(7) Terada A, Tanizaki H, Aoshima M, Tokura Y and Moriwaki S Lichen planus-like keratosis emerging in a pediatric case of xeroderma pigmentosum group A. J Dermatol, in press.

(8) Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Arao Y, Furue M, Moriwaki S An XPA gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly xeroderma pigmentosum group A patient without neurological abnormalities. Br J Dermatol, in press.

(邦文)

- (1) 森脇真一 小児の光線過敏症 子どもの皮膚を診る 小児内科 48:594-597, 2016
- (2) 森脇真一 光線過敏症 マイスターから学ぶ皮膚科治療薬の服薬指導術 p278-281, 2016 メディカルレビュー社 (大谷道輝、宮地良樹編集)
- (3) 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

2. 学会発表

- (1) Hirakawa Y, Tanizaki H, Futaki S, Maemura K, and Moriwaki S Analysis of acute UVB reaction on basement membrane of the skin using a 3-D cultured human skin model. Asia-Pacific Combined Dermatology Research Conference 2016 Aug.25-28, 2016 (Noosa, Australia)
- (2) Otsuka T, Tanizaki H, Kurokawa T, Nakamura A, and Moriwaki S Decreased repair function of radiation-induced DNA damage on cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant type. European Society for Dermatological Research 46th Annual Meeting Sept.7-10, 2016 (Munich, Germany)
- (3) Moriwaki S Proposal on the establishment of clinical guidelines for the diagnosis and management of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome in Japan Workshop 10th Asian Dermatological Congress Sept.15, 2016

(Mumbai, India)

(4) Otsuka T, Tanizaki H, Kurokawa T, Moriwaki S, Nakamura A Decreased re-pair function of radiation-induced DNA damage on cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology Dec. 9, 2016 (Sendai).

(5) 森脇真一 光線過敏症 教育講習会 (必須コース) 第 115 回日本皮膚科学会総会・学術大会 平成 28 年 6 月 5 日 (京都)

(6) 森脇真一 夏の紫外線対策 NHK 今日の健康 平成 28 年 6 月 16、23 日

(7) 森脇真一 太陽紫外線による皮膚の老化と発がんの分子機構：最近の考え方 シンポジウム 3 「サンスクリーン剤について考える」 第 34 回日本美容皮膚科学会 平成 28 年 8 月 6 日 (東京)

(8) 森脇真一 知っておくべき光線過敏症—診断と対策— 日本皮膚科学会第 131 回山陰・第 27 回島根合同開催地方会 平成 28 年 8 月 28 日 (米子)

(9) 森脇真一 紫外線、可視光線、赤外線 of 皮膚への作用と光老化の病態 光老化を科学する光の基礎知識から最新のサンケア商品まで 日本化粧品学会第 41 回教育セミナー 平成 28 年 10 月 14 日 (東京)

(10) 森脇真一 色素性乾皮症 平成 28 年度日本皮膚科学東京支部企画研修講習会 平成 29 年 2 月 12 日 (横浜)

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