

Erdheim-Chester 病に関する調査研究

研究分担者：村上 有香子（大阪大学大学院医学研究科皮膚科・特任研究員）

研究要旨

Erdheim-Chester 病(ECD)は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型で、稀な疾患である。昨年、同定した 81 例の ECD 症例のうち 48 例について二次調査が施行され、男女比、年齢中央値、症例ごとの発症及び診断時期、主病変と浸潤臓器、症状、病理所見、実際に行われている治療内容、その割合や反応性、5 年生存率、LCH 合併の有無、遺伝子変異の有無などの診療情報がまとめられた。これにより日本人にも適応可能な診断基準、予後予測、早期診断法の確立、治療への応用の可能性を考慮するきっかけになると考えられた。大阪大学では昨年度より BRAF 及び BRAF-pseudogene の解析を行っていた 2 症例について論文として報告した。これにより FDA で承認されているベムラフェニブが本邦でも ECD に対してより広く使用できる可能性が期待された。また、新たに、脳黄色腫があり ECD 疑いであると診断された症例、同じく脳黄色腫と皮膚、消化器の黄色腫にて ECD と診断された症例についても現在遺伝子解析を行っている。

A．研究目的

皮膚病変を有する ECD 症例において皮膚所見の特徴、遺伝子学的特徴、組織学的特徴を明らかにし、早期診断につなげることを目的とする。

B．研究方法

二次調査の内容について検討。また大阪大学皮膚科において加療中の患者については独自に遺伝子学的解析、組織学的解析等も行った。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対してインフォームドコンセントを行い、書面による同意を得た。

C．研究結果

東京大学による調査結果によると、48 例中 19 例に皮膚病変があり、そのうち 6 例について BRAF V600E の変異解析を行ったところ、4 例で変異が認められ、2 例では皮膚病変に変異は認められなかった。そのうち 1 例で骨病変には変異が認められた。つまり皮膚病変の認められる ECD では 83%に BRAF V600E の変異が認められたことになる。

一方、大阪大学の 2 症例は以前の検索で BRAF V600E の変異はともに認められなかった。ところが、今回新たにゲノムを抽出し変異検索したところ、1 症例で変異が認めら

れた。また、BRAF の発現及び、それに関与するといわれている BREF-pseudogene の発現は 2 症例とも増加していた。

D．考察

ECD 発症の早期で活動期に当たる時期には BRAF V600E 変異のある細胞数が少なく検出が容易ではない可能性がある。このような場合でも BRAF 及び BRAF-pseudogene の発現は増加しており、病状が進行してから BRAF V600E 変異が明らかになる可能性がある。

今回 2 症例のみでこの遺伝子検索を行っているが、今後症例数を増やすことにより、ECD の病期、病勢と BRAF-pseudogene 及び BRAF の発現と変異とのかわりがより明らかになると思われる。

E．結論

ECD の発症に関して BRAF 遺伝子の占める役割は大きく、今後本邦でも BRAF 阻害薬であるベムラフェニブが主要な治療法になっていく可能性が高いことが示された。

F．研究発表

1. 論文発表

Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Kitayama K, Arase N, Murota H,

Hirayasu K , Arase H, Katayama I.  
Heightened BRAF and BRAF pseudogene  
expression levels in 2 Japanese patients  
with Erdheim-Chester disease. J Cutan  
Immunol Allergy. ; 1:16-22. 2018

Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Hase  
gawa J, Yoshimori T, Tanemura A, Tsuru  
ta D, Katayama I. Dysregulation of autop  
hagy in melanocytes contributes to hypopi  
gmented macules in tuberous sclerosis co  
mplex. J Dermatol Sci.;89(2):155-164. 2018

Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M,  
Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I.  
Uncoupling of ER/Mitochondrial Oxidative  
Stress in mTORC1 Hyperactivation-Asso  
ciated Skin Hypopigmentation. J Invest  
Dermatol.;138(3):669-678 2018

Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K,  
Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K,  
Nonomura N; Tuberous Sclerosis Complex  
Board of Osaka University Hospital. Tub  
erous sclerosis complex: Recent advances i  
n manifestations and therapy. Int J Urol.;  
24(9):681-691. 2017

Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Iwatani  
Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I. No  
vel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome  
with multiple epidermal cysts. J Dermat  
ol.;45(3):372-373. 2018

Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y,

Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y,  
Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki  
E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshi  
ura KI, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaned  
a M, Hattori T, Utani A. Analysis of clini  
cal symptoms and ABCC6 mutations in 7  
6 Japanese patients with pseudo xanthoma  
elasticum. J Dermatol.;44(6):644-650. 201  
7

Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka  
M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto  
K, Katayama I. Efficacy and Safety of To  
pical Sirolimus Therapy for Facial Angiofi  
bromas in the Tuberous Sclerosis Complex  
: A Randomized Clinical Trial. JAMA De  
rmatol. 1;153(1):39-48. 2017

<書籍出版>

村上有香子、清原英司. 播種状黄色腫  
( + Erdheim-Chester病 ):リンパ腫アトラス、  
編集 ; 岩月啓氏 文光堂 P111 2017

2. 学会発表  
該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む。 )

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし