

厚生科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

スタージ・ウェーバー症候群 診断基準・重症度分類の厚生労働省3班合同案作成と
GNAQ遺伝子多施設共同の臨床研究

分担研究者 川上民裕 東北医科薬科大学皮膚科 教授

研究要旨

母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の臨床におけるさまざまな問題点を(1)(2)の活動を通じて検証し、その発展に貢献している。「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班(橋本班)、「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(三村班)、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(井上班)の3班が、スタージ・ウェーバー症候群に関与していた。川上が分担研究者として橋本班から井上班へ異動することで井上班が中心となって活動を継続することになった。

(1)スタージ・ウェーバー症候群の新規診断基準・重症度分類に関して日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本小児神経学会からの承認を得た。

(2)“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”とのタイトルで、多施設共同の臨床研究がすすんでいる。

A．研究目的

(1) スタージ・ウェーバー症候群には、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)として「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班(研究代表者 大阪市立大学 皮膚科教授 橋本隆先生)、「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線科教授 三村秀文先生)、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生)の3班が関与していた。厚生労働省からの指導の元、3班間の折衝から統一診断基準・重症度分類を作成した。この統一診断基準・重症度分類をスタージ・ウェーバー症候群関連各学会に働きかけ、改正や承認を受ける。

(2) スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の

色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明する。最近、報告された GNAQ 遺伝子異常を含んだ遺伝子検証をすすめていく。この遺伝子異常検討から、臨床症状の関係を解析して、早期診断、治療法を開発する。

B．研究方法

(1) 当初、「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班の分担研究者として、「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班の班会議に定期的に参加し現状を発表した。さらに、厚生労働省からの指導の元、「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班からスタージ・ウェーバー症候群が外れ、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班への統一がなされた。加えて、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班の研究分担者 順天堂大学脳神経外科 准教授 菅野秀宣先生

と協力し、合同でスタージ・ウェーバー症候群の横断的な作業を行っている。

(2) “スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”の多施設共同臨床研究を立案した。対象は、スタージ・ウェーバー症候群と診断され、顔面の色素斑がある患者や、スタージ・ウェーバー症候群と診断されず顔面の色素斑がある患者、などである。当初、聖マリアンナ医科大学遺伝診療部(小児科や皮膚科)、神奈川県立こども医療センター皮膚科、順天堂大学練馬病院小児科、順天堂大学脳神経外科などが参加施設であった。大阪市立大学 小児科が追加の参加となった。

患者の血液・顔面色素斑部の皮膚・色素斑部毛髪か眉毛を採取する。毛髪か眉毛は、多くの場合、色素斑皮膚が付着している可能性が高くその付着皮膚を皮膚生検の代用標本として測定できる可能性がある。回収された標本は、横浜市立大学医学研究科医科学専攻遺伝学教室へ郵送し、解析を行う。

(倫理面への配慮)

本試験においてプロトコルを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C . 研究結果

(1) 新規の診断基準・重症度分類に関して日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本小児神経学会からの承認を得た。

(2) スタージ・ウェーバー症候群の多施設共同臨床研究では、GNAQ蛋白遺伝子の体細胞異常

を検証している。これまで4症例が登録され、GNAQ蛋白遺伝子の検査が施行している。4例いずれも顔面ポートワイン斑からのものであり、脳軟膜血管腫からの生検例はなかった。4例中2例でGNAQ遺伝子変異を認めた。GNAQ遺伝子変異がない症例やGNA11遺伝子変異を認めた症例があった。

D . 考察

(1) 母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の新規の診断基準・重症度分類は、関係する多数の診療科医師の参画によるため、より横断的なものとなる。しかし、確定診断に求めている症状が揃わない症例では、脳軟膜血管腫や顔面ポートワイン斑からの生検による遺伝子検査が求められてしまう。

(2) スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係がすすみ、早期診断や治療への応用が期待できる。すなわち、血液での早期臨床診断が可能となる。さらに、出生前診断へも繋がる。遺伝子治療の可能性が広がる。

E . 結論

(1) 統一した診断基準・重症度分類の完成は、広く診療の発展に貢献できる。

(2) 本臨床研究を通じて、GNAQ遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

川上 民裕:血管腫の新分類 - ISSVA分類 -
日本小児皮膚科学会誌 37巻第1号 PP 9-14
2018

2 市民講座

川上 民裕:スタージ・ウェーバー症候群 血管腫病態について 2017年度スタージ・ウェーバー家族の会 総会 スタージ・ウェーバー家族会主催の会 2018年3月25日(日)13:40~14:10 順天堂大学 10号館会議室

H. 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