

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：コケイン症候群の遺伝型・表現型関連

研究分担者：森脇真一（大阪医科大学皮膚科 教授）

**研究要旨**

これまでに記載のない皮膚癌多発、遅発型コケイン症候群（CS 型）の 1 例（61 歳、女性）を経験し、患者由来細胞を用いて精査を行った。  
今回の症例から、CS 患者（特に 型）ではサンバーン様症状が弱まる思春期以降も、XP 同様、露光部皮膚癌予防のための嚴重な紫外線防御が必要であることが示唆された。また本症例の解析から紫外線高感受性症候群（UVSS）は CS と同じスペクトラムの疾患であることが示唆され、さらに、このような症例ではこれまで UVSS としては成書に記載のなかった CS 様の神経障害、露光部皮膚癌の合併、多発にも留意するべきであることが明らかになった。以上の知見は今後の CS 患者フォローに役立つものである。

**A . 研究目的**

コケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）は光線過敏症状に加え、著明な発育障害、精神運動発達遅延、視力障害、難聴などを伴う稀な遺伝性疾患（小児慢性特定疾病、指定難病 192）である。CS は紫外線性 DNA 損傷の修復（ヌクレオチド除去修復 nucleotide excision repair ; NER）異常で発症し、患者の多くは小児で通常は 20 歳前後に腎障害などで死亡する予後不良の疾患である。同じ NER の異常で発症する色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum ; XP）とは異なり、これまで CS では紫外線による皮膚癌リスクは高くないとされていた。また、独立疾患とされてきた紫外線高感受性症候群（UV sensitive syndrome ; UVSS）は CS 関連遺伝子に変異が同定されるが、これまで皮膚癌リスクは正常で神経学的異常の合併もないものとされていた。最近我々は 61 歳で確定診断に至り、露光部皮膚癌の多発を認め、60 歳以降に CS 様神経

症状が出現した遅発型 CS（CSB 群）の 1 例を経験した。今回、同患者から得た知見から CS 患者における紫外線発がんのリスク、遮光の重要性、CS と UVSS の関連について再考した。

**B . 研究方法**

症例は 61 歳、女性。家族歴なし、両親はいとこ婚。小児期より日光過敏を自覚していた。顔面など露光部皮膚に徐々に大小色素斑が増加してきた。

以下、病歴を示す。

61 歳 日光角化症（手背、前腕）

62 歳 歩行障害、失調

63 歳 構語障害、軽度の痴呆、基底核の石灰化、脳萎縮

69 歳 基底細胞癌（額部）

（倫理面への配慮）

本研究の一部（CS 疑い患者の各種 DNA 修復解析、新規 CS 患者の遺伝子解析、デー

夕集積など)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

患者由来培養線維芽細胞を用いて精査を行った。

DNA 修復試験：DNA 修復能低下

(この低下は CSB 導入で相補)

紫外線感受性試験：高感受性

遺伝子検査：

homozygous c.229C>T (R77X) in CSB gene

最終診断：コケイン症候群 B 群 (型) (CS-B) (= 紫外線高感受性症候群) (UVSS)

## D . 考察

今回の患者で同定された CSB 遺伝子変異は過去に UVSS (UV sensitive syndrome 紫外線高感受性症候群) 患者、UVSS1KO で確認されたものと同様のものである。また今回の症例では 61 歳で神経症状が出現し、臨床所見、画像所見ともに CS に矛盾しないものであった。以上の結果から、本症例は皮膚癌が多発した CSB 群 (CS-Ⅹ 遅発型、型) であり、神経症状、皮膚癌を伴う UVSS でもある。従って、臨床型・遺伝型の観点からは、CS-B と UVSS は同じ範疇に入る疾患であり、加齢という時間軸を考慮すれば、CS も高発癌性疾患であり、UVSS も CS 様の神経症状を合併することが推測された。

## E . 結論

CS-B (CSB 変異+) 患者では臨床的に大きな多様性がある。

UVSS は CS の中の 1 病型である (very mild form of CS)。

小児 CS、UVSS 患者では加齢とともに皮膚がん、神経障害リスクが増す可能性がある。

CS 患者 (特に型) ではサンバーン様症状が弱まる思春期以降も、XP 同様、露光部皮膚癌予防のための厳重な紫外線防御が必要である。

⑤また本症例から UVSS は CS と同じスペクトラムの疾患であることが示唆され、さらに、このような症例ではこれまで UVSS としては成書に記載のなかった神経障害 (CS 様)、皮膚癌の合併に留意するべきである。以上の知見は今後の CS 患者フォローに役立つものである。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

(英文)

- (1) Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spits MA, Stefanini M, Lauge V, Orioli D, Ogi T, Lehmann AR Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *J Med Genet* 55:329-343, 2018
- (2) Nakao A, Tanizaki H, Yu A, Araki A, Yoshioka A, Moriwaki S A case of xeroderma pigmentosum group A with West syndrome. *J Dermatol* 45(2): e334-e336, 2018doi: 10.1111/1346-8138.14487.
- (3) Terada A, Aoshima M, Tanizaki H,

- Nakazawa Y, Ogi T, Tokura Y, Moriwaki S An adolescent case of a xeroderma pigmentosum variant confirmed by the onset of sun exposure-related skin cancer during Crohn's disease treatment. *J Cutan Immunol Allergy* 1:23-26, 2018
- (4) Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki S, Nishigori C, Mabuchi K, Kraemer KH, Nakamura N. Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A. *J Hum Genet* 63(11):1181-1184, 2018  
doi:10.1038/s10038-018-0495-y.
- (邦文)
- (1) 森脇真一 光線過敏症 *Monthly Book Derma* 268:66-74, 2018
- (2) 森脇真一 光老化対策とビタミン D 臨時増刊号「美しく老いるために」*皮膚科の臨床* 60(6):918-919, 2018
- (3) 森脇真一 日常診療における遮光指導 ~ 光線過敏症患者の患者ケアを中心に ~ *日臨皮会誌* 35 : 898-900, 2018.
- (4) 森脇真一 神経学のための皮膚アトラス コケイン症候群 *BRAIN and NERVE* 71(4) 390-393, 2019 医学書院
2. 学会発表
- (国外)
- (1) Moriwaki S Twenty years clinical research on human photosensitive disorders associated with defective DNA repair in Japan. Special lecture, Korean Annual Meeting of Society for Photomedicine June 16, 2018 (Seoul, Korea)
- (2) Moriwaki S Clinical characteristics, genotype – phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan. Keynote lecture. The 5th Eastern Asia Dermatology Congress June 22, 2018 (Kunming, China)
- (3) Moriwaki S Clinical characteristics, genotype – phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan International symposium of XP and other DNA repair disorders March 21, 2019 (Cambridge, UK)
- (国内)
- (1) 森脇真一 日常診療に役立つ診療科横断的「コケイン症候群診療ガイドライン」の策定 「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」関西支部班会議 平成 30 年 2 月 6 日 (大阪)
- (2) 森脇真一 太陽紫外線があなたの皮膚老化を加速する 太陽紫外線防御研究委員会 24 回公開セミナー 「光老化を知ろう – 太陽紫外線による皮膚の老化 –」 平成 30 年 3 月 17 日 (京都)
- (3) 森脇真一 教育講演第 14-3 可視光線の功罪 117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 1 日 (広島)
- (4) 森脇真一 教育講演 34-2 外因性・内因性光線過敏症：診断へのアプローチと患者への対応 第 117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 2 日 (広島)
- (5) 森脇真一 教育講演 47-1 太陽光の皮膚への作用と光老化皮膚の病態 第 117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 3 日 (広島)
- (6) 森脇真一 特別講演 色素性乾皮症研究:50 年の歴史と自ら歩んだ 30 年 第 40 回日本光医学・光生物学会 平成 30 年 7 月 21 日 (仙台)
- (7) 森脇真一 遺伝性皮膚疾患 第 21 回前期家族性腫瘍セミナー 2018 年 8 月 24 日 (西宮)
- (8) 森脇真一 色素性乾皮症研究 50 年の歩み シンポジウム 1 第 69 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成 30 年

10月27日(大阪)

(9) 森脇真一 光皮膚科学 UPDATE : 大阪医  
大光線過敏外来からの話題提供 第  
472 回日本皮膚科学会大阪地方会  
2019年3月9日(大阪)

(10) 森脇真一 遺伝性皮膚疾患 第 21 回  
後期家族性腫瘍セミナー 2019年3月  
15日(東京)

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

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