

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：疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断と全国アンケート調査

研究分担者： 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 准教授

**研究要旨**

EV 疑い症例 2 例の遺伝子診断を行い、1 例において *TMC8* に新規のスプライシング異常変異を同定した。日本皮膚科学会認定専門医主研修施設および研修施設 656 施設を対象にアンケート調査を行い回答を集計したところ、過去 2 年 8 か月間における EV 患者数は 29 名であった。EV が疑われる症例の中には確定診断がなされていないものが多数存在すると思われる、今後も遺伝子診断を行う必要がある。

**A . 研究目的**

疣贅状表皮発育異常症 (epidermodysplasia verruciformis、以下 EV) は全身性に疣贅状の扁平な角化性小局面を多発する、常染色体劣性遺伝性疾患であり、原因遺伝子は *TMC6* および *TMC8* である。EV は非常にまれであり、本邦における患者数は把握されていない。また、EV はヒトパピローマウイルス感染に起因する有棘細胞癌を併発するため、早期に遺伝子診断による正確な診断を行い、慎重に経過観察を行う必要がある。本年度は全国から EV が疑われる症例を収集し、遺伝子診断を行うとともに、患者数把握のために全国アンケート調査を行った。

**B . 研究方法**

1. 遺伝子診断

全国から依頼のあった EV 疑い症例の末梢血白血球からゲノム DNA を抽出し、ダイレクト PCR で *TMC6* あるいは *TMC8* のタンパク質コード領域およびその近傍を増幅し、サンガー法で塩基配列を決定した。スプライシング異常を生じると考えられる変異

を同定した場合は末梢血白血球から全 RNA を抽出し、RT-PCR で当該遺伝子のメッセンジャー RNA の一次構造を決定した。

2. 全国アンケート調査。

日本皮膚科学会認定専門医主研修施設および研修施設あわせて 656 施設を対象に EV 疑い患者の 2016 年 4 月から 2018 年 12 月までの 2 年 8 か月間における受診患者数を問い合わせるアンケート調査を行った (別添資料)。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守するとともに、患者あるいは患者の保護者に研究内容の説明をした上で、書面による同意を得て行われた。遺伝子診断は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

**C . 研究結果**

1. 遺伝子診断

EV 疑い症例 2 例の遺伝子診断の依頼を受け解析を行ったところ、1 例において *TMC8* のイントロン 14 にホモのスプライシング異常変異 c.1824-1G>A を同定した。本

変異はエクソン 15 のスキッピングを生じると予想されたため RT-PCR およびサンガー法で *TMC8* メッセンジャーRNA の一次構造を決定したところ、エクソン 15 が欠失していることを確認した。

## 2. 全国アンケート調査。

日本皮膚科学会認定専門医主研修施設および研修施設あわせて 656 施設を対象にアンケート調査を行ったところ、376 施設より回答があり EV 患者数は 29 名であった。

## D . 考察

EV が臨床的に疑われた 2 例のうち 1 例で *TMC8* の病的変異が同定され、確定診断を得ることができた。本変異はこれまで報告がない新規の変異である。変異が同定されなかった残りの 1 例では *TMC6* あるいは *TMC8* 以外の遺伝子変異による EV の可能性がある。候補遺伝子としては *CIB1*、*RHOH*、*IL7* があげられ、これらの変異の有無を検索する必要がある。また、全国アンケート調査で明らかになった EV 症例数は本邦で EV として論文および学会発表で報告された件数から予想される症例数を上回っていることが分かった。今後はアンケートで回答が得られた症例について、遺伝子診断を含めた詳細な解析が必要と考えられる。

## E . 結論

全国的に遺伝子診断で確定診断が得られた EV 症例は極めて少なく、今後も EV 疑い症例については遺伝子診断による診断確定を行うことが重要と考えられる。

## F . 健康危険情報

なし。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Matsui A, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H.

The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a UROD mutation. *J Dermatol Sci*. 2019 Jan;93(1):65-67.

2. Namiki T, Hashimoto T, Omigawa C, Fujimoto T, Ugajin T, Miura K, Satoh T, Nakano H, Yokozeki H. Case of generalized anhidrosis associated with diffuse reticular hyperpigmentation and syndactyly. *J Dermatol*. 2018 Nov 16. doi: 10.1111/1346-8138.14697. [Epub ahead of print]
3. Motegi SI, Sekiguchi A, Fujiwara C, Yamazaki S, Nakano H, Sawamura D, Ishikawa O. A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome accompanied by colon polyposis and oral papillomatosis. *Eur J Dermatol*. 2018 Oct 1;28(5):720-721.
4. Matsuzaki Y, Minakawa S, Sagara C, Takiyoshi N, Nakano H, Sawamura D. Spontaneous remission of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder with Epstein-Barr virus type II latency. *Eur J Dermatol*. 2018 Oct 1;28(5):693-694.
5. Morimoto N, Shimizu A, Hattori M, Kuriyama Y, Nakano H, Ohnishi K. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa presenting with flagellate scarring lesions. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Mar;44(2): e5-e6.
6. Korekawa A, Akasaka E, Rokunohe D, Fukui T, Kaneko T, Sawamura D, Ishikawa M, Yamamoto T, Nakano H. Nagashima-type palmoplantar keratoderma and malignant melanoma in Japanese patients. *Br J Dermatol*. 2019 Feb;180(2):415-416.
7. Matsuzaki Y, Takahashi M, Minakawa S, Jin K, Nakano H, Sawamura D. Cutaneous collagenous vasculopathy induced by the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor

- axitinib. *Int J Dermatol*. 2018 Dec;57(12): e167-e169.
8. Ohyama A, Nakano H, Imanishi Y, Seto T, Tsuruta D, Fukai K. A novel missense mutation of the STS gene in two siblings with X-linked ichthyosis, complicated by short stature, bone density reduction, epilepsy, and cryptorchidism. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Jan;44(1):78-79.
  9. Jin K, Matsuzaki Y, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D. Pyoderma gangrenosum triggered by switching from adalimumab to secukinumab. *J Dermatol*. 2019 Mar;46(3): e108-e109.
  10. Nakamura E, Majima Y, Hashizume H, Tokura Y, Nakano H. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with a COL7A1 exon 87 c.6898C>T mutation. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Jan;44(1):82-84.
  11. Yaginuma A, Itoh M, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D, Nakagawa H, Asahina A. Novel mutation c.263A>G in the ACVRL1 gene in a Japanese patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *J Dermatol*. 2019 Jan;46(1): e22-e24.
  12. Li M, Higashi N, Nakano H, Saeki H. Incontinentia pigmenti in a Japanese female infant with a novel frame-shift mutation in the IKBKG gene. *J Dermatol*. 2019 Jan;46(1): e26-e28.
  13. Jin K, Matsuzaki Y, Akasaka E, Fukui T, Sagara C, Nakano H, Sawamura D. Irreversible bilateral cyanosis of the hands caused by hypothernar hammer syndrome with systemic sclerosis. *Eur J Dermatol*. 2018 Aug 1;28(4):525-526.
  14. Komori T, Dainichi T, Otsuka A, Nakano H, Sawamura D, Ishida-Yamamoto A, Kabashima K. Mild dystrophic epidermolysis bullosa associated with homozygous gene mutation c.6216+5G>T in type VII collagen ultrastructurally suggestive of the decreased number of anchoring fibrils. *J Dermatol*. 2018 Nov;45(11): e305-e306.
  15. Hattori M, Ishikawa O, Oikawa D, Amano H, Yasuda M, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Terawaki SI, Wakamatsu K, Tokunaga F, Shimizu A. In-frame Val216-Ser217 deletion of KIT in mild piebaldism causes aberrant secretion and SCF response. *J Dermatol Sci*. 2018 Jul;91(1):35-42.
  16. Komori T, Dainichi T, Masuno Y, Otsuka A, Nakano H, Sawamura D, Ishida-Yamamoto A, Kabashima K. p. Glu477Lys mutation in keratin 5 is not necessarily mortal in generalized severe epidermolysis bullosa simplex. *J Dermatol*. 2018 Aug;45(8): e209-e210.
  17. Korekawa A, Kaneko T, Nakano H, Sawamura D. Pyogenic granuloma-like Kaposi's sarcoma on the first toe. *J Dermatol*. 2018 Jul;45(7): e177-e178.
  18. Hattori M, Shimizu A, Nakano H, Ishikawa O. Mild phenotype of junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia due to a novel mutation of the ITGB4 gene. *J Dermatol*. 2018 Jul;45(7): e203-e204.
  19. Kuriyama Y, Hattori M, Mitsui T, Nakano H, Oikawa D, Tokunaga F, Ishikawa O, Shimizu A. Generalized verrucosis caused by various human papillomaviruses in a patient with GATA2 deficiency. *J Dermatol*. 2018 May;45(5): e108-e109.
  20. Nishikawa Y, Matsuzaki Y, Kimura K, Rokunohe A, Nakano H, Sawamura D. Modulation of Stimulator of Interferon Genes (STING) Expression by

- Interferon- in Human Keratinocytes. Biochem Genet. 2018 Apr;56(1-2):93-102.
21. 川村 美保, 高橋 智子, 水谷 陽子, 中野 創, 清島 真理子. Wet wrap 法が有効であった Hailey-Hailey 病の 1 例. 臨床皮膚科 73 巻 1 号 Page23-27(2019.01)
  22. 赤坂 英二郎, 馬場 由香, 中野 創, 澤村 大輔. 天性爪甲硬厚症 ケラチン 6a 遺伝子変異による孤発例. 皮膚病診療 41 巻 1 号 Page53-56(2019.01)
  23. 丸田 志野, 宮下 梓, 中野 創, 尹 浩信. 骨髄性プロトポルフィリン症の家族例. 皮膚病診療 41 巻 1 号 Page17-20(2019.01)
  24. 福井 智久, 金子 高英, 六戸 大樹, 中野 創, 澤村 大輔. さまざまな組織像を呈し悪性化の徴候がみられたらせん腺腫の 1 例. 臨床皮膚科 72 巻 11 号 Page869-874(2018.10)
  25. 浦野 聖子, 宇佐神 治子, 中野 創, 戸倉 新樹. 遺伝子解析により診断した多様性ポルフィリン症の 1 例. 皮膚科の臨床 60 巻 9 号 Page1345-1348(2018.08)
  26. 神崎 美玲, 赤坂 英二郎, 中野 創, 澤村 大輔. 遺伝子検査により家族内発症を確認できた Hailey-Hailey 病の 1 家系. 皮膚科の臨床 60 巻 8 号 Page1254-1258(2018.07)
  27. 中村 華子, 辻 香織, 石井 賢太郎, 足立 真, 中野 創, 澤村 大輔. ATP2C1 遺伝子に変異を同定した Hailey-Hailey 病. 皮膚病診療 40 巻 5 号 Page485-488(2018.05)
  28. 中野 創. 【これが皮膚科診療スペシャリストの目線! 診断・検査マニュアル- 不変の知識と最新の情報-】 遺伝性皮膚疾患. Derma. 268 号 Page295-302(2018.04)
  29. 中野 創. ポルフィリン症. 内科医のための皮膚疾患アトラス. 藤本 学編. 診断と治療 107 巻増刊号 Page67(2019.3)
  30. 中野 創. 眼瞼黄色腫. ジェネラリスト必携 この皮膚疾患のこの発疹 宮地良樹, 安部 正敏編. 医学書院 Page121(2019.3)
  31. 中野 創. 亜鉛欠乏症. ジェネラリスト必携 この皮膚疾患のこの発疹 宮地良樹, 安部 正敏編. 医学書院 Page122(2019.3)
  32. 中野 創. ポルフィリン症. 皮膚疾患最新の治療. 古川 福実・佐伯 秀久編. 南江堂. Page154(2019.1)
  33. 中野 創. 2. その他の代謝異常症. 皮膚科外来グリーンノート. 宮地 良樹編. 中外医薬社. Page224-232(2018.8)
2. 学会発表
    1. 中野 創. 教育講演 34 光線過敏症を基礎から学ぼう! 遺伝性皮膚ポルフィリン症の診断スキル. 第 117 回日本皮膚科学会総会 2018 年 6 月 2 日(土) 広島市.
    2. 中野 創. 皮膚ポルフィリン症: 未来への展望. 第 69 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2018 年 10 月 27 日(土) 大阪国際会議場 大阪市.
- ## 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