

## 色素性乾皮症の遺伝型・表現型関連に関する研究 —稀な病型；XPE群の経験—

研究分担者 森脇 真一（大阪医科大学皮膚科）

### 研究要旨

研究分担者は1998年10月に色素性乾皮症（XP）の診断システムを構築して以来、2019年8月の時点までで156例の新規本邦XP患者を確定診断した。その内訳はXP-A；72例（50%）、XP-B；なし、XP-C；4例、XP-D；19例、XP-E；1例、XP-F；7例、XP-V；35例（25%）である。今回、顔面に皮膚がんが多発し、患者細胞のDNA修復能（プラスミド宿主細胞回復能）に低下がみられず、紫外線感受性（コロニー形成能）がカフェイン添加で増強したため当初XP-Vを疑ったが、最終的に本邦で極めて稀なXP病型であるXP-Eであることが判明した症例（57歳、男性、XP77HM）を経験した。XP-E患者としては本邦で6例目（XP70T0、XP80T0、XP81T0、XP82T0、XP26K0、XP77HM）である。本邦XP-E報告例ではこれまで最初はXP-Eと診断されながら最終的にXP-F（XP89T0）、XP-V（XP43T0）、UVSSA（XP24K0）であることが明らかになった患者も散見される。XP-Eの診断には臨床像や細胞学的検査のみでは困難で遺伝子解析が唯一の同定方法である。

### A. 研究目的

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum；XP）は紫外線性DNA損傷の先天的な修復欠損で発症し、重篤な光線過敏症状、露光部皮膚がんのハイリスクに加え、特に本邦では過半数の症例（XPA群）（XP-A）で脳・神経症状を合併する。従って本邦では重症患者が過半数を占めるため、できるだけ早期（低年齢）での確定診断が患者予後、患者家族のQOL向上の観点からも必要である。遺伝学的に異なる8つの群があり、本邦ではXP-Aが50%、次いでXPバリエーション型（XP-V）が25%と高頻度である。本邦ではこれまでXP-Bの報告例はなく、XP群の中ではXP-Vと臨床像が類似する皮膚型XPであるXP-Eが最も稀な病型である。今回、研究分担者はXP-Eの新規症例を経験したため、XP-Eの確定診断法に関して再考した。

### B. 研究方法

研究分担者は本年度を含む最近の約20年間、XP、XP類縁疾患の診断センターを維持し、全国から紹介されてきた500例以上のXP疑い患者を細胞生物学的、分子遺伝学的手法を駆使して解析し、これまで156例のXP患者（全例日本人症例）を新規に確定診断した。その内訳はXPA群（72例（50%））、XP-V（35例（25%））、XPD群（XP-D）患者19例、XP-B；なし、XP-C；4例、XP-E；1例、XP-F；7例である。

今回、露光部皮膚がんを多発する57歳、男性

のXP症例（細胞名：XP77HM）を経験した。

患者は初診1年前から顔面に2個の悪性黒色腫、1個の基底細胞癌が出現した。サンバーンの既往なし。雀卵斑様の色素斑が徐々に増強してきていた。MEDは正常であった。神経学的に異常は認めなかった。

（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とで本研究を推進した。

### C. 研究結果

患者皮膚より樹立した初代培養線維芽細胞（XP77HM）を用いて各種検査を実施した。

- ① DNA修復能（UDS）：正常
- ② 紫外線感受性試験：正常（カフェイン添加で感受性がわずかに上昇）
- ③ 遺伝子検査：ex7:c.G1023+1T homozygous mutation (novel splicing mutation) in

XPE gene、XPV遺伝子に変異なし

#### D. 考察

XP-E は XP 頻度が比較的高い本邦を含め世界的に非常に稀な皮膚型の XP 病型である。今回、本邦 4 例目の新規 XP-E 症例 (57 歳、男性、皮膚型 XP) を見出した。皮膚症状のみの臨床所見、MED 正常、UDS 正常、紫外線感受性がカフェイン添加で増強したため当初 XP-V を疑った。しかし XP-V 遺伝子変異は確認されず、XPE の ex7:c. G1023+1T homozygous mutation の新規変異が同定された。本症例は XP-E としては本邦 6 例目 (XP70T0、XP80T0、XP81T0、XP82T0、XP26K0、XP77HM) である。これまで最初は XP-E と診断されながら最終的に XP-F (XP89T0)、XP-V (XP43T0)、UVSSA (XP24K0) であることが明らかになった症例も散見されるため、XP-E の診断は慎重に行うべきであると思われる。

#### E. 結論

1. XP-E は本邦では稀な皮膚型の XP 群である。
2. XPE 細胞では NER 低下が少なく、宿主細胞回復能を指標にした DNA 修復試験に異常はなく、従って相補性試験での NER の変化の検出は困難である。
3. XP-V との鑑別、あるいは類縁疾患である紫外線高感受性症候群 UVSS との鑑別は臨床所見、細胞学的検査のみでは困難である。
4. XP-E の診断には皮膚所見や細胞学的検査のみでは困難で遺伝子解析が唯一の同定方法である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・森脇真一 光線過敏症 今日の治療指針 2019 年版—私はこう治療している pp1260-1261, 2019 福井次矢、高木誠、小室一成総編集 (医学書院)
- ・森脇真一 サンバーン こどもの皮膚のみかた p177-179, 2019 (宮地良樹、大嶋勇成編) (診断と治療社)
- ・森脇真一 色素性乾皮症 こどもの皮膚のみかた p340-342, 2019 (宮地良樹、大嶋勇成編) (診断と治療社)
- ・森脇真一 光線過敏症 今日の処方 p646-648 2019.3 改訂第 6 版 (浦部晶夫、島田和幸、川合真一編) (南江堂)
- ・森脇真一 光線過敏症患者に対するスキンケア (遮光指導) エビデンスに基づくスキンケア p55-61, 2019 宮地良樹・安部正敏編集 (中山書店)
- ・Moriwaki S Prenatal diagnosis of xeroderma

pigmentosum group A, pp77-85 DNA repair disorders --clinical and molecular aspects- (ed. Nishigori C, Sugasawa K.), Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019.

- ・Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, Kondo Y and Moriwaki S. Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma. Medical Molecular Morphology 52 : 99-105, 2019

- ・Oneda Y, Moriwaki S Ultraviolet recall reaction following ultraviolet A exposure - the first reported case J Dermatol 42(12):e483-e484, 2019

- ・森脇真一 色素性乾皮症研究 50 年の歩み マルホ皮膚科セミナー(ラジオ NIKKEI) 262:28-32, 2019

##### 2. 学会発表

- ・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)

- ・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)

- ・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)

- ・森脇真一 光老化はどこまで防げるか? - これからの遮光指導を考える - 新時代の幕開け! サンスクリーンの活かし方 モーニングセミナー7 第 118 回日本皮膚科学会総会 2019 年 6 月 8 日 (名古屋)

- ・森脇真一 登山者に必要な紫外線の知識 第 1 回関西サマーセミナー (旧登山医学セミナー) 2019 年 7 月 7 日 (大阪)

- ・森脇真一 色素性乾皮症研究 50 年の歩み マルホ皮膚科セミナー ラジオ NIKKEI 2019 年 7 月 8 日

- ・森脇真一 光線過敏症患者への遮光指導 教育講演 I 第 37 回日本美容皮膚科学会 2019 年 7 月 27 日 (熊本)

- ・森脇真一 光老化対策: いま新たな時代を迎え再考する イブニングセミナー 第 37 回日本美容皮膚科学会 2019 年 7 月 27 日 (熊本)

#### 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