

研究項目：疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断および全国一次疫学調査

研究代表者：橋本 隆 大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学 特任教授
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

疣贅状表皮発育異常症（EV）の確定診断を行うために、全国から7症例を集めて遺伝子診断を行い、うち2例にTMC8の変異を同定した。TMC6/8以外の原因候補遺伝子RHOH、CORO1A、IL-7、STK4、DOCK8についても診断未確定EV症例を対象に変異解析を行ったが、いずれの遺伝子にも変異は同定されなかった。全国一次疫学調査を行ったところ、過去3年間に29例のEV症例が存在することが判明した。EVは極めてまれな遺伝性疾患であり、確定診断と詳細な診療情報の獲得のために、遺伝子診断と二次疫学調査が必要である。

A．研究目的

疣贅状表皮発育異常症（EV）は全身性にヒト乳頭腫ウイルス性疣贅を多発する常染色体劣性遺伝性疾患であり、症例の一部が有棘細胞癌を合併し予後不良となるために、正確な診断が必要とされる。しかし、これまで報告されたEVの症例数は非常に少なく、原因遺伝子TMC6あるいはTMC8に変異が同定され、確定診断された症例はごくまれである。本邦では全国的疫学調査はこれまでなされておらず、EVの診療実態は不明である。これらの問題を解決するために、EVの遺伝子診断法を確立するとともに、全国疫学調査を行った。

B．研究方法

遺伝子診断：弘前大学皮膚科ホームページを通じて、EV症例の遺伝子診断を行っていることを告知した。多発性扁平疣贅の症例で変異報告があるTMC6/8以外の候補遺伝子RHOH、CORO1A、IL-7、STK4、DOCK8についてダイレクトシーケンシング法を用いた遺伝子診断法を確立し、該当症例に適用した。

全国一次疫学調査：国内656の皮膚科専門医研修施設を対象にEV症例の診療実績に関する疫学調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子診断は弘前大学医学部倫理

委員会の承認を得て行われた（承認番号：2016-288）。遺伝子診断の被験者には検査の説明がなされ、書面による同意を得た。本研究はヘルシンキ宣言ならびに我が国のゲノム倫理指針に則り行われた。

C．研究結果

遺伝子診断：研究期間中、EV症例の新規遺伝子診断例は7件であり、うち2例にTMC8の変異を同定した。過去にTMC6/8に変異が認められなかったEV疑い症例5例において、他の原因遺伝子として候補に挙げられるRHOH、CORO1A、IL-7、STK4、DOCK8について遺伝子診断法を確立し、変異の有無を検索したが、5症例のいずれにも変異は同定されなかった。国内656の皮膚科専門医研修施設を対象にEV症例の診療実績に関する一次アンケートを行ったところ、376施設（回収率57%）から回答があり、2018年3月末までの過去3年間に29例のEV症例が存在することが明らかになった。

D．考察

研究期間中に遺伝子診断によるEVの確定診断を得た症例は2例であったが、医学中央雑誌のデータベースにおいても過去3年間のEV症例の報告はなく、本疾患の稀少性を示していると思われる。EVが疑われても既知の原因遺伝子、あるいは候補遺伝子に変異が

見つからない症例は、ほかの未知の遺伝子の変異が原因であると推測される。全国疫学調査の結果、過去3年で29例のEV症例が本邦に存在するが、他の常染色体劣性遺伝子疾患と比較してもまれな症例であるといえ、EVと診断がなされていない症例が数多く存在する可能性が考えられる。

E . 結論

国内のEV確定診断症例は非常に少なく、今後も引き続き症例の収集と遺伝子診断による確定診断が必要であり、詳細な診療情報を得るために、二次疫学調査が必要である。稀少疾患のため認知度が低く、診療ガイドラインの策定が求められる。

F . 研究発表

1. 論文発表

【書籍】

1. 中野創. 宮地良樹編. 2. その他の代謝異常症. 皮膚科外来グリーンノート、中外医薬社、東京. 2018.8: 224-232.
2. 中野創. 古川福実,佐伯秀久編. ポルフィリン症. 皮膚疾患最新の治療、南江堂、東京. 2019.1: 154.
3. 中野創. 宮地良樹,安部正敏編. 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、医学書院、東京. 2019.3: 121.
4. 中野創. 宮地良樹,安部正敏編. 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、医学書院、東京. 2019.3: 122.

【雑誌】

(英文)

1. Hattori M, Shimizu A, Oikawa D, Kamei K, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Tokunaga F, Ishikawa O. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2017; 177(4): e92-e93.
2. Fujimori N, Komatsu M, Tanaka N, Iwaya M, Nakano H, Sugiura A, Yamazaki T, Shibata S, Iwaya Y, Muraki T, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S,

Umemura T, Matsumoto A, Tanaka E.

Cimetidine/lactulose therapy ameliorates erythropoietic protoporphyria-related liver injury. *Clin J Gastroenterol*. 2017; 10(5): 452-458.

3. Akasaka E, Nakano H, Fukui T, Korekawa A, Aizu T, Sawamura D. The first case of multiple pilomatricomas caused by somatic mutations of CTNNB1 without any associated disorder. *J Dermatol Sci*. 2017; 88(2): 259-260.
4. Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, Nakano H, Aiba S. Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. *J Dermatol*. 2017; 44(6): 651-655.
5. Araki Y, Abe Y, Takeda Y, Nakano H, Sawamura D, Yamashita H, Suzuki T. Incontinentia pigmenti with retinal vascular anomaly and deletion of exons 4-10 in NEMO. *J Dermatol*. 2017; 44(8): 976-977.
6. Fujii A, Matsuyama K, Mizutani Y, Kanoh H, Nakano H, Seishima M. Multiple familial trichoepithelioma with a novel mutation of the CYLD gene. *J Dermatol*. 2017; 44(9): e228-e229.
7. Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, Nakano H, Taketani S, Matsui T, Katayama Y, Nishigori C. Late-onset Erythropoietic Protoporphyria Associated with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine. *Acta Derm Venereol*. 2018; 98(2): 275-277.
8. Li M, Higashi N, Nakano H, Saeki H. An ATP2A2 Missense Mutation in a Japanese Family with Darier Disease: A Case Report and Review of the Japanese Darier Disease Patients with ATP2A2 Mutations. *J Nippon Med Sch*. 2017; 84(5): 246-250.
9. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I. Novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts. *J Dermatol*. 2018; 45(3): 372-373.
10. Nishikawa Y, Matsuzaki Y, Kimura K, Rokunohe A, Nakano H, Sawamura D. Modulation of Stimulator

- of Interferon Genes (STING) Expression by Interferon- γ in Human Keratinocytes. *Biochem Genet.* 2018 Apr;56(1-2):93-102.
11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Jin K, Matsuzaki Y, Akasaka E, Fukui T, Sagara C, Nakano H, Sawamura D. Irreversible bilateral cyanosis of the hands caused by hypothenar hammer syndrome with systemic sclerosis. *Eur J Dermatol.* 2018 Aug 1; 28(4): 525-526.
 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. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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. 2019; 46(5): e154-e155.
- られたらせん腺腫の 1 例. 臨床皮膚科. 2018.10; 72 巻 11 号: 869-874.
6. 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. 2019.01; 73 巻 1 号: 23-27.
 7. 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. 2019.01; 41 巻 1 号: 53-56.
 8. 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. 2019.01; 41 巻 1 号: 17-20.
 9. 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. 2019.3; 107 巻増刊号: 67.
 10. 中野創, 玉井克人. 皮膚科領域における遺伝子診断の現状と今後のあり方 同じ遺伝子変異が複数同定されても、臨床的に有意義なデータになりうる(Q&A). 日本医事新報. 2019.10; 4981号: 59-60.

(和文)

1. 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. 2018.04; 268 号: 295-302.
2. 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. 2018.05; 40 巻 5 号: 485-488.
3. 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. 2018.07; 60 巻 8 号: 1254-1258.
4. 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. 2018.08; 60 巻 9 号: 1345-1348.
5. 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

2. 学会発表

1. 中野創. 遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断. 函館皮膚科医会. 2018 年 1 月 17 日 函館市.
2. 中野創. 遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断. 群馬皮膚科地方会. 2018 年 3 月 15 日 前橋市.
3. 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.
4. 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.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。