

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究  
穿孔性皮膚症（反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症）・  
スタージ・ウェーバー症候群の疾患研究と生物統計学研究

研究分担者 川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 役職 教授

研究要旨

穿孔性皮膚症（反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患）の完成した診断基準・重症度分類を使用し、その機序解明をすすめている。反応性穿孔性膠原症の特徴である掻痒に注目し、内因性オピオイドの関与を検討した。 $\mu$ オピオイド受容体が、皮膚生検標本の表皮上中層全体に過発現、Dynorphinがカップ状表皮陥凹周囲の真皮上層に過発現した。 $\kappa$ オピオイド受容体、 $\beta$ Endorphinに異常所見はなかった。スタージ・ウェーバー症候群は、患者の遺伝子解析を行い、病因を解明している。橋本班での各研究における統計を担当し、確立に貢献する。

A. 研究目的

穿孔性皮膚症は、変性した皮膚成分が表皮を經由して外部に排泄される（経表皮性排泄という）を主徴とする疾患群を指す。キルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患はそれぞれ特徴が異なる疾患であるが、経表皮性排泄を呈することでの共通項があることから、最近、穿孔性皮膚症として統括されることも多い。この疾患群は、慢性腎疾患、糖尿病、透析患者、感染症、分子標的薬などの薬剤など、誘発する要因が共通している。さらに浮腫、丘疹、掻破といった皮疹、ひどい掻痒などが患者のQOLを著しく低下させている。そこで機序を解明して臨床に役立てたい。すでに皮膚科専門医からなる診療ガイドライン班（穿孔性皮膚症班と命名）が結成され、診断基準と重症度分類を発表した。

母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群を対象とした新規診断基準・重症度分類を完成させた後、「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）の参加し、検証をすすめる。

B. 研究方法

穿孔性皮膚症の診断基準に準じた症例を集積し、穿孔性皮膚症の重症度分類に準じた中等症から重症の疾患を集積して検討する。特に後天性反応性穿孔性膠原線維症が実臨床で

は多く遭遇するので注目した。後天性反応性穿孔性膠原線維症は、掻痒を伴うことが特徴的である。一方、中枢性の掻痒は、内因性オピオイドの関与が指摘されている。確定診断のために施術した皮膚生検標本を使用し、掻痒と関連深い内因性オピオイドである、 $\mu$ オピオイド受容体、Dynorphin、 $\kappa$ オピオイド受容体、 $\beta$ Endorphinの免疫組織化学染色を施行した。

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、病因を解明した。GNAQ遺伝子異常を含んだ遺伝子異常検討の解析をすすめる。

上記の疾患に加えて、橋本班での各研究における統計を担当し、確立に貢献する。

（倫理面への配慮）

本臨床研究に関するプロトコルを作成し、東北医科薬科大学医学部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。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

後天性反応性穿孔性膠原線維症の組織データは下記である。 $\mu$ オピオイド受容体は皮膚生検標本の表皮上中層全体に過発現、Dynorphinはカップ状表皮陥凹周囲の真皮上

層に過発現していた。 $\kappa$ オピオイド受容体、 $\beta$ Endorphin に異常所見はなかった。 $\mu$ 受容体は掻痒を誘発するので表皮での過発現は、本疾患の特徴である掻痒と関連性が高いことが推測される。一方、Dynorphin は $\kappa$ 受容体のリガンドであるが、真皮膠原線維や線維芽細胞と関連して、“穿孔”の機序に関連しているかもしれない。

多施設共同臨床研究として Sturge-Weber 症候群を疑う臨床所見を呈する成人症例での遺伝子解析と検証を進めている。とくに Sturge-Weber 症候群の原因遺伝子として同定された GNAQ が対象である。しかし対象患者の確保が困難となっている。

#### D. 考察

穿孔性皮膚症の特に反応性穿孔性膠原症は、掻痒が特徴であるが、その機序に内因性オピオイドが関与するデータとなった。今後は、ケラチノサイトに $\mu$ オピオイド受容体を直接、導入した細胞株を作成し、検証をすすめる。

スタージ・ウェーバー症候群における GNAQ 遺伝子変異の検証から、疾患概念の再編がすすむかもしれない。

#### E. 結論

キルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患および包括した穿孔性皮膚症は、稀な疾患として対応され、十分な考察が行われてこなかった。しかし、実臨床ではしばしば遭遇し、治療に難渋する皮疹や掻痒などが、患者のQOLを著しく低下させている。本穿孔性皮膚症班の検討によって、機序解明、必要な検査、効果的なエビデンスに基づいた治療へと繋がる。

スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討、特にすでに獲得された標本の GNAQ 遺伝子変異を検証し、疾患解明へのアプローチとする。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Ikeda T, Iwama E, Yokoyama K, Takahashi K, Kawakami T. External dental

fistula due to face mask used in non-invasive positive pressure ventilation. J Cutan Immunol Allergy 2020; 3: 122-123.

- Hasegawa M, Inoue Y, Kaneko S, Kanoh H, Shintani Y, Tsujita J, Fujita H, Motegi S, Pavoux AL, Asai J, Asano Y, Abe M, Amano M, Ikegami R, Ishii T, Isei T, Isogai Z, Ito T, Irisawa R, Iwata Y, Otsuka M, Omoto Y, Kato H, Kadono T, Kawakami T, et al. Wound, pressure ulcer and burn guidelines-1: Guidelines for wounds in general, second edition. J Dermatol 2020; 47(8): 807-833.

- Kawakami T, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Mitoma C, Yoneda K, Suga Y. Clinical practice guide for the treatment of perforating dermatosis. J Dermatol. 2020; 47(12): 1374-1382.

##### 2. 学会発表

- 川上民裕. 穿孔性皮膚症における掻痒・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の最近の話題 第27回東海皮膚アレルギー研究会 名古屋・WEB開催 2021年2月23日(口演)

- 川上民裕, 山本仁, 菅野秀宣, 瀬戸俊之, 内山由理, 松本直通. Sturge-Weber 症候群と診断されていたあるいは疑われていた成人症例における GNAQ 遺伝子の検討 日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会第394回例会 仙台・Web開催 2021年3月20日(口演)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- 特許取得  
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
  - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
  - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。