

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
令和2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：皮膚家族性腫瘍症候群

研究分担者：

氏名 鶴田大輔 所属 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 役職 教授

研究協力者：

氏名 久保宣明 所属 徳島大学大学院医歯薬学研究部皮膚科学分野 役職 教授

氏名 立石千晴 所属 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 役職 准教授

研究要旨

母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 症候群）は典型例では Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。臨床的には、皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポーシスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきたが、両疾患の病態解明の進展を鑑み、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。これまで、Gorlin 病および Cowden 病の診断基準案および重症度分類の試案を作成した。本疾患について全国調査をおこない、結果を集計した。これらをもとにレジストリーを作成するために EDC を構築し、診断基準案および重症度分類について統計学的に検討することをめざしている。

A. 研究目的

母斑性基底細胞癌症候群 (Gorlin 症候群) は典型例では常染色体優性遺伝で Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポーシスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつ

か報告されてきたが、両疾患の病態解明の進展を鑑み、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。これまで、Gorlin 病および Cowden 病の診断基準案および重症度分類の試案を作成した。しかしながら、より包括的な診断基準と重症度分類を作成するために、本疾患のレジストリーを構築し診断基準及び重症度分類を統計学的に検討することを目的とする。

B. 研究方法

両疾患の過去の診断基準を含む文献、最

近の両疾患の病態生理学的および遺伝学的研究の動向を調べ、科学的に妥当な診断基準を作成した。また、両疾患の報告を考慮した重症度分類案を作成し、全国調査をおこなった。今年度は、これらの調査結果をもとに本疾患のレジストリーを作成するためにEDCを構築し、さらなる情報を収集できるように倫理審査をすすめている。

Gorlin 症候群の診断基準

A 症状 (大項目)

1. 基底細胞癌
2. 手掌・足底の皮膚小陥凹
3. 大脳鎌石灰化
4. 肋骨奇形 (二分肋骨、癒合肋骨、扁平肋骨)
5. 角化嚢胞性歯原性腫瘍
6. 1 親等内の家族歴

B 症状 (小項目)

1. 大頭症
2. 先天奇形 (粗野顔貌、口蓋裂あるいは口唇裂、前額突出、中等度から重度の眼間乖離)
3. その他の骨奇形: スプレングル変形、胸郭変形、著明な合指症
4. 放射線学的異常: トルコ鞍の骨性架橋、椎骨奇形 (片椎体、癒合/延長椎体)、手足のモデリング変形、手足の火焰様透過像
5. 卵巣線維腫
6. 髄芽腫

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

基底細胞癌 (孤発性)、髄膜腫 (孤発性)、角化嚢胞性歯原性腫瘍 (孤発性)

D 遺伝学的検査

1. *PTCH1*、*PTCH2*、*SMO* や *SUFU* 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない (ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

Gorlin 症候群 重症度分類案

基底細胞癌	<input type="checkbox"/> 6以上 (4点)	<input type="checkbox"/> 1-5個 (2点)	<input type="checkbox"/> 0個 (0点)
掌蹠小陥凹	<input type="checkbox"/> 20以上 (2点)	<input type="checkbox"/> 10-19個 (1点)	<input type="checkbox"/> 0-9個 (0点)
髓芽腫	<input type="checkbox"/> あり (4点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
顎角化嚢胞	<input type="checkbox"/> あり (2点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
大脳鎌石灰化	<input type="checkbox"/> あり (2点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
肋骨異常	<input type="checkbox"/> あり (2点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
卵巣線維腫	<input type="checkbox"/> あり (2点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
心臓線維腫	<input type="checkbox"/> あり (2点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
巨頭症	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
口唇口蓋裂	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
前頭隆起	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
粗野な顔貌	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
両眼隔離	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
スプレングル変形	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
鳩胸	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
合指趾症	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
レントゲン 上トルコ鞍 ブリッジ グ	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
レントゲン 上脊柱異常	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
レントゲン 上掌蹠形成 異常・透過 像	<input type="checkbox"/> あり (1点)	<input type="checkbox"/> なし (0点)	
合計点数	() 点		
重症度	<input type="checkbox"/> 軽症 (3点以下)	<input type="checkbox"/> 中等症(4-7点)	<input type="checkbox"/> 重症 (8点以上)

Cowden 症候群の診断基準

疾患特異的項目 (皮膚粘膜病変)

{臨床的診断基準}

1 顔面の外毛根鞘腫

- 2 肢端角化症
- 3 乳頭腫病変
- 4 粘膜病変

大項目

- 1 乳癌
- 2 甲状腺癌（非髄様癌。特に濾胞腺癌）
- 3 巨頭症
- 4 子宮内膜癌
- 5 Lhermitte-Duclos 病（LDD）（小脳異形成性神経節細胞腫を特徴とする。）

小項目

- 1 良性甲状腺病変（甲状腺腺腫、多結節性甲状腺腫）
- 2 精神遅滞
- 3 消化管過誤腫性ポリープ
- 4 脂肪腫
- 5 乳房線維嚢胞性疾患
- 6 線維腫
- 7 泌尿生殖器系腫瘍あるいは泌尿生殖器系奇形

☆ 診断基準のうち疾患特異的項目を持つ患者では、①6個以上の顔面の丘疹で、3個以上は病理組織学的に外毛根鞘腫と確認されているか、②病理組織学的に外毛根鞘腫と確認された顔面の丘疹かつ口腔粘膜乳頭腫症の合併か、③口腔粘膜乳頭腫症と肢端の角化症の合併あるいは、④6個以上の掌蹠の角化症がある場合に診断される。

☆ 疾患特異的項目をもたない場合には、①大項目を2つ以上有し、なおかつそのうち1つは巨頭症か Lhermitte-Duclos 病である、あるいは②大項目を1つおよび小項目を3つ以上有する場合、③小項目を4つ以上有する場合に診断される。

☆ 家族内に1人が上記の、Cowden 症候群の診断基準を満たす場合、他の親族も下記のいずれかを満たせば Cowden 症候群と診断できる。①疾患特異的項目の一つ、②大項目の一つ以上、③小項目二つ以上、④Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群（巨頭症、消化管ポリポージス、脂肪腫、陰茎亀頭の色素斑を特徴とする）の病歴

☆ 遺伝学的に *PTEN* 遺伝子異常を認めた場合、Cowden 症候群として診断可能とする。

Cowden 症候群重症度分類案

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし。ただし、第二次全国調査にあたっての大阪市立大学倫理委員会承認は得ている(課題番号 3489; 皮膚家族性腫瘍症候群【母斑性基底細胞癌症候群(Gorlin 病) と Cowden 病】の疫学調査)。

C. 研究結果

第二次全国調査結果をもとに EDC 構築を行った。さらに、多くの症例についての情報をえるために倫理審査をすすめている。

D. 考察

Gorlin 症候群、Cowden 症候群についての診断基準、重症度分類の有用性を検討するためには、より多くの情報を用いることが必要である。小児慢性特定疾病データベースの利用をめざしている。

E. 結論

Gorlin 症候群、Cowden 症候群の診断基準および重症度分類案の有用性を統計学的に検討するために、EDC 構築をすすめた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

英語論文

1. Daisuke Oikawa, Yusuke Sato, Fumiaki Ohtake, Keidai Komakura, Kazuki Hanada, Koji Sugawara, Seigo Terawaki, Yukari Mizukami, Hoang T. Phuong, Kiyosei Iio, Shingo Obika, Masaya Fukushi, Takashi Irie, Daisuke Tsuruta, Shinji Sakamoto, Keiji Tanaka, Yasushi Saeki, Shuya Fukai, Fuminori Tokunaga. Molecular bases

for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune response. *Communications Biology* 2020 3(1):163

2. Akira Utsunomiya, Takenao Chino, Natsuko Utsunomiya, Vu Huy Luong, Atsushi Tokuriki, Tatsuro Naganuma, Makoto Arita, Kiyoshi Higashi, Koichi Saito, Noriyuki Suzuki, Ayako Ohara, Manabu Sugai, Koji Sugawara, Daisuke Tsuruta, Noritaka Oyama, Minoru Hasegawa. Homeostatic Function of Dermokine in the Skin Barrier and Inflammation. *Journal of Investigative Dermatology* 2020 140(4):838-849

3. Reina Omura, Junko Sowa-Osako, Chiharu Tateishi, Ayaka Okazaki, Kazuyoshi Fukai, Tsuyoshi Kawakami, Maiko Tahara, Daisuke Tsuruta. Allergic Contact Dermatitis to Abietic Acid Derivatives in an Over-The-Counter Hydrocolloid Dressing. *Contact Dermatitis* 2020 82(5):309-310

4. Akimichi Morita, Chiharu Tateishi, Shinnosuke Muramatsu, Ryouji Kubo, Eri Yonezawa, Hiroshi Kato, Emi Nishida, Daisuke Tsuruta. Efficacy and Safety of Bexarotene Combined With Photo(chemo)therapy for Cutaneous T-cell Lymphoma. *The Journal of dermatology* 2020 47(5):443-451

5. Reimi Okubo, Shunjiro Hayashi, Tomoko Kaminaga, Masami Koike, Yoichiro Hamasaki, Norito Ishii, Daisuke Hayashi, Chiharu Tateishi, Daisuke Tsuruta, Takashi Hashimoto, Ken Igawa. A case of bullous systemic lupus erythematosus presenting both IgG and IgA autoantibodies for collagen VII. *International Journal of Dermatology* 2020 59(7):e260-e262

6. Hiraku Kokubu, Junko Nishikawa, Takeshi Kato, Ken-Ichi Mukaisho, Daisuke Hayashi, Chiharu Tateishi,

Daisuke Tsuruta, Takashi Hashimoto, Toshihiro Tanaka, Noriki Fujimoto. Paraneoplastic Pemphigus Mimicking Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Follicular Lymphoma: Possible Pathological Role of CD8 T Cells. *Acta Dermato-Venereol* 2020 100(14):adv00204

7. Naoki Oiso, Lingli Yang, Daisuke Tsuruta, Ichiko Katayama, Akira Kawada. Nevus depigmentosus following the Blaschko lines with the robustly activated mTOR pathway. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020 34(8):e410-e412

8. Hideya Ando, Satoshi Yoshimoto, Moemi Yoshida, Nene Shimoda, Ryosuke Tadokoro, Haruka Kohda, Mami Ishikawa, Takahito Nishikata, Bunpei Katayama, Toshiyuki Ozawa, Daisuke Tsuruta, Ken-Ichi Mizutani, Masayuki Yagi, Masamitsu Ichihashi. Dermal Fibroblasts Internalize Phosphatidylserine-Exposed Secretory Melanosome Clusters and Apoptotic Melanocytes. *International Journal Of Molecular Sciences* 2020 21(16):E5789

9. Shigeto Yanagihara, Hidenori Okazaki, Koji Sugawara, Toshiyuki Ozawa, Koji Sayama, Osamu Yamamoto, Daisuke Tsuruta, Kozo Nakai. Autophagy-related protein expression in granulomatous skin diseases. *The Journal Of Dermatology* 2020 47(10):e364-e366

10. Misa Kawai, Junko Sowa-Osako, Reina Omura, Kazuyoshi Fukai, Daisuke Tsuruta. Allergic contact dermatitis due to clobetasol propionate and lanocanazole. *Contact Dermatitis*. 83(4):330-331

11. Miki Watanabe, Kozo Nakai, Yoshiko Iwaki, Toshiyuki Ozawa, Riei Kamo, Daisuke Tsuruta. Successful long-term treatment with pazopanib

after prior interleukin-2 therapy in patients with metastatic cutaneous angiosarcoma of the scalp. *Dermatologic therapy* 2020 33(6):e14007

12. Marina Nishida, Hisayoshi Imanishi, Junko Sowa-Osako, Sakurako Umeda, Asahiro Ito, Daisuke Yasumizu, Minoru Yoshiyama, Daisuke Tsuruta. Bacteremic cellulitis mimicking erythema nodosum caused by *Streptococcus sanguinis* endocarditis. *International Journal of Dermatology* 2020 59(11):e425-e427

13. Asako Yamamoto, Lingli Yang, Yasutaka Kuroda, Jiao Guo, Lanting Teng, Daisuke Tsuruta, Ichiro Katayama. Local Epidermal Endocrine Estrogen Protects Human Melanocytes against Oxidative Stress, a Novel Insight into Vitiligo Pathology. *International Journal of Molecular Sciences* 2020 22:(1):269

14. Marina Nishida, Kozo Nakai, Nao Kusutani, Junko Sowa-Osako, Koji Sugawara, Hisashi Motomura, Masahiko Ohsawa, Tetsunori Kimura, Shinichi Ansai, Daisuke Tsuruta. Subcutaneous Encapsulated Proliferative Nodules Arising Within a Congenital Melanocytic Nevus. *The American Journal of Dermatopathology* 2021 43(1):82-83

15. Airi Asano, Nao Kusutani, Junko Sowa-Osako, Masahiko Ohsawa, Daisuke Tsuruta. Intravascular angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in the bilateral periauricular regions: A case report. *The Journal of Dermatology* 2021 48(1):e13-e14

16. Karina Miyamoto, Koji Sugawara, Osamu Yamamoto, Daisuke Tsuruta. Sunlight-induced unique finding of similar reaction to lichen sclerosus et atrophicus developing in scarring

alopecia of systemic lupus erythematosus. *The Journal of Dermatology* 2021 48(1):e20-e21

17. Nobuki Maki, Takashi Hashimoto, Tomoko Yamada, Norito Ishii, Daisuke Tsuruta, Toshio Demitsu. Case of pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to BP180 C-terminal domain and laminin- γ 1 (p200) developed after pneumococcal vaccination. *The Journal of Dermatology* 2021 48(1):101-105

18. Sho Hiroyasu, Matthew R Zeglinski, Hongyan Zhao, Mega A Pawluk, Christopher T Turner, Anika Kasprick, Chiharu Tateishi, Wataru Nishie, Angela Burleigh, Peter A Lennox, Nancy Van Laeken, Nick J Carr, Frank Petersen, Richard I Crawford, Hiroshi Shimizu, Daisuke Tsuruta, Ralf J Ludwig, David J Granville. Granzyme B inhibition reduces disease severity in autoimmune blistering diseases. *Nature Communications* 2021 12(1):302

19. Ayaka Okazaki, Kozo Nakai, Nao Kusutani, Riei Kamo, Yoshie Fukunaga, Kotaro Nagase, Paul Nghiem, Daisuke Tsuruta. Lack of efficacy of radiation therapy plus PD-L1 blockade for Merkel cell carcinoma arising in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Dermatologic Therapy* 2021 34(1):e14722

20. Junko Sowa-Osako, Kazuyoshi Fukai, Daisuke Tsuruta. Anaphylactoid reaction during patch testing for hair dye: A risk of skin testing. *Contact Dermatitis* 2021 84(2):123-124

21. Yutaro Yamada, Kentaro Inui, Tadashi Okano, Koji Mandai, Kenji Mamoto, Tatsuya Koike, Setsuko Takeda, Emi Yamashita, Yuko Yoshida, Chiharu Tateishi, Daisuke Tsuruta,

Hiroaki Nakamura. Ultrasound assessment, unlike clinical assessment, reflects enthesitis in patients with psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2021 39(1):139-145

22. Ichika Nakai, Kozo Nakai, Ayako Teramae, Kazuyoshi Fukai, Hajime Nakano, Daisuke Tsuruta. Novel ATP2C1 frame-shift mutation in a mild case of early onset sporadic Hailey-Hailey disease. *The Journal of dermatology* 2021 48(2):e96-e97

23. Karina Miyamoto, Kozo Nakai, Junko Sowa-Osako, Eriko Kotsubo-Hayashi, Hiroki Fujimoto, Koichi Yamada, Makoto Niki, Daisuke Tsuruta. Inflammatory tinea faciei accompanying multiple annular erythema and facial edema related to *Microsporum canis*. *Dermatology Online Journal* 2021 27(2):13030/qt8hf671jv

24. Airi Asano, Nao Kusutani, Junko Sowa-Osako, Riei Kamo, Daisuke Tsuruta. Dermoscopy of intradermal melanocytic nevi with folliculosebaceous cystic hamartoma colliding with basal cell carcinoma: A case report. *The Journal of Dermatology* 2021 48(3):e132-e134

25. Kozo Nakai, Yasunori Sato, Shoji Kubo, Daisuke Tsuruta. PD-L1 positive macrophages were increased in a case of pembrolizumab-induced bullous pemphigoid. *The Journal of Dermatology* 2021 48(3):e146-e148

26. Eri Yonezawa, Chiharu Tateishi, Makiko Hanabusa, Kazuyoshi Fukai, Hajim Nakano, Daisuke Sawamura, Daisuke Tsuruta. Novel ATP2A2 nonsense mutation in a Japanese case with Darier's diseases. *The Journal of Dermatology* 2021 48(3):e149-e150

27. Mika Yamanaka-Takaichi, Yukari Mizukami, Koji Sugawara, Kishiko Sunami, Yuichi Teranishi, Yukimi Kira, Ralf Paus, Daisuke Tsuruta. Stress and Nasal Allergy: Corticotropin-Releasing Hormone Stimulates Mast Cell Degranulation and Proliferation in Human Nasal Mucosa. International Journal of Molecular Sciences 2021 2(5):2773

2. 学会発表

特記すべきこと無し

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