

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

色素性乾皮症の遺伝型・表現型関連に関する研究

研究分担者 森脇 真一（大阪医科大学医学部 皮膚科学）

研究要旨

分担研究者は 1999 年から紫外線性 DNA 損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する色素性乾皮症 (XP)、コケイン症候群 (CS) など国が認める指定難病、小児慢性特定疾病である遺伝性光線過敏症の分子細胞診断を行ってきた。本年度は COVID-19 全国蔓延のもと、小児全体で外出の機会が減り、また皮膚科への受診控えの影響もあり、当科での XP を含むすべての光線過敏症（遺伝性、非遺伝性いずれも）患者の新患数が激減した。そのため特に XP 検査依頼数が激減し、2005 年以降例年 15-20 例疑い患者を解析してきたが、今年度 XP の紹介件数はわずか 4 例であり、XP に関しては XP-V を 1 例確認したのみである。一方、XP の類縁疾患である CS は光線過敏症ではなく発育障害などを主訴に例年通り 4 例の検査依頼（いずれも小児科）があり 2 例の CS (CSA、CSB 各 1 例) を確認した。

2020 年度、COVID-19 の影響で XP、CS 患者家族の情報交換会は WEB 開催となった。各種学会での XP、CS 家族会ブースも学会自体が WEB 開催となったため見合わせとなった。XP、CS に関しては再診患者数も激減した。このような現状が統計上、With コロナ時代の小児難病患者の診療支援についての対策や検討が必要となる。

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 バリアント型 (XP-V) が 25% と高頻度である。分担研究者は 1999 年から紫外線性 DNA 損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する色素性乾皮症 (XP)、コケイン症候群 (CS) など遺伝性光線過敏症（指定難病、小児慢性特定疾病）の早期診断目的に全国から検体を受け入れ解析を行ってきた。

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、全国から紹介してきた 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 50% が XPA 群、25% が XP-V であり、残りを XP-D, XP-F などで占

める。2020 年度も、患者皮膚由来培養線維芽細胞、あるいは患者血液を用いて、DNA 修復を指標にした細胞学的解析、XP 遺伝子についての遺伝学的解析を行った。

（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

今年度 XP の紹介件数はわずか 4 例であり、XP に関しては XP-V を 1 例確認したのみである。一方 CS は、光線過敏症ではなく発育障害などを主訴に例年通り 4 例の検査依頼（いずれも小児科）があり 2 例の CS (CSA、CSB 各 1 例) を確認した。さらに過去に XP と診断した症例の定期受診のキ

キャンセルも多く、再診 XP 症例も例年の 1/4 であった。

D. 考察

COVID-19 全国蔓延のもと小児全体で外出の機会が減り、また皮膚科への受診控えの影響もあり、当科での XP を含むすべての光線過敏症患者の新患数が激減した。そのため XP 検査依頼数も激減し、例年の 2 割程度であった。また皮膚がんチェックのための予約再診数もキャンセルが多く、現状が続ければ With コロナ時代の XP 患者の診療支援についての対策や再検討が必要となる。

E. 結論

今後も引き続き XP、XP 類縁疾患の診断センターを維持していく予定であるが、初診症例、再診症例の受診控えがないよう、COVID-19 蔓延の終息に期待したい。今後も引き続き XP 症例を蓄積して XP 各群における遺伝型・表現型関連を検討する。また難病プラットフォームのシステムは 2020 年度、XP 症例用に改良済であり、2021 年度から蓄積 XP 症例のレジストリーを早期に確立する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 森脇真一 光線過敏症 p1567-1569 今日の治療指針 第 8 版 (総編集 永井良三) 医学書院) 2020.2
- (2) 森脇真一 色素性乾皮症 p820-821 今日の小児治療指針 第 17 版 (総編集 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一) 医学書院
- (3) 森脇真一 赤ら顔一つくらないためのスキンケア・遮光 “顔の赤み” 鑑別・治療アトラス Monthly Book Derma 294:267-270, 2020
- (4) 森脇真一 光線テスト 皮膚科医に必要な生体検査 Visual Dermatology 19 (臨時増刊号) :119-122, 2020
- (5) 森脇真一 希少疾患ライブラリー 色素性乾皮症 ケアネット・ドットコム (株ケアネット)
<https://www.carenet.com/report/library/general/rare/023.html>
- (6) Onishi M, Tsunoda K, Maeda F, Moriwaki S, Amano H Angiosarcoma of the Auricle in a Patient with Xeroderma Pigmentosum Variant Case Rep Dermatol 12:144-149, 2020
- (7) 森脇真一 可視光線の功罪 日本皮膚科学会雑誌 130(9):2043-2046, 2020

- (8) Hirakawa Y, Futaki S, Furukawa F, Kondo Y, Moriwaki S Acute changes in nidogen-1 expression in the epidermal basement membrane of a 3-dimensional cultured human skin model after ultraviolet B irradiation. Photodermatol Photoimmunol Photomed 36:499-502, 2020
- (9) 森脇真一 日光に關係のある皮膚疾患-光線過敏症を中心に- 顔と頭の皮膚病診療 Monthly Book Derma 303:12-20, 2020
- (10) 鄭韓英、黒川晃夫、中野創、森脇真一 娘の発症を契機に父親も確定診断に至った骨髄性プロトポルフィリン症の 1 家系 日本小児皮膚科学会雑誌 39 : 149-153, 2020

2. 学会発表

- (1) 森脇真一 DNA 損傷応答異常で発症する遺伝性光線過敏症～from bench to bedside～ スポンサー セミナー 第 113 回近畿皮膚科集談会 2020 年 7 月 19 日 (神戸)
- (2) 森脇真一 令和の時代の光線療法；理論、実際、そして今後の展開 シンポジウム 2 光線療法の種類と適応は？ 第 36 回日本臨床皮膚科医会 2020 年 9 月 21 日 (浜松)
- (3) おひさま家族へりんくん一家 10 年の記録 第 35 回民教協スペシャル ABC テレビ 2021 年 2 月 11 日
- (4) 森脇真一、前田文彦、天野博雄 極めて稀な XP 病型：色素性乾皮症 E 群の 1 例 第 484 回日本皮膚科学会大阪地方会 2021 年 3 月 13 日 (神戸)

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