

## コケイン症候群：診断センターの維持と診断フローチャート再考

研究分担者 森脇 真一 大阪医科薬科大学医学部 皮膚科学

### 研究要旨

2021年度もCS診断センターを研究分担者の施設にて維持し、依頼検体の解析を行った。2021年度はCOVID-19全国蔓延による外出自粛状況がワクチンの普及により改善し当科での光線過敏症（遺伝性、非遺伝性いずれも）自体の患者の新患数は前年度と比べて増加した。しかし今年度CSの紹介件数（いずれも小児科より）はわずか2例であり、1例はCSではなく、1例はCSAと確認した。外注でのCS遺伝子検査が可能となったためか、CS疑い患者の検査依頼は、検査依頼数が増加したXPとは違い2021年度も少数であった。REDCapを用いたCS患者レジストリーシステムはすでにテンプレートが完成しており、2022年度から本格的にCS症例のレジストリーを稼働させたい。

### A. 研究目的

コケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）は光線過敏症状に加え、著明な発育障害、精神運動発達遅延、視力障害、難聴などを伴う稀な遺伝性疾患（小児慢性特定疾病、指定難病192）である。CSは紫外線性DNA損傷の修復（ヌクレオチド除去修復 nucleotide excision repair ; NER）異常で発症し、患者の多くは小児で通常は20歳前後に腎障害などで死亡する予後不良の疾患である。CSの発症には2つの責任遺伝子（CSA、CSB）が関与し、遺伝学的にCSA群、CSB群に分類される。早期のCS確定診断はCS患者、患者家族のQOL向上に寄与するため重要である。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コケイン症候群（CS）、色素性乾皮症（XP）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。本年度もXP・CS診断センターを維持し、他施設から紹介のCS疑い患者を解析した。

### B. 研究方法

研究分担者は昨年度までの約20年間、XP・CS診断センターを維持し、これまで全国から紹介されてきた500例以上のXP、CS疑い患者を細胞生物学的、分子遺伝学的手法により解析し、これまで162例のXP、37例のCSを新規に同定してきた。2021年度も、患者皮膚由来培養線維芽細胞を用いて、DNA修復を指標にした細胞学的解析、CS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（CS疑い患者の各種DNA修復解析、

新規CS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

2021年度はCOVID-19全国蔓延による外出自粛状況がワクチンの普及により改善し当科での光線過敏症（遺伝性、非遺伝性いずれも）自体の患者の新患数は前年度と比べて増加した。しかし今年度CSの紹介件数（いずれも小児科より）は2例であり、1例はCSではなく、1例はCSAと確認した。一方、CSの類縁疾患であるXPは9例の検査依頼（いずれも皮膚科）は2020年度と比べてかなり増加した。その中で5例のXP（XP-A、XP-C、XP-V）を確定診断した。CS疑い患者の検査依頼はXPとは違い2021年度も少数であった。

### D. 考察

2021年6月30日より公益財団法人かずさDNA研究所において、非保険（38,500円/検体）のCS遺伝学的検査が可能となった。現在外注にてすべてのCS関連遺伝子（*ERCC8*（CSA）、*ERCC6*（CSB）、

ERCC3(XPB/CS), ERCC2(XPD/CS), ERCC5(XPG/CS))の一塩基置換や短い挿入・欠失が検出可能であるCSAではCSA遺伝子のエクソン4完全欠失の症例が60%以上でありこれらは外注遺伝子検査でも同定可能であるため、遺伝子解析を重視したCS診断フローチャートの再考を行った。

## E. 結論

CS患者・家族のQOL向上のためにも、今後も引き続きCSの診断センターを維持していく予定である。COVID-19感染蔓延で2020年度には光線過敏症自体の初診症例、再診症例の受診控えがあり依頼件数が激減した。さらに外注でのCS遺伝子検査が可能となったため、今後はCS検査依頼数が増加しない可能性もあるが、2021年度以降も引き続きCS診断センターを分担研究者の施設で維持し、さらなる新規CS症例を蓄積してCS各群における遺伝型・表現型関連を検討する予定である。REDCapを用いたCS患者レジストリーシステムはすでにテンプレートが完成しており、2022年度から本格的にCS症例のレジストリーを稼働させたい。CS患者家族会の発展に寄与できるようなサポート体制も引き続き行っていきたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 森脇真一 コケイン症候群 p157-161 臨床光皮膚科学 (錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇真一 編) (南江堂) 2021
- (2) 森脇真一 紫外線高感受性症候群 p162-163 臨床光皮膚科学 (錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇真一 編) (南江堂) 2021
- (3) 森脇真一 硫黄欠乏性毛髪発育異常 p164-166 臨床光皮膚科学 (錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇真一 編) (南江堂) 2021
- (4) 森脇真一 遮光対策とサンスクリーン剤 p187-190 臨床光皮膚科学 (錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇真一 編) (南江堂) 2021
- (5) 森脇真一 紫外線とビタミンD ビタミン・バイオファクター総合辞典 p462-463 (田中清、内藤裕二、滝谷公隆責任編集) (朝倉書店)
- (6) 森脇真一 皮膚科用剤一覧 サンスクリーン剤 p335-339, 2021 皮膚疾患最新の治療2021-2022 (高橋健造、佐伯秀久編) (南江堂)
- (7) Otsuka T, Nakamura A, Moriwaki S Decreased ionizing radiation-induced DNA damage repair function of cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant. Bulletin Osaka Med Pharm Univ 67(1,2):25-29, 2021

(8) 森脇真一 紫外線による慢性皮膚障害 MB Derma 315:20-25, 2021

### 2. 学会発表

- (1) 川村紀花、森脇真一 家族歴を有し学童期に発症した日光蕁麻疹の1例 第44回日本小児皮膚科学会学術大会 2021年1月10日 (WEB)
- (2) 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)
- (3) 森脇真一 太陽紫外線の功罪と光老化、光発がん対策 イブニングセミナー第120回日本皮膚科学会総会 2021年6月12日 (横浜、WEB)
- (4) 森脇真一 コケイン症候群:診療ガイドライン策定と最近の話題 シンポジウム1 第63回日本老年病学会 2021年6月12日 (WEB)
- (5) 森脇真一 美容皮膚科医が知っておくべき光老化の分子機構とその対策 教育講演1 第39回日本美容皮膚科学会 2021年7月31日 (京都)
- (6) 杉脇秀美、小谷麻由美、藤田晃人、森脇真一 シューマン共振印加による正常ヒト表皮角化細胞の増殖・遊走及び抗菌ペプチド発現への影響 第39回日本美容皮膚科学会 2021年7月31日 (京都)

### 3. その他

- (1) おひさま家族〜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
- (2) 森脇真一 子なび 皮膚のトラブル⑩ ひどい日焼けはすぐに冷やして 読売新聞夕刊 2021年5月11日

## 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