

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・重症度分類の啓蒙と臨床応用をすすめている。さらに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。 μ 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。 κ オピオイド受容体、 β 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）に参加し、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、 μ オピオイド受容体、Dynorphin、 κ オピオイド受容体、 β Endorphinの免疫組織化学染色を施行した。結果、 μ オピオイド受容体が表皮細胞で過発現していることを発見した。さらに正常表皮細胞であるケラチノサイトを購入し、その細胞に μ オピオイド受容体を含んだプラスミドを導入し、TSLPやIL33の発現を検証している。

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ールを作成し、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。 μ 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。 κ オピオイド受容体、 β Endorphin に異常所見はなかった。 μ 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 κ 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。特に μ オピオイド受容体の重要性を検証するために、正常表皮細胞であるケラチノサイトに μ オピオイド受容体を過発現させることに成功している。

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。ケラチノサイトに μ オピオイド受容体を直接、導入した細胞株を作成しておりさらなる検証をすすめている。

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

1. Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021;23(4):579-589.
2. Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord.* 2022;24(1):82-94.
3. 川上民裕 下腿の紫斑 皮膚診療ドリル あらゆる臨床医のための「皮疹の診かた」問題集 梅林芳弘 羊土社 p22-25 p153-155 2021年10月
4. 川上民裕 下腿の「傷」皮膚診療ドリル

あらゆる臨床医のための「皮疹の診かた」
問題集 梅林芳弘 羊土社 p22-25 p169
-171 2021年10月

2. 学会発表

1. 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 2021年2月23日 ホテルグランコート名古屋 (口演)
2. 川上民裕 穿孔性皮膚症(perforating dermatosis)の診断基準・重症度分類 そしてキルレ病の病態とCQ教育講演5 第120回日本皮膚科学会総会 2021年6月10日 パシフィコ横浜 (口演)
3. 川上民裕 穿孔性皮膚症の診断基準・重症度分類 (第120回日本皮膚科学会総会) 第2228回マルホ皮膚科セミナー 2021年12月6日 23時15分-23時30分 ラジオNIKKEI株式会社 日経ラジオ社 (口演)
4. 川上民裕 難治性そう痒を伴った皮膚疾患 -高齢者皮膚疾患を中心に- 第3回Meiji皮膚疾患セミナー 2021年11月30日 ホテルキャッスルプラザ多賀城 (口演)
5. 川上民裕 Treat-to-Target を取り入れたアトピー性皮膚炎治療戦略と地域連携 第1回仙台皮膚疾患学術講演会 2021年12月16日 木曜日 ホテルモントレ仙台 (口演)
6. 川上民裕 かゆみのメカニズムと皮膚疾患 第4回宮城野アレルギー連携セミナー 2022年1月21日 仙台トラストタワー (口演)
7. 川上民裕 アトピー性皮膚炎病態から考える治療選択 EAST-JAPAN Webinar 2022年2月9日 江陽グランドホテル仙台 (口演)

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