

疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断と診療ガイドラインの作成に関する研究

分担研究者 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座

研究要旨

疣贅状表皮発育異常症が疑われた4症例につき遺伝子診断を行い、1例においてTMC8遺伝子にホモ接合性のナンセンス変異を同定した。残りの3例には9つの原因遺伝子のいずれにも変異を同定できなかった。診療ガイドラインの作成を目的としてデータを収集、分析したところ、原因遺伝子に病的変異が同定されている症例のうち、疣贅病変部でウイルス学的検査が行われた症例の、ほとんどすべての症例でEV型HPVが検出されていた。EVの診断には特徴的な臨床所見、病理所見に加え、疣贅局所からのEV型HPVの検出が必須であり、遺伝子診断によって確定診断がなされることを診療ガイドラインに盛り込む必要がある。

A. 研究目的

①疣贅状表皮発育異常症（EV）は全身の皮膚にウイルス性疣贅を多発する、非常にまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。また、露光部位に生じた疣贅からは、有棘細胞癌を主とする皮膚悪性腫瘍を高率に生じるため、的確な診断が必要である。そこで、本邦におけるEVの診療実態を知る目的で、全国から症例を募集し、遺伝子診断を行った。②学会の承認を受けたEV診療ガイドライン作成の為に、EVガイドライン作成委員会を組織し、ガイドライン記載内容の検討を行った。

B. 研究方法

①遺伝子診断：EVと臨床診断された患者あるいはその家族から末梢血を採取し、ゲノムDNAおよび全RNAを抽出し、EVの原因遺伝子として同定されている9つの遺伝子（TMC6、TMC8、RHOH、CORO1A、IL-7、STK4（MST-1）、DOCK8、CIB1、LCK）について、サンガー法を用いて目的遺伝子の塩基配列を決定し、遺伝子変異検索を行った。②ガイドラインに記載すべき診断、治療等の文献はPubMed、医学中央雑誌等で収集した。

（倫理面への配慮）遺伝子変異検索は弘前大学医学部倫理委員会の承認を受け、被検者のインフォームドコンセントを得たうえで、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

C. 研究結果

遺伝子診断：臨床的にEVが疑われた4症例に対し、遺伝子診断を行った。これらのうち1例のTMC8遺伝子にホモ接合性の病的変異が同定された。残りの3例には上述の9つの原因遺伝子に病的変異は同定されなかった。

ガイドライン作成：インターネット上のデータベースをもとにEVの文献を調べたところ、国内外いずれにおいても高いエビデンスを示す治療研究は存在せず、大部分が症例報告やケーススタディーであった。また、上述の9つの原因遺伝子に病的変異が同定されている症例のうち、疣贅病変部でウイルス学的検査が行われた症例の、ほとんどすべての症例で、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）の中でEVにおいて検出される、所謂、EV型HPVが検出されていた。

D. 考察

今回EV症例において同定されたTMC8遺伝子の変異はナンセンス変異であり、TMC8タンパクの機能を消失させる変異と考えられた。9種類の原因遺伝子のいずれにも変異が同定されなかった残りの3症例は、未知の遺伝子の変異が原因の可能性はある。EVの診断には特徴的な臨床所見、病理所見に加え、疣贅局所からのEV型HPVの検出が必須であり、遺伝子診断によって確定診断がなされることを診断ガイドラインに盛り込む必要がある。EVは極めてまれな疾患であるうえ、治療法が確立されておらず、症例ごとに対症療法がなされているに過ぎない。したがって、診療ガイドラインにはエビデンスレベルの高い治療法は記載できないため、診断の手引きとして作成する。

E. 結論

EVの報告例は非常に少数であるため、継続して症例を収集することが求められる。現在、EVの診療ガイドラインは国内外に存在しないため、その作成が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ushida M, Arita T, Matsui M, Kanehisa F, Komori S, Katoh N, Konishi E, Shimizu A, Nakano H, Asai J. Case of epidermodysplasia verruciformis with a novel mutation of TMC8. J Dermatol. 2021 Nov;48(11):e568-e569.

G. 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。