

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 大阪医科薬科大学医学部 皮膚科学

研究要旨

2021年度もXP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。今回は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かなり改善し当科でのXPを疑い患者の新患数は例年と比べて激減した2020年度と比べて増加した。今年度XPの紹介件数（すべて皮膚科から）は9例であり、XPに関してはXP-A2例、XP-C1例、XP-V2例を確認した。XPではないと確定した症例が2例（いずれも通常の雀卵斑）あり、残りの2例は現在解析中である。一方、XPの類縁疾患であるCSに関しては、外注遺伝子検査が可能となったため2021年度も依頼数が少なく、発育障害などを主訴にわずかに2例の検査依頼（いずれも小児科より、1例のCSAを確認した）であった。過去にXPと診断した症例の定期受診のキャンセルはほぼなく、光線過敏症患者の再診状況はコロナ禍前にほぼ戻ったと言える。XP関連の研究班メンバーと討議を重ね、難病プラットフォームによるXP症例のレジストリーシステムが完成した。

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バリエーション型（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、全国から紹介されてきた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162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。2021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

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かなり改善し当科でのXPを含むすべての光線過敏症（遺伝性、非遺伝性いずれも）患者の新患数は例年と比べて激減した2020年度と比べて増加した。今年度XPの紹介件数（すべて皮膚科から）は9例であり、XPに関してはXP-A2例、XP-C1例、XP-V2例を確認した。XPではないと確定した症例が2例（いずれも通常の雀卵斑）あり、残りの2例は現在解析中である。一方、XPの類縁疾患であるCSに関しては2021年度も依頼数が少なく、光線過敏症では

なく発育障害などを主訴に2例の検査依頼（いずれも小児科より）があり1例のCS（CSA）を確認した。過去にXPと診断した症例の定期受診のキャンセルはほぼなく、光線過敏症患者の再診状況はコロナ禍前にほぼ戻ったと言える。

D. 考察

色素性乾皮症（XP）、コケイン症候群（CS）はいずれも遺伝性光線過敏症であり指定難病、小児慢性特定疾病である。今回、XP診断依頼の増加はWith コロナ時代に入れば早期確定診断目的に立ち上げた診断センターの有用性は益々高まるものと思われる。これまで同様に次年度も継続し、依頼症例を細胞学的、遺伝学的に検討したい。CS検査依頼が少ない理由としては、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ため、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））の変異が検出可能となったためと考えた。

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。2021年度はワクチン接種が進んだwith コロナ時代となり初診、再診ともに受診控えがかなり改善傾向を示している。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。さらに2021年に完成となった難病プラットフォームによるXP症例のレジストリーシステムを次年度には早期に稼働させたい。

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、瀧谷公隆責任編集）（朝倉書店）

(6) 森脇真一 光接触皮膚炎 p121 皮膚疾患最新の治療 2021-2022（高橋健造、佐伯秀久編）（南江堂）

(7) 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）

(8) 森脇真一 ケトプロフェン貼付剤（モーラステープ）による光接触皮膚炎 遮光はいつまで続ける必要があるでしょうか？ 患者さんの質問に答えます 皮膚科の臨床 63（6増）：922-923、2021

(9) 川村紀花、森脇真一 幼児期に発症した日光蕁麻疹の姉妹例 Topics 皮膚病診療 43（7）：588-592, 2021

(10) 森脇真一 エリテマトーデスにおける光線過敏用の機序と診断 皮膚科膠原病を極める（藤本学 編）p96-97, 2021（中山書店）

(11) 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

(12) 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) 小野祥子、宮武伸一、谷崎英昭、大塚俊宏、森脇真一 頭部血管肉腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）を施行した2例 第43回日本光医学・光生物学学会 2021年7月2日（WEB）

(6) 中島有香、金田一真、森脇真一 ビタミンB6 摂取により生じた外因性光線過敏症の1例 第43回日本光医学・光生物学学会 2021年7月3日（WEB）

(7) 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）

(8) 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 令和の時代の光線療法 皮膚科セミナー ラジオNIKKEI 2021年6月14日放送

(3) 森脇真一 子なび 皮膚のトラブル® 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