

## 弾性線維性仮性黄色腫に関する研究

研究分担者 室田浩之 長崎大学大学院医歯薬総合研究科 皮膚病態学分野 教授  
研究協力者 岩永 聰 長崎大学大学院医歯薬総合研究科 皮膚病態学分野 助教

### 研究要旨

弾性線維性仮性黄色腫は、弾性線維の変性、石灰化により結合組織の構築的損傷を起し、皮膚症状、視力障害、虚血性の心・脳・消化管障害などをもたらす。本疾患は重症度が個人で大きく異なり、予後の正確な予測は困難である。そのため、全国の実態調査、さらにそれに基づいた診断基準、重症度判定基準を作成し、本邦患者の重症度の解析と国外の弾性線維性仮性黄色腫患者との重症度、遺伝子変異を比較検討し、その結果を基に2017年に診療ガイドラインを作成した。今後は病態メカニズムの解明、重症度の規定因子や予後予測因子の解明、新しい検査法や治療法の開発を目指す。

### A. 研究目的

弾性線維性仮性黄色腫 (Pseudoxanthoma elasticum; PXE)は弾性線維の変性および石灰化が進行性に起こり、皮膚、網膜、動脈など弾性線維に富む組織が障害される。網膜病変ならびに虚血性疾患はQOLを著しく損なう場合もあり、早期診断、早期介入が必要とされる。しかしながら、本症には根治的治療はなく、現在は対症療法が行われていることが実情である。本研究では、本邦の全国実態調査とPXEの責任遺伝子であるABCC6遺伝子解析の結果を基に、診断基準、重症度判定基準を作成し、診療ガイドラインを作成することによって、最新の臨床研究に基づいた質の高い診療の普及を目的としている。また、PXEの啓蒙を行いつつ、病体メカニズムを明らかにし、重症度の規定因子や予後予測因子を特定して、新規検査法や治療法の開発を目指す。

### B. 研究方法

PXEと診断された患者を本邦の重症度基準に沿って分類し、統計学的に解析したデータをレジストリとして構築し、データベースへの登録を行う。また、患者血漿中の抗石灰化タンパクを解析し、重症度や予後予測因子の特定を試みるほか、トランスクリプトーム解析により、病体メカニズムの解明を目指す。さらに、新たな検査法として

のHR-pQCTを用いた評価が可能かどうかを模索していく。

(倫理面への配慮)

登録症例のプライバシーは、氏名を明記せず暗号化し、入力されたコンピュータはインターネットに接続せず、またパスワードで厳重に管理している。多施設患者登録ならびに遺伝子解析については倫理委員会の審査をうけ、さらに患者より文書で同意を得てから行っている。

長崎大学で事前に審査を受けている研究は以下の通りである。

- 多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫患者の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析 (2019年7月12日～2029年3月31日、承認番号20190701)
- 弾性線維性仮性黄色腫の皮膚病変に関する研究：HR-pQCTによる石灰化病変の評価 (2019年3月12日～2025年3月31日、許可番号19031108)
- トランスクリプトーム解析による皮膚疾患の臓器特異的な病態解明 (2018年8月24日～2028年3月31日、許可番号20181011)

### C. 研究結果

本研究における最終目標である、診療ガイドラインは既に作成したほか、ガイドラインの

英訳化を行い、レジストリの再編集、抗石灰化タンパクの解析を行っている。HR-pQCT については、皮内の石灰化の程度を定量化することで重症度の客観的評価を行うべく、現在3症例の撮影を終了した。トランスクリプトーム解析では3例のRNAseqを終了しているが、リード数が少なくGO解析には至っていない。

#### D. 考察

弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインを公表したことで、各医療者がPXE患者に対して質の高い診療を行うことが可能になっていると考える。今後も皮膚科医だけでなく、内科医や眼科医などへも向けて広く診療ガイドラインの啓蒙を続けていく必要がある。HR-pQCT およびトランスクリプトーム解析に関しては、客観的評価のためにさらなる症例の蓄積が必要であり、後者においては培養細胞を用いたシングルセルRNAseqを実施する必要があると考える。

#### E. 結論

診療ガイドラインを作成、英訳化した。今後もPXEの病体メカニズムの解明や重症度・予後予測因子の特定を目指し、新たな治療法の開発を目指す。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Iwanaga A, Utani A, Murota H et al: Clinical guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017), J Dermatol 2022, 49(3): e91-e98
2. Yamazaki Y, Iwanaga A, Murota H et al: A possible case of pseudoxanthoma elasticum (PXE) with histopathological features of PXE-like papillary dermal elastolysis. J Dermatol 2021, 48(6): e265-e266
3. 中島真帆, 岩永 聡, 室田浩之ほか: 弾性線維性仮性黄色腫に合併した蛇行性穿孔性

弾性線維症, 西日本皮膚科, 2021, 83(2): 93-94

4. 石橋 智, 岩永 聡, 室田浩之ほか: 遺伝子検索でヘテロ接合型変異が確認された弾性線維性仮性黄色腫の1例, 皮膚科の臨床, 2021, 63(5):656-660
5. 岩永 聡, 室田浩之:【フレッシューズ特集: 日常診療のコツとヒント-基本に立ち返って考えよう】(Part2)ベテランも復習したい検査の基本とコツ(解説13)遺伝子診断, Visual Dermatology, 2021, 20(4):410-413

##### 2. 学会発表

なし

#### 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