

## コケイン症候群：診断センターの維持と患者レジストリー構築

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

2022年度も全国からコケイン症候群（CS）が疑われる患者検体の解析を行うべくCS診断センターを研究分担者の施設にて維持した。昨年度の2021年度に激減したCSの紹介件数（いずれも小児科より2例）はCOVID-19が終息に向かいつつある2022年度には増加を予測していたが、2021年度より自費ではあるが外注でのCS遺伝子検査が可能となったため、CS疑い患者の検査依頼はゼロであった。一方でCS類縁疾患であるXPは、まだ外注検査ができない関係で検査依頼数は増加した。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、倫理委員会の承認が得られたため、次年度から本格的に過去に診断したCS症例からレジストリーへの入力作業を開始したい。さらに、現在のCS重症度分類の見直しを見据えて、全難病での均てん化という面からの検討を開始した。

### 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CS、色CS類縁疾患である素性乾皮症（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。本年度も他施設から紹介のCS疑い患者を解析すべく、CS診断センターを維持した。

### B. 研究方法

2022年度も、患者皮膚に生検組織由来の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関連遺伝子についての遺伝学的解析を行うべくシステムを維持した。

（倫理面への配慮）

本研究の一部（XP, 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

体は大阪医科薬科大学研究倫理委員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年度激減したCSの紹介件数（いずれも小児科より2例）は本年度COVID-19が終息に向かうことで受診が増えて検体数が増加するものと推測していたが、結果は2022年度当科への検査依頼数はゼロであった。一方、CSの類縁疾患であるXPは8例の検査依頼（いずれも皮膚科）は2021年度と同様であった。その中で3例のXPを確定診断した。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、ようやく倫理委員会の承認が得られたため、次年度から本格的に過去に診断したCS症例からレジストリーへの入力作業を開始できることとなった。また現在のCS重症度分類の見直しを見据えて、全難病での均てん化という面から検討を開始した。

### 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。同センターでの多くの疾患に対する遺伝学的検査が普及しているため、2022年度当科でのCS検体は分担研究者がCS診断センターを立ち上げている25年間で初めてゼロであった。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

公益財団法人かずさDNA研究所にてCS遺伝学的検査が可能となったが、引き続き当科でも当面はCS患者・家族のQOL向上のためにも、CSの診断センターを維持していく予定である。またさらなる新規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年度倫理委員会の承認を経て、次年度から本格的にCS症例のレジストリーを稼働させたい。また引き続き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 色素性乾皮症(XP)を極める MB *Derma* 320:237-242, 2022

(2)森脇真一 アトピー性皮膚炎患者の紫外線対策 まるごとアトピー p272-278 (大塚篤司編集) 2022.10(医学書院)

(3)森脇真一 光線過敏性試験 皮膚疾患診療実践ガイド第3版 p146-151 (宮地良樹・常深祐一郎・渡辺大輔 編) 第3版 文光堂 2022

(4)森脇真一 「サンスクリーン剤の使い方」新しい美容皮膚科学 p164-167 (尾見徳弥、宮田成章、宮地良樹、森脇真一編) 南山堂 2022

(5)森脇真一 飲む日焼け止めの効果は? p334-336, 2022 皮膚科診療 Controversy (宮地良樹、常深祐一郎 編集) (中外医学社)

(6)森脇真一 光線過敏症の概念と分類 今日の皮膚疾患治療指針第5版 p653-654 (佐藤伸一、藤本学、門野岳史、梶島健治編集) (医学書院)

2022.1

(7)Senju C, Nakazawa Y, Shimada M, Iwata D, Matsuse M, Tanaka K, Miyazaki Y, Moriwaki S, Mitsutake N, Ogi T Aicardi- Goutières syndrome with SAMHD1 deficiency can be diagnosed by unscheduled DNA synthesis test. *Frontiers in Pediatrics* 04 Nov 2022,10:1048002

(8)森脇真一 色素性乾皮症 p124 皮膚疾患最新の治療 2023-2024 編集 高橋健造、佐伯秀久 2023.1 (南江堂)

(9)森脇真一 光線過敏症 p1257-1258 今日の治療指 2023 年度版—私はこう治療している (福井次矢、高木誠、小室一成 総編集) 2023.1(医学書院)

### 2. 学会発表、その他

(1)森脇真一 紫外線に気をつけて～光線過敏症～ NHK ジャーナル NHK ラジオ 2022.7.13

(2)森脇真一 夏場の日焼け NHK ニュースほつと関西 2022.8.8

(3)森脇真一 太陽と海陽～陽の光を浴びられない男の子～ NNN ドキュメント (読売テレビ) 2022.10.3)

(4)森脇真一 太陽と海陽～陽の光を浴びられない男の子～ ミヤネ屋 (読売テレビ) 2022.10.10)

## 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