

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

色素性乾皮症診断センター維持とXP遺伝型・表現型関連に関する研究

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学医学部 皮膚科学

研究要旨

2022年度も色素性乾皮症（XP）診断センターを研究分担者の施設にて維持し、XP疑いにて紹介受診した患者解析を行った。今回はまだwithコロナの時代ということもあって検体数は昨年同様であった。今年度XPの紹介件数は8例（（すべて皮膚科から））であり、その中でXP-A1例、XP中間型（群未確定）2例を確認した。XPではないと確定した症例が4例（いずれも最終結論は通常の雀卵斑）あり、残りの1例は現在初代培養を始めたばかりである。これまで小児科からの紹介で当センターにて解析を実施してきたXP類縁疾患、コケイン症候群（CS）に関しては、2021年度から外注遺伝子検査が可能となったことが理由と思われるが検査依頼は0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全くなく、光線過敏症患者全体の初診、再診状況もコロナ禍前には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を用いて構築済のXP症例のレジストリーは今年度はまだ未対応のままである。

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バリエント型（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、全国から紹介してきた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

今年度XPの紹介件数は8例（（すべて皮膚科から））であり、その中でXP-A1例、XP中間型（群未確定）2例を確認した。XPではないと確定した症例が4例（いずれも最終結論は通常の雀卵斑）あり、残りの1例は現在初代培養を始めたばかりである。これまで小児科からの紹介で当センターにて解析を実施してきたXP類縁疾患、コケイン症候群（CS）に関しては、2021年度から外注遺伝子検査が可能となったことが理由と思われるが検査依頼は0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全くなく、光線過敏症患者全体の初診、再診状況もコロナ禍前には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。今年度、XP 診断依頼の件数は昨年度と同様で増加はなかったが、ポスト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、遺伝学的に検討する予定である。昨年度激減し、今年度はゼロであった CS 検査依頼が少ない理由としては、従来から小児科からの紹介が多かった紹介が、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、本センターを通さなくても外注にてすべての 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つたためと考えられる。

E. 結論

国の難病行政に貢献するため、今後も引き続き XP、XP 類縁疾患の早期診断を目的として XP 診断センターを維持していく予定である。2021 年度以降は 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 年に完成となつ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は本年度は手つかずであったが次年度中には稼働させたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 森脇真一 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? p 334-336, 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、桝島健治編集) (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 p 1257-1258 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 ニュースほっと関西 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 2002.10.3)

(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 2002.10.10)

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