

## 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす 多診療科連携診療体制の確立

研究代表者 錦織 千佳子 神戸大学大学院医学研究科 非常勤講師（客員教授）

### 研究要旨

神経線維腫症 1 型 (NF1)、神経線維腫症 2 型 (NF2)、結節性硬化症 (TSC) および色素性乾皮症 (XP) ポルフィリン症は神経と皮膚に加えて、骨・聴覚器・心臓・腎臓・呼吸器・肝臓など多臓器に病変を生ずる難病で、生命の危機に加えて、機能的・整容上 Quality of Life (QOL)の低下も著しく、患者・家族の治療に対する要望は強い。年齢依存的に、また、患者によっても、臓器症状や症状が異なるため診療科横断的な診療体制への社会的要請は強い。R2-R4 年については患者の診療実態とアンメットニーズを把握するために、難病レジストリシステムの立ち上げとその運用に力点を置いた。TSC については、日本結節硬化症学会の主導で R2 年度から運用が開始され、登録数も 211 名に達した、NF1 と XP については、難病プラットフォームを利用した難病レジストリシステムを立ち上げた。疾患毎の入力項目について関係者で検討を重ね、2021 年の 10 月から試行→改良→実装し、NF1;138 例、XP;26 例の登録が完了した。疾患レジストリを進めたことにより、今後の患者の臨床情報・QOL 調査の研究基盤が確立した。

各疾患におけるアンメットニーズに関する研究については、疾患毎にその実態を把握し、疾患特性に応じた QOL に着目した調査のあり方、ならびに治療法の調査を実施し、重症度との関連性も含めて検討した。重症度と QOL の程度は概ね一致するが、一部に一致していない部分もあり本研究課題の対象疾患のように病変が多臓器にわたり、症状も多彩である疾患における disease burden をどう捉え、どう評価するかの検討も今後必要と考えた。NF1 や TSC では近年登場した分子標的薬の全身臓器への有効性が明らかになりつつあり、ガイドラインの改定などをタイムリーに行え、患者ならびに医療行政にも寄与した。NF2 については、AMED と連携して、bevacizumab による聴神経腫瘍成長抑制について医師主導治験をスタートし、精力的な広報活動により、コロナ禍で他府県への移動が制限される中、エントリーを達成できた。R3-R4 には聴神経腫瘍摘出後の聴力障害に対するアンメットニーズの掌握とその克服にも注力した。XP とポルフィリン症については遺伝子診断と患者教育にも貢献した。XP については、者の遺伝子-症状相関についての研究をすすめる次年度予定しているガイドライン改定に備えた病態の実態調査を行った。ポルフィリン症は患者の診断と診療を通して実態を調査し、診療ガイドラインの策定への基礎情報を収集するとともに、ガイドライン策定の工程を進めた。

### A. 研究目的

本研究課題の対象疾患である神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TSC)、色素性乾皮症 (XP)、ポルフィリン症は神経と皮膚に加えて、骨・聴覚器・心臓・腎臓・呼吸器・肝臓など多臓器に病変を生ずる難病で、生命の危機に加えて、機能的・整容上 QOL の低下も著しく、患者・家族の治療に対する要望は強い。そこで、本研究では QOL を含めた患者実態を探ることとした。そのために、XP と NF1 は難病プラットフォームを用いたレジストリの立ち上げと運用、TSC は学会主導でのレジストリを運用して

各疾患の年齢分布や重症度に応じた患者の実態を調査し、患者のアンメットニーズを明らかにして、患者のおかれた状態を少しでも改善する方策を提案することが本研究の全経過を通じた目的である。アンメットニーズの克服を達成する基礎となる患者情報の集積と、疾患に応じた Quality of Life (QOL)に着目した調査方法を中心に行った。

各疾患におけるアンメットニーズに関する研究については、疾患毎に概説する。  
神経線維腫症 1 (NF1)

・痒みは、皮膚科領域における主要症状のひとつであるが、NF1 患者の詳細なかゆみの性状やそのメカニズムは不明な点が多い。そこで、NF1 患者を対象に痒みに関連した各種アンケートを実施し、NF1 患者の痒みの性状を精査するとともに、近年痒みのメカニズムの一つと報告されている表皮内への末梢神経線維の進展と伸長に關与する、神経成長因子（NGF）や神経反発因子（Semaphorin 3A）の瘙痒を有する NF1 患者の皮膚における末梢神経線維の分布に異常がみられるかどうかを組織学的に検討した。また、各血球の比を NF1 のパラメーターとして利用できないかを検討した。

・ピコ秒レーザーの NF1 のカフエオレ斑に対する有効性は明らかにされていないので、ピコ秒レーザー治療の有用性（有効率と合併症）について検討した。

・NF1 は指定難病に制定されており、DNB 分類の stage 3 以上は医療費の公費助成の対象となるが、難病毎に重症度分類は異なるため、難病間で不公平感が存在するという指摘があることから、DNB 分類による重症度と患者 QOL の関連性を明らかにするために、本邦における NF1 患者の健康関連 QOL を EQ-5D-5L により調査し、健常人と比較したのち、DNB 分類による重症度との相関関係について解析した。

・小児期からの NF1 の合併症の頻度や経過の全体像を明らかにすること、新しい治療薬が開発された叢状神経線維腫の治療についての情報を集積し今後の治療に役立てる目的でレジストリを確立し、運用を進めることをめざした。

・NF1 患者の骨密度、骨質を調査し、骨病変との相関を検討すること、さらに、これらの骨病変が患者の QOL に与える影響を調査することをめざした。

・NF1 患者に生じるびまん性神経線維腫（DNF）の治療の現状と問題点について明らかにする。

・NF1 患者における遺伝子検査（exome 解析）の有用性と検査の限界について明らかにする。

・Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST における治療反応性と予後を比較する。

・NF1 のモザイク例（Segmental NF1 症例）の患者集積と遺伝学的解析を通じ、モザイク例における次世代への伝達リスクの評価手段を検討する。

・NF1 は多彩な症候を示すため、多科・多職種による総合的診療が必要である。まだ国内では多科・多職種診療体制を構築している施設は少ないと思われ、その実態調査を実施することで今後の体制構築に向けた基礎データとする。米国においてはこのような NF1 クリニックが確立しているため、その実態について調査し、情報交換する。

・叢状神経線維腫の診療実態は明らかになっていないため、その実態を明らかにし、治療の選択に役立てる。

#### 神経線維腫症 2 (NF2) :

・NF2 の多くで両側の聴神経腫瘍が発生し、このために聴力の障害・喪失を来すが、現在これに対する有効な治療法が確立されておらず、大きな課題となっていることから、① AMED で実施中の NF2 の聴神経腫瘍に対するベバシズマブ治療の医師主導治験 (BeatNF2 trial) と連携し、聴力喪失に至っていない聴力障害に対して、有効性を含めた聴力プロフィールについて検討するとともに、既に聴力喪失した例については、②人工内耳 (CI) ・聴性脳幹インプラント (ABI) の人工聴覚器による聴覚再建の実態と長期の有効性について明らかにすることを目的としている。これらのデータに基づいて、診療指針の策定を目指す。

・NF2 は両側の聴神経腫瘍を特徴とするが、腫瘍の増大、手術または放射線治療等により、補聴器では対応困難な高度な難聴に至る症例が少なくないので、今後の治療指針作成のため、対応困難な聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対して、人工内耳および聴性脳幹インプラントの使用実態とその効果を明らかにすることを目的とした。

・NF2 患者の脊髄・末梢神経腫瘍に対する治療指針を確立する。

・指定難病データベース（難病 DB）を用いて、難病法施行前後の NF1、NF2 の医療費助成申請患者データを分析する。

#### 結節性硬化症 (TSC) :

・TSC の診療は、mTOR 阻害薬を用いた分子標的療法が 10 年前に導入され、大きな変革を遂げた。これを受けて診療科間連携による診療システムの構築・改善を進める。

・TSC の皮膚病変の 1 つである白斑とてんかんや TAND などの中枢神経症状には共通の発症機序があると考え、その解明を目指した。

・TSC は脳、肺、腎、皮膚など多臓器に過誤腫が発現し、加えててんかんや精神症状も伴う難治性疾患であるが、TSC 随伴病変の出現には年齢依存性があり、加えて個々の患者ごとに病変の組み合わせや症状の重症度は大きく異なるので、患者の多くは各年齢層において、その時点で発現している症状や病巣に応じて複数の医療機関および複数の診療科を受診しなければならない。そのため患者は全身状態の包括的な評価が十分に把握されないまま、不定期、非効率に検査を受け、診療ガイドラインで推奨されているような規則的なサーベイランスが行われていないという実態があるので、このような現状を鑑み、日本結節性硬

化症学会と連携し、全身性疾患である TSC 診療の質を向上させ、患者がより適切に検査・治療を受けられるようにすべく、TSC 専用のレジストリシステムを構築、運用し、データベースへの登録を進めるのが目的である。

・TSC に関しては、欧米において TSC の乳児に対して早期のビガバトリン (VGB) 介入による点頭てんかんの発症抑制とその後の発達の改善効果が報告されている。また、mTOR 活性の亢進を直接抑制する薬剤であるエベロリムス (EVL) も、TSC に伴うてんかんへの有効性が証明された。乳幼児期は発達面で mTOR シグナルの関与が大きな時期であり EVL を早期に使用することにより発達予後の改善効果が期待される。EVL は乳児期発症のてんかんに対する使用経験は乏しく、安全性や予防接種との関係などを明らかにしていく必要がある。

#### 色素性乾皮症 (XP) :

・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で脳・神経症状を合併する。XP には遺伝学的に異なる 8 病型あり、本邦では XP-A が 50%、次いで XP バリエーション型 (XP-V) が 25% と高頻度であるが、各相補性群間、また同じ相補性群であっても遺伝子変異の入り方により表現型が異なる。本研究班ではこれまでに引き続き、紫外線性 DNA 損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する 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) の早期診断を目的に全国から検体を受け入れ解析を行ってきた。さらに、本研究では XP 患者家族の QOL 改善につながる XP 早期確定診断の実施、症例蓄積により国の難病行政に貢献することである。

・XP-A 患者では、神経症状の進行が患者 QOL と生命予後を左右する。歩行障害、嚥下障害の出現に伴い、活動性の低下が急速に進み、重症化する。また、年齢が進むと、栄養面、心合併症における管理の困難さもみられる。本研究では、XP 患者において、神経症状に関連した歯科・口腔衛生分野、栄養管理、整形外科・リハビリテーション分野、心臓における合併症に関する診療ガイドラインの作成の基礎データとなる患者情報を収集する。

・これまで XP の神経症状に対する客観的評価として頭部 MRI や末梢神経伝導検査、重症度スコアなどの評価項目を確立した。一方で医療やケアの介入に対するアウトカムにおいては、臨床症状と同等に QOL (生活の質) が重視されている。また家族の QOL に関してもこれまで評価されてこなかったが、XP 患者の生活環境を維持してい

くうえでは重要と考えられる。本研究では XP 患者および保護者 (介護者) の QOL 評価を行い、生活・療養環境を把握することを目的とする。

・XP は稀な疾患であるため、治療についてのエビデンスが乏しく疫学的なデータも少ないため、患者登録制度を用いて診断、治療に活用できる基礎データを蓄積する。

#### ポルフィリン症

・ポルフィリン症は皮膚症状、消化器症状、神経症状の発現を主徴とする遺伝性疾患の一群であり、現在 10 病型に分類されている。病型ごとに治療法や予後が異なるため、病型診断が重要であるが、臨床症状やポルフィリン体検査所見から病型を決定することは難しく、遺伝子診断で決定されているのが実情である。また、ポルフィリン症自体が明確に診断されないまま経過している症例も散見される。そこで、全国からポルフィリン症疑いの症例を収集し、遺伝子診断による確定診断を行う。ガイドライン作成委員会を組織し、記載内容を検討する

#### 研究分担者

朝比奈明彦 (東京慈恵会医科大学)  
古村南夫 (福岡歯科大学)  
吉田雄一 (鳥取大学)  
松尾宗明 (佐賀大学)  
舟崎裕記 (東京慈恵会医科大学)  
今福信一 (福岡大学)  
緒方 大 (国立がん研究センター)  
原 政人 (愛知医科大学)  
藤井正純 (福島県立医科大学)  
水口 雅 (東京大学)  
金田眞理 (大阪大学)  
波多野孝史 (東京慈恵会医科大学)  
須賀万智 (東京慈恵会医科大学)  
森脇真一 (大阪医科大学)  
宮田理英 (東京北医療センター)  
上田健博 (神戸大学)  
中野英司 (国立がん研究センター)  
中野 創 (弘前大学)  
大門 眞 (弘前大学)  
今泉光雅 (福島県立医科大学)  
久保亮治 (神戸大学)  
西田佳弘 (名古屋大学)

#### B. 研究方法

難病レジストリ : 2020 年 10 月に研究代表者、錦織千佳子の所属する機関である神戸大学の医学倫理委員会に、NF1 と XP を対象とした難病プラットフォームによるレジストリーシステムの確立と運用について倫理申請を行ない、2020 年 12 月に承認された

## アンメットニーズの調査の実施経過

### **NF1 :**

・「NF1 患者における痒み」の研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会にて許可され、患者は書面にて informed consent を得た後に実施された。

・ナノ秒レーザーと比較したピコ秒レーザー治療についてエキスパートオピニオンをまとめた。NF1 におけるカフエオレ斑のピコ秒レーザー治療症例の集積により有効性や合併症について検討した。ピコ秒レーザーの繰り返し治療と長期経過での有効性についてもエキスパートオピニオンを収集した。

・令和 2-4 年に鳥取大学医学附属病院皮膚科と福岡大学病院皮膚科を受診した 73 人の NF1 患者に対して EQ-5D-5L (日本語バージョン) を用いてアンケート調査を実施した。NF1 の stage ごとのスコアを調査すると同時に 76 名の健常者にも同様の調査を行い、比較検討した。(本研究は鳥取大学医学部、福岡大学医学部の倫理委員会承認を受けたのちに行った。)

・NF1 に関して難病プラットフォームを利用した症例登録を進めているが、何かの結論を引き出すには症例の集積はまだ不十分な状況である。

・整形外科を訪れた NF1 患者に対し、骨密度、骨質マーカーを測定した。また、SF36 による質問表に記入した。

・NF1 における DNF の手術実態に関する研究では、2020 年より各施設の倫理審査委員会の承認を経て研究を開始した。2020 年、2021 年、2022 年と DNF に関する臨床学的事項についてデータを集積し統計学的に解析を行い、それぞれの年度に開催される厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立」研究班会議で成果を発表した。

・NF1 患者における *NF1* 遺伝子解析研究は、福岡大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を経て研究を開始した。対象は 2021 年 3 月以降に同病院を受診した、NF1 の患者もしくは色素斑があり NF1 が疑われた患者とその一親等内の家族を対象とした。同意取得後に血液サンプルから DNA 情報を取得し、次世代シーケンサーを用いて全エクソン配列を決定した。上記に記載した結果については、2023 年 2 月に名古屋大学医学部附属病院で開催された第 14 回レックリングハウゼン病学会で成果を発表した。

・NF1 患者に発生する MPNST について、日本レックリングハウゼン病学会において、結果を報告した。

・解析した 1 症例において、複数の神経線維腫から共通の NF1 変異が同定され、胎生期に生じた

体細胞変異と考えられた。同変異は末梢白血球由来のゲノム DNA にも低いモザイク率で同定された。外胚葉由来の神経線維腫と、中胚葉由来の血球の双方から同一の体細胞変異が検出されたことから、原因となった NF1 の体細胞変異は、三胚葉がそれぞれ分化するよりも前に生じた変異であることが推察された。

・本邦における診療体制実態調査については、日本レックリングハウゼン病学会(西田:理事長)と連携して調査した。令和 4 年 6 月の NF conference 出席(フィラデルフィア)により、米国および欧州の NF1 総合診療を実施している施設の担当医と情報交換を行った。令和 5 年 3 月の米国セントルイスのワシントン大学訪問により、実際の NF1 外来診療を複数科において見学し、フォローアップ体制を含めて情報を得た。日本の現状と治療方針について招待講演を行い、討論を通して問題点を明らかにした。集積されていた結節型の叢状神経線維腫に対する手術症例についてデータを解析し、治療成績を明らかにした。

### **NF2:**

・医師主導治験として、NF2 に対するベバシズマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(BeatNF2 trial)を AMED 班と共同で実施した。

・聴覚再建に関して、全国の主要な脳神経外科施設 866 施設にアンケート調査を実施し、集計・解析を行なった。上記のアンケート調査と分担研究者の今泉が行なった耳鼻科領域の調査結果を併せて、「神経線維腫症 2 型(NF2)の聴覚維持・再建に関する治療指針作成のための研究ワーキンググループ」を立ち上げ、第一回の会議を令和 4 年 2 月 11 日および 12 日に行なった。

・WG は脳神経外科医藤井正純と耳鼻科今泉が共同し、聴覚を専門とする耳鼻咽喉科医と、聴神経腫瘍を含めた脳腫瘍を専門とする脳神経外科で構成されている。それぞれの施設に聴性脳幹インプラントおよび人工内耳手術例に関する、聴覚の経過のみならず、聴神経腫瘍のサイズや腫瘍に対する治療経過の記載を依頼し、本邦の報告においては最大数となる合計 21 例のデータが集積された。

・全国の大学、国立病院、公立病院、一般病院の皮膚科、整形外科、形成外科、脳神経外科にアンケート用紙を送付し、Web と紙媒体で返信され、結果をまとめた。

・NF1 と NF2 の難病 DB の利用申請を行い、分析結果を報告書にまとめた。

### **TSC:**

・mTOR 阻害薬の効果の分子機構や病変間・症例間の差の要因、国際的 TSC 診断基準と観察・管

理の推奨の改訂の要点、TSC 成人期の臨床経過と診療方針につき文献レビューし、知見を整理して公表した。

・令和2年度に結節性硬化症の白斑の機序を、令和3年度に結節性硬化症のてんかんやTANDなどの中枢神経系の発症機序を解析し、本年度は中枢神経系の症状をさらに詳しく解析した。

・JTSRIM 登録患者の約半数は10歳未満の小児であった。これはシステム登録医師の70%が小児科医であり、成人TSC患者を診療している医師の登録が少ないためと考えられた。そのため成人TSC患者を診療している医師へ本システムへの登録を積極的に呼びかけていく。またTSC患者にも広くJTSRIMの存在およびその有用性を周知し、患者からの積極的な参加を啓発していく。

## XP

・神戸大と大阪医科薬科大学の2施設において、3年間もわたり、XPが疑われる患者を全国から受け入れ、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。遺伝子検査は各施設の医学倫理委員会を通して実施した。

・令和2年度に家族会を通じて、嚥下に関するアンケート、心合併症に関するアンケート調査を行った。令和3年度から4年度にかけて心不全で死亡したXP-A患者の病理学的検討を行った。

・患者および保護者からの聞き取りを終了し、データを解析して最終年度の班会議で報告した。

・2019年10月から2021年9月の期間に通院したXP患者を抽出し、59名を同定した。皮膚悪性腫瘍の診断、治療に着目したところ、早期発見、早期治療の方針で疑わしい病変を治療しているものの、受診間隔の数か月の間に生じて増大している有棘細胞癌の症例や、転移病変で気づかれた悪性黒色腫の症例があり、患者への周知方法などの課題も明らかとなった。

研究成果については2022年11月に第86回日本皮膚科学会東京支部総会にて発表し、別添の論文でも報告した。

## ポルフィリン症

・診断については弘前大学野医学倫理委員会で承認を受けている

・診療ガイドラインの策定については日本皮膚科学会への申請が承認され、項目や票に軽くエスチオンを検討中である。

(倫理面への配慮)

・遺伝子解析ならびに、アンケート調査については当該機関の医学倫理委員会で承認を得たのちに実施し、書面による同意を取得して行なった。  
・動物実験は大学や施設の倫理委員会で承認を得て施行した。

## C. 研究結果

レジストリについて：

**NF1**と**XP**については難病プラットフォームを用いたレジストリシステムの確立を行なった。2020-2021年にかけて、ベンダーのシステムエンジニアと各疾患を担当する研究分担者とで、メール会議を数回開いて意見調整を行い完成させた。2021年の9月から試運転にて、微調整を行い、2021年11月から実装して運用を開始した。患者の同意取得後に臨床情報を入力することとしているため、2021年から2022年前半はコロナ禍のために、患者の定期受診が途絶えている例も多かったが、2022年になって患者の来院も戻りつつある。現時点でNF1は133名、XPは26例の登録を完了した。

**TSC**に関しては、レジストリシステム(JTSRIM)を日本結節性硬化症学会とともに構築し、患者からもアクセス可能な双方向システムとし、その一般運用を2020年12月より運用を開始した。令和5年3月末現在、患者登録数は211名に達した。登録医師を地域別に解析すると、関東、中部、近畿地方に医師が全体の90%を占め、北海道、東北、中国、四国地方の登録が極端に少なかった。

各疾患におけるアンメットニーズに関する研究の結果の概は、疾患毎に列記する。

## NF1

・NF1における痒みの影響について：NF1群は、東京慈恵会医科大学附属病院皮膚科を受診したNF1患者29例(男性14例、女性15例平均年齢42.5歳(18~71歳))、対照群(健常人12例：男性8例、女性10例、平均年齢38.2歳(28~62歳))に対し行った。痒みの評価法は、痒痒 Visual Analogue Scale (VAS), 疼痛 VAS, 掻破による快感の強さを対象としたVAS, Patient Oriented Eczema Measure (POEM), 5-D itch scale, Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD 尺度), Dermatology Life Quality Index (DLQI), 痒痒の質についての質問票にて行った。解析は、Mann-Whitney U検定およびカイ二乗検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判断した。調査結果は、痒みの質として、感覚系では、「くすぐったい」、「ピリピリする」、「ムズムズする」、「刺すような」、「つまみたくくなるような」、「灼熱感」、情動系では、「やっかいな」、「いらいらする」、「耐えられない」、「気をもますような」の痒みが多いが、NF1患者では感覚系優位の痒痒感によりQOLが障害されていることが判明した。また、組織学的検討については、東京慈恵会医科大学附属病院皮膚科で体幹、四肢の皮膚神経線維腫の切除術が施行された患者のうち、本研究への参加に同意した患者から切除検体の一部を採取した。また、他の皮膚腫瘍切除術予定患者の健常

皮膚を一部コントロールとして採取した。抗 the neurone-specific hydrolase protein gene product (PGP) 9.5 抗体を用い、免疫染色した後、表皮内を貫通している神経線維の数をカウントした。その結果、3名の神経線維腫症患者の表皮内において表皮内神経の増生と伸展がみられた。

・NF1のカフェオレ斑に対する治療について：ピコ秒レーザーの有効性はナノ秒レーザーとほぼ同等であるが、いずれも効果はく、再発の経過や合併症についても両者類似していることが明らかになった。

・NF1の患者のQOL調査について：対象患者はstage 1(5名), 2(30名), 3(6名), 4(2名), 5(30名)であり、stage 4の患者の割合が低かった。EQ-5D-5Lで用いたindex valueとVASには相関関係が認められた。NF1のindex valueは0.738であり、健常人(0.951)と比較して有意な低下がみられた。一方、stage2以下と医療費助成の対象となるstage3以上の比較では有意な差はみられなかった。NF1では軽症例においてもQOLスコアの低下がみられる項目があり、機能障害が軽度であっても整容面や将来的な不安や抑うつがNF1患者のQOLに影響を与えている可能性が推測された。

・診療ガイドラインの検討：2021年に国際エキスパートパネルによる改訂版NF1診断基準が発表されたため、2018年の我が国の診断基準との比較検討を行った。遺伝子診断の位置づけについては検討を要すると考えた。

・骨病変を有するNF1 QOL調査：患者でのでは骨密度の低下と独立して骨質低下例が存在し、これらと病的骨折との相関が示唆された。骨病変は患者のADLのみならず、QOLにも大きく影響していた。

・NF1患者におけるDNF切除術の診療実態の検討：おける3施設2診療科(福岡大、鳥取大、京都大学の皮膚科、形成外科)に入院下、DNFを切除したNF1患者を対象とした。症例は46例で男性13例、女性33例(71.7%)であった。NF1の家族歴は55%でみられ、皮膚の神経線維腫が極端に少ない例でもDNF症例は観察され、皮膚の神経線維腫の数とDNFの発生には相関はなかった。DNFの下床に合併するカフェオレ斑は10~50cm、発生部位は軀幹に多かった。切除を行なった腫瘍の大きさは30cm以下が多く、この結果から、これ以上、腫瘍が大きくなると切除を躊躇している可能性があると考えた。切除した腫瘍重量は、記載のあった39腫瘍で平均して615gであった。その中で、術中の出血に対して輸血施行群(17例)と輸血未施行群(22例)での解析では、輸血施行群で腫瘍重量が有意に大きかった。また術中の出血に対して、有用な止血デバイスを探

するためにDNFに対して外科的切除を行なった31例を対象に後向きに調査を行なった。結論として血管シーリングシステムはDNF手術に対して出血量を減らす有用なデバイスである可能性が示された。

・NF1の遺伝子解析の精度の検討：臨床的にNF1を強く疑う症例、強くは疑わないが否定はできない症例、全く疑わない症例(control群)の3群を対象に研究を行なった。具体的には患者の血液からDNAを採取し、NF1及び主要症候であるカフェオレ斑が出現するNF1以外のrasopathiesに対して明らかとなっている責任遺伝子に対して、バリエーションの有無並びにそれらに病的意義があるかの評価を行なった。臨床的にNF1を強く疑う群でのNF1遺伝子のバリエーション同定率は20/30例(66.7%)であり、臨床的にNF1を強く疑わないが否定はできない群、もしくは全く疑わない群では、それぞれ、2/12、2/38例にNF1遺伝子のバリエーションが見られた。強くは疑わないが否定できない群では1例に病的意義があるバリエーション(フレームシフト)が見られ、全く疑わない群では1例は病的意義がなく、もう1例に関しては病的意義が不明というアルゴリズム判定になった。臨床的にNF1を強く疑ったが検査でバリエーションが検出されなかった症例の中には、exome解析で検出できなかったスプライシング異常などの症例も含まれていると推測した。今後、本検査における診断の精度を向上させるためには、今回行ったexome解析に続く、二次的な検査の確立が必要であると考えた。

・2011年から2020年までに国立がん研究センター中央病院で加療した悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)60例を対象とし、Sporadic MPNSTとNF1 associated MPNSTにおける診療実態と、治療反応性と予後の比較を行った。①体腔内発生が30%を占めていた。②健診やフォローアップ中の画像検査で診断されたものが11.7%あった。③腫瘍径5cm以上のものが80%で、切除縁の違いにより生存に有意差はみられなかった。④Sporadic MPNSTとNF1 associated MPNSTの生存に有意差はみられなかった。⑤化学療法により一定の奏効は得られているが、予後延長効果はみられなかった。⑥Sporadic MPNSTとNF1 associated MPNSTの間で化学療法の効果に差はなかった。

・NF1モザイク症例を7例リクルートし、皮膚における色素斑の分布と神経線維腫の分布を記録し、末梢白血球からゲノムDNAを取得した。うち1例において、複数の神経線維腫からゲノムDNAを取得し解析した。

・全国で多科・多職種による診療体制を構築している施設として、現状では名古屋大学、慶応大学、岡山大学を含めて数が少ないことが明らかとな

った。米国における多科・多職種による NF1 診療の実態に関する情報を得た。日本との違いが明らかになり、今後の体制充実化に向けての基礎データとなった。結節型叢状神経線維腫の手術治療成績を明らかにして論文として発刊した (Ikuta K, Nishida Y, J Clin Med. 2022 Sep 26;11(19):5695)。

## NF2

・AMED 班と連携して NF2 に対するベバシズマブの医師主導治験(BeatNF2 trial:目標登録症例数 60 例) を実施した。2019 年 10 月福島県立医科大学での第 1 例の組み入れを行なったが、2020 年 4 月以降、新型コロナウイルス感染症による受診控え、県外移動の困難さ、登録症例の集積状況の停滞問題に直面した。これに対して、本研究班との連携のもと、実施施設追加、症例登録期間の 4 ヶ月間の延長を含むプロトコル改訂、治験に関する広報活動の強化を行なった結果、2021 年 6 月末の登録期間終了時点で、同意取得 90 例、うち適格・登録例 62 例であり、目的症例を達成した。2023 年 3 月 31 日現在、プロトコル治療ならびに経過観察期間をすべて終了し、現在最終解析作業を実施している。安全性に関して特記すべき事象はなかった。NF2 症例に対してベバシズマブの聴力改善効果を評価する本研究は世界的にみても最大規模の臨床試験であり、貴重な聴覚データが得られることが期待される。

・NF2 に対する人工聴覚器による聴覚再建の実態調査: アンケート調査を全国の脳神経外科施設を対象に実施、最終的に 382 施設から回答あり (回答率 44.1%)。ABI 実施 8 施設 22 例、CI7 施設 17 例にとどまることがわかった。耳鼻科医との院内の協力関係については、「ある」が 63.4%であった。本邦全体で実施された人工聴覚器による聴覚再建はわずか 2%と少数の施設で、少数例に実施されているにすぎないという現状が浮き彫りになった。アンケート結果を踏まえ、今後の方向性としてセンター化、集約化の方向が有力である。脳神経外科医および耳鼻科医からなるワーキンググループを組織した。NF2 の聴覚維持・再建に関する治療指針作成のための研究ワーキンググループ (NF2 聴覚維持・再建 WG) を立ち上げた。WG メンバーより聴神経腫瘍例に対する人工聴覚器手術実施例として、聴性脳幹インプラント手術 7 例、人工内耳手術 14 例の詳細なデータが集積できた。聴覚が全く得られなかった症例も存在したが、ほぼ全例で聴覚が得られていることが確認された。

・日本で人工内耳手術を実施している全 102 施設に対して実態調査を行い、8 割以上の施設より有効回答を得た。集計された結果より、聴神経腫瘍

例に対して ABI は 13 例、人工内耳は 36 例で実施されていることが確認された。

・NF2 患者の末梢神経鞘腫は腫瘍の性状 (組織型)、により手術を実施する診療科が異なる傾向があった。NF2 を多く診テイル施設では摘出術の方法は類似点が多いと思われた。摘出術前の生検の有無による手術成績の相違が検討されていなかった。

・指定難病データベース (難病 DB) を用いた、難病法施行前後の NF1、NF2 の医療費助成申請患者データの分析: 1 年目 (2020 年度) は、難病法施行前のデータを用いて、NF2 患者の社会的非自立に関わる要因を明らかにした。2 年目は難病法施行後のデータの利用申請を行い、3 年目に分析した。全国の医療費助成新規申請患者の発生率は法施行前後ともに NF1 では人口 100 万対 2.5 前後、NF2 では人口 100 万対 0.4 であった。QOL 評価項目のうち中等度以上の痛み・不快感 (55%) やメンタル不調 (不安・ふさぎ込み) (45%) は NF1、NF2 とも同程度であった。

## TSC

・TSC に対する mTOR 阻害薬の効果が腫瘍のみならず脳機能障害でも見られること、病変間・症例間で差があることを指摘し、その理由の一部を明らかにした。国際的 TSC 診断基準と観察・管理の推奨の要点と問題点、また成人期移行の問題点を整理した。

・まず、Mitf-M-特異的に *Tsc2* をノックアウトし、色素細胞特異的に mTORC1 が活性化して白斑とてんかん、行動異常を起こす、コンディショナル TSC2 KO モデルマウスを作製し、本マウスの皮膚のメラノサイトと海馬の中枢神経細胞においては mTORC1 の活性化とオートファジーの異常、ER/ミトコンドリアの酸化ストレスの異常が起こっており、その結果皮膚においてはメラニン産生が低下して白斑が出現し、中枢神経においてはてんかんが発症する事を示した。さらにそれらの異常が、シロリムスの投与により解消されることによって、白斑、てんかん、TAND が軽快治癒することも示してきた。本年度は結節性硬化症の中枢神経系症状の発症機序をさらに詳しく解析し、結節性硬化症のてんかん・TAND 発症マウスではミクログリアが M1 よりの性状を示しており、シロリムスの投与により M2 寄りに戻ること示して、結節性硬化症の中枢神経症状はこのミクログリアの極性の変化によって生じ、シロリムス投与によりこの極性が正常に戻ることにより、症状が軽快治癒すると考えられることを示した。

・TSC に伴う乳児期発症のてんかん症例に対して、EVL による早期介入を試みた。有害事象として高 TG 血症と低 IgG 血症を認めたものの、EVL の継続は可能であった。また EVL 投与前後でリンパ球サ

ブセットに変化を認めず、リンパ球幼弱化試験でも反応の低下は認めなかった。乳児期からの EVL 使用に関しては。用量設定の問題、予防接種との関係など今後解決すべき課題があり、多施設共同研究での検討を要する。

## XP

・診断について：神戸大学と大阪医科薬科大学と合わせて、3年間で XP 疑いにて紹介された患者 43 例の診断をし (22+21 例)、その中で 16 例の XP を新規に確定診断した。内訳：A 群；4+3 例、C 群；1+1 例、D 群；1 例、V 型；1+3 例で、中間群 (相補性群未確定) が 2 例である。過去の未診断例からコケイン症候群 1 例、F 群 1 例を診断した。遺伝型確認例では遺伝型・表現型関連がみられた。XP ではないと確定した症例が 8 例 (いずれも最終結論は通常の雀卵斑) あり、残りは検索中である。

・歯科的介入を行った XP 家族会の会員 44 名に対して、嚥下に関するアンケート調査を行った。34 名 (5-43 歳、21.1±8.0 歳) より回答を得た。嚥下トレーニングを行っているのは 3 名に過ぎず、マウスピース作成を行ったのが 2 名、食事形態を変えたのが 1 名であった。5 名で吸引を開始していた。マウスピース作成の 1 名において、よく噛むようになったという変化が認められた。口腔機能の調査では、舌圧、咬合力は、神経症状のない C 群では保たれていたが、A 群、D 群では低下を認めた。口腔乾燥度は年齢上昇とともに低下し、統計学的に有意差を認めた。

・全国 XP 家族会 108 名に対して、心臓合併症に関するアンケート調査を行った。81 名 (1-42 歳、21.2±9.2 歳) より回答を得た。10 名において徐脈 (27.8±4.0 歳時)、5 名 (22.4±4.6 歳時) において不整脈、6 名 (23.8±9.6 歳時) において機能低下を含む心臓超音波検査異常を認めた。23 名で心電図、63 名で心臓超音波検査が行われたことがないという回答であった。経過を追っている XP-A 患者 2 名で心合併症を認めた。1 名は 25 歳時に Wenckebach 型房室ブロックと軽度の心筋肥厚を認め、27 歳時に夜間の 18 秒ほどの一時的な心停止を認めた。Mobitz II 型房室ブロックを認めていた 1 名では、徐脈の増悪、心機能低下を認め、32 歳時に心不全で死亡した。病理解剖にて、心室の心筋間に脂肪沈着を認めた。心筋自体の変性は目立たず、心筋間の線維化もほとんど認められなかった。免疫組織染色を行い、酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) で心臓全体が、superoxidedismutase 2 (SOD2) で心筋細胞が陽性となり、酸化ストレスの心臓への関与も示唆された。

・XP 患者と介護者の QOL 調査の結果：XP-A 重症型 7 名、XP-D 群 (neurological XP-D) 2 名、同じ小児期発症の神経皮膚症候群である結節性硬化症 (TSC) 4 名、およびその保護者を対象とした。XP-A 重症型の患者において、本班会議で策定した重症度スコア (総得点) と小児期の QOL 評価尺度である COOP chart (総得点) に正の相関を認めた。保護者に対しては国民標準化された評価尺度である SF-12 (全平均) を用いて評価し、患児の COOP chart (総得点) との間に負の相関を認めた。以上から XP-A 重症型では患者の QOL が患者の重症度や保護者の QOL と相関することが示唆された。保護者の SF-12 における因子分析では、身体的側面や社会的側面においては XP 重症型とそれ以外で差がなかったが、精神的側面については XP-A 重症型の保護者が 1 名を除いても国民標準値を下回っており、他の型よりも低い傾向にあった ( $p=0.07$ )。保護者の QOL 低下の要因として、患者のケア以外にも自身の健康問題や親の介護など、複合的な要因が聴取された。

・XP 診療に関わる中で、XP の診断だけでなく、XP 患者の皮膚がん治療に携わることも多いが、XP 患者の皮膚がん診療についてはエビデンスが不足している。基本的には早期発見、早期治療が原則であるものの、中には進行が早い患者が存在する。ある種の化学療法に対しては感受性が高いことも知られているが、化学療法の使用についてもエビデンスが不足していることが明らかとなった。また、最良の治療を実践するためには、XP 患者の皮膚がんを診療する医療者だけでなく、患者との情報共有、患者や介護者における自己診断方法の周知方法などを検討する必要があると考えた。

## ポルフィリン症

・遺伝子診断：3年間でポルフィリン症が疑われた 21+17 家系、27+26 名に対し、遺伝子診断を行った。赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP) 11+20 名、先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP) 1、晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) 1、多様性ポルフィリン症 (VP) 1、急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) 1+3 名、遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP) 1、病型不明ポルフィリン症 3 家系であった。これらのうち EPP8 家系で FECH に病的変異が同定された。8 つの変異のうち新規なものは 6 種類であった。EPP と臨床的に診断された 1 家系では、ALAS2 遺伝子に病的変異が同定され、X連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症と確定診断 (XLEPP) された。VP と臨床診断された家系では PPOX 遺伝子に新規の変異が同定された。

・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ポルフィリン症の文献を調べた

ところ、海外には急性ポルフィリン症の急性症状の対処、治療について解説されたガイドラインは存在するが、各ポルフィリン症の病型を網羅した包括的なガイドラインは存在しない。治療に関しては、急性症状に対して用いられるヘミン製剤およびギボシランナトリウムについてはエビデンスレベルの高い文献があるので高い推奨度を付与できる。一方、その他の治療に関しては大部分が症例報告やケーススタディーであった。

#### D. 考察

・NF1における痒みの研究は今後、学術雑誌に原著論文として投稿予定である。NF1のピコ秒レーザー治療においてもナノ秒レーザーと同様の合併症の発生には十分留意する必要があることがわかったので、今後注意喚起をしていく。

・NF1では健常人と比較して、明らかに健康関連QOLが低下していたが、今回我々が行った調査は小規模であり、将来的にEQ-5D-5Lを医療費助成基準の重症度の判定に用いることができるかどうかについては、今後多施設でさらなる大規模調査を行う必要がある

・NF1における骨病変のQOL調査の結果から、骨密度のみならず骨質を含めた骨代謝動態に対して患者個々に応じたテーラーメイド治療薬の選択。骨病変を伴った患者に対する身体的支援に活用する。

・NF1のDNFの切除に際して、出血量を軽減するデバイスについては、血管シーリングシステムが有用な可能性を示したが、症例数が十分ではなかったため引き続き研究を継続して、今後の治療指針に役立てる。

・NF1遺伝子は、非常に分子量が大きく、またhot spotがない。またNF1遺伝子のどこかにバリエーションが見つかったとしても、その蛋白（ニューロフィブロミン）に対しての病的意義があるかは未だ十分なデータがないのが現状である。今回、比較的簡易なエクソーム解析を行い、臨床像でNF1を強く疑う群、強くは疑わないが否定できない群、否定的な群に分けてそれぞれ遺伝学的検査結果と対比を行った。結果、臨床的にNF1を強く疑う症例においても同定率（NF1遺伝子に病的変異があると確定できた確率）は66.7%であった。今後、実臨床で用いるためには、今回行ったエクソーム解析の手法の見直しや、同定できなかった場合に行う二次的な検査の確立が必要であると考えられる。

・NF1から発症したMPNSTの臨床経過に関する研究の臨床経過をアップデートし論文化を目指す。

・NF1のモザイク症例の研究では今回の解析例は女性であったため、生殖細胞におけるモザイク率を検定することはできなかった。今後、神経線維腫、カフェオレ斑、末梢白血球、精子などの複数の組織における原因遺伝子変異のモザイク率を検出する手法の開発を通じ、女性患者の卵子にお

けるモザイク率を推定する手法の開発へと活用する。

・日本における多科・多職種によるNF1診療体制を構築する施設を増やすことが必要であることを、日本レックリングハウゼン病学会と連携して全国に発信する。構築されている施設については、学会ホームページおよび患者会との連携により情報を発信する。米国および欧州における多科・多職種によるNF1診療、フォローアップ体制の長所を日本における診療に取り入れていく。叢状神経線維腫については令和4年11月からセルメチニブの処方が可能となったので、セルメチニブの治療成績を集積することで手術治療成績との比較を通じて、適切な診療方針を患者・家族に提供する。

#### NF2

・現在NF2に対するベバシズマブの医師主導試験の最終集計・解析を実施しているが、これらの知見は、この分野において最大規模のデータであり、今後の診療指針策定のための重要な基礎データになるとともに、国際的にも重要な情報発信になることが期待される。

・NF2の聴神経腫瘍切除後の聴覚再建に関して、「神経線維腫症2型(NF2)の聴覚維持・再建に関する診療指針作成のための研究ワーキンググループ」内での指針策定のための検討を進め、今後の診療指針に反映させる。

・本研究の成果および立ち上げたNF2聴覚維持・再建WGを中心に、どのようなタイミングで補聴器から人工聴覚器へ切り替えるのか、人工内耳または聴性脳幹インプラント、いずれの人工聴覚器が聴神経腫瘍例に対して有効か、長期的な装用効果が得られるか発表し、最終的には本研究をベースとして、診療指針作成を目指す。

・NF2患者の脊髄・末梢神経腫瘍は摘出術前の生検の有無による手術成績の相違が検討されていなかったため、今後この点についての検討を進めて、診療指針に反映させる。

・難病DBにおけるNF1とNF2の医療費助成新規申請患者の発生状況は難病法施行後も顕著な変化を認めなかった。難病DBの有用性を明らかにすると共に、神経難病患者のQOL向上が重要な課題であることが示された。

#### TSC

・TSCに関する研究成果を、TSC患者の全身臓器の診療を生涯にわたりシームレスに提供とするための基盤として活用する。

・TSCの白斑と中枢神経症状が同じ機序でおこるのであれば、取り扱いが容易な皮膚症状の解析により取り扱いの難しい中枢神経症状の程度の判定や、治療薬の効果などを推測することができ、

TSC の診断、症状程度の判定、新規治療法の開発に役立つと考えられる。

- ・TSC レジストリシステムを運用、維持し、臨床データを蓄積していく。これにより多くの診療科による包括的な診療体制が確立し、TSC 患者の QOL および予後の改善が期待できる。本レジストリシステムのデータは、将来的な TSC 研究のための基盤データとして二次活用することも可能である。
- ・TSC に対して EVL を使用する際のマネジメントについてガイドライン等に取り入れ周知を図っていく。
- ・乳幼児の TSC での EVL 使用例での予防接種について登録を行い検討するための臨床研究を開始した。

#### XP

- ・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。同時に今後も引き続き 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。
  - ・今後も臨床情報を蓄積し、今回構築した難病プラットフォームによる XP 症例のレジストリー登録を進める。
  - ・日常診療の場面や患者会等を通じて情報提供をおこなうとともに、診療ガイドラインにも反映させる。
- 今後、学会などを通じて医療従事者に周知を図る。

#### ポルフィリン症

- ・診断したポルフィリン症の病型分類、各原因遺伝子のバリエーションと症状の関係などを今後の診療ガイドラインに反映させる。

#### D. 結論

- ・NF1 と XP は難病プラットフォームを利用した疾患レジストリシステムを立ち上げ、運用を開始した。
- ・TSC は日本結節硬化症学会と連携し、患者さんか型の双方向性のレジストリを確立して運用を開始した。
- ・NF1、NF2、XP の患者における QOL 調査を多角的に、実施した。
- ・3年間を通して、XP とポルフィリン症は全国から紹介される疑い症例の遺伝子診断を実施し、難病行政に貢献した。
- ・NF1 は遺伝子解析の限界も明らかとなった。
- ・上記、遺伝子診断、QOL 調査、レジストリでの患者情報の集積などを反映させて、今後の診療ガイドラインの改定に資する。

#### E. 研究発表

- 論文発表
- 錦織千佳子：光生物学の最新動向. Bella Pella、川島眞編、メディカルレビュー社、東京、36-39、2022
- 古村南夫：総論 III 美容皮膚科に用いる機器・化粧品の基本知識 14 高周波. 尾見徳弥、宮田成章、宮地良樹、森脇真一編、あたらしい美容皮膚科学、南山堂、東京、99-102、2022
- 古村南夫：美白外用薬. 佐藤伸一、藤本学、門野岳史、梶島健治編、今日の皮膚疾患治療指針第 5 版、医学書院、東京、238-240、2022
- 古村南夫：ビマトプロスト. 佐藤伸一、藤本学、門野岳史、梶島健治編、今日の皮膚疾患治療指針第 5 版、医学書院、東京、241-241、2022
- 古村南夫：各論 11 章色素異常症. 山根源之編、歯科医のための皮膚科学第 3 版、医歯薬出版株式会社、東京、77-78、2023
- 古村南夫：各論 12 章母斑. 山根源之編、歯科医のための皮膚科学第 3 版、医歯薬出版株式会社、東京、79-83、2023
- 古村南夫：各論 13 章母斑症. 山根源之編、歯科医のための皮膚科学第 3 版、医歯薬出版株式会社、東京、84-89、2023
- 吉田雄一：「神経線維腫症 1 型診療ガイドライン」の検証. 高橋健造、佐伯秀久編、皮膚疾患 最新の治療 2021-2022、南江堂、東京、36-40、2021
- 吉田雄一：21 母斑，母斑症. 神経線維腫症 1 型 (NF1, von Recklinghausen 病), 2 型 (NF2). 佐藤伸一、藤本学、門野岳史、梶島健治編、今日の皮膚疾患治療指針第 5 版、医学書院、東京、728-731、2022
- 吉田雄一：16 悪性末梢神経鞘腫瘍. 常深祐一郎、渡辺大輔編、皮膚疾患診療実践ガイド第 3 版、文光堂、東京、703-704、2022
- 松尾宗明：神経皮膚症候群. 今日の小児治療指針 (第 17 版) 水口雅他編 (分担) p. 685, 2020, 医学書院
- 松尾宗明：自閉スペクトラム症、知的発達症. 水口雅他編 (分担)、今日の小児治療指針 (第 17 版)、医学書院、東京、708-709、2020
- 松尾宗明：神経線維腫症 (von Recklinghausen 病). 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編、小児疾患診療のための病態生理 3. 改訂第 6 版、東京医学社、東京、292-297、2022
- 水口雅：[神経疾患] 結節性硬化症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編、小児疾患診療のための病態生理 3. 改訂第 6 版、東京医学社、東京、281-286、2022
- 金田眞理：特集昔ながらの外用药と新しい外

- 用薬-理論を学び、実践に移す case12  
Part3. 新しい外用薬一使い方のコツを伝授  
します ラパリムスゲル®の使い方. 吉川義  
顕編、Visual Dermatology 19(10)、秀潤社、  
東京、1054-1056、2020
16. 金田眞理：ファブリー病に対する酵素補充療法は、被角血管腫を改善させるか. 日本先天性代謝異常学会編、ファブリー病診療ガイドライン、診断と治療社、東京、18-19、2021
  17. 金田眞理：7章 その他の疾患 3. 結節性硬化症. 梶島健治、宮地良樹編、エビデンスに基づく皮膚科新薬の治療指針、中山書店、東京、220-228、2021
  18. 金田眞理：C 臨床症状 3 皮膚症状. 衛藤義勝、大橋十也編、ファルリー病 Up Date 改訂第2版、診断と治療社、東京、82-83、2021
  19. 金田眞理：結節性硬化症. 福村直樹編、皮膚科の臨床 臨時増刊号、金原出版、東京 343-348、2022
  20. 金田眞理：結節性硬化症 (Bourneville-Pringle 病). 宮地良樹編、皮膚疾患診療 実践ガイド 第3版、文光堂、東京、715-717、2022
  21. 波多野孝史：VII 嚢胞性腎疾患 10 結節性硬化症. 柏原直樹編、腎臓症候群 (第3版)、日本臨床社、東京、264-268、2022
  22. 波多野孝史：VIII 腫瘍性腎疾患 7 腎血管筋脂肪腫. 柏原直樹編、腎臓症候群 (第3版)、日本臨床社、東京、335-339、2022
  23. 森脇眞一：光線過敏症. 永井良三編、今日の治療指針第8版、医学書院、東京、1567-1569、2020
  24. 森脇眞一：色素性乾皮症. 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一編、今日の小児治療指針第17版、医学書院、東京、820-821、2020
  25. 森脇眞一：コケイン症候群. 錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇眞一編、臨床光皮膚科学、南江堂、東京、157-161、2021
  26. 森脇眞一：紫外線高感受性症候群. 錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇眞一編、臨床光皮膚科学、南江堂、東京、162-163、2021
  27. 森脇眞一：硫黄欠乏性毛髪発育異常. 錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇眞一編、臨床光皮膚科学、南江堂、東京、164-166、2021
  28. 森脇眞一：遮光対策とサンスクリーン剤. 錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇眞一編、臨床光皮膚科学、南江堂、東京、187-190、2021
  29. 森脇眞一：紫外線とビタミンD. 田中清、内藤裕二、瀧谷公隆責任編集、ビタミン・バイオファクター総合辞典、朝倉書店、東京、462-463、2021
  30. 森脇眞一：光接触皮膚炎. 高橋健造、佐伯秀久編、皮膚疾患最新の治療 2021-2022、南江堂、東京、121、2021
  31. 森脇眞一：皮膚科用剤一覧 サンスクリーン剤. 高橋健造、佐伯秀久編、皮膚疾患最新の治療 2021-2022、南江堂、東京、335-339、2021
  32. 森脇眞一：エリテマトーデスにおける光線過敏用の機序と診断. 藤本学編、皮膚科膠原病を極める、中山書店、東京、96-97、2021
  33. 森脇眞一：アトピー性皮膚炎患者の紫外線対策. 大塚篤司編、まるごとアトピー、医学書院、東京、272-278、2022
  34. 森脇眞一：光線過敏性試験. 宮地良樹、常深祐一郎、渡辺大輔編、皮膚疾患診療実践ガイド第3版、文光堂、東京、146-151、2022
  35. 森脇眞一：サンスクリーン剤の使い方. 尾見徳弥、宮田成章、宮地良樹、森脇眞一編、新しい美容皮膚科学、南山堂、東京、164-167、2022
  36. 森脇眞一：飲む日焼け止めの効果は？. 宮地良樹、常深祐一郎編、皮膚科診療 Controversy、中外医学社、東京、334-336、2022
  37. 森脇眞一：光線過敏症の概念と分類. 佐藤伸一、藤本学、門野岳史、梶島健治編、今日の皮膚疾患治療指針第5版、医学書院、東京、653-654、2022
  38. 森脇眞一：色素性乾皮症. 高橋健造、佐伯秀久編、皮膚疾患最新の治療 2023-2024、南江堂、東京、124、2023
  39. 森脇眞一：光線過敏症. 福井次矢、高木誠、小室一成編、今日の治療指 2023 年度版-私はこう治療している、医学書院、東京、1257-1258、2023
  40. 中野英司：色素性乾皮症. 高橋健造、佐伯秀久編、皮膚疾患最新の治療 2021-2022、南江堂、東京、124、2021
  41. 中野創：光線過敏症 [ポルフィリン症など]. 出光俊郎、神部芳則編、口腔粘膜・皮膚症状から「見抜く」全身疾患、南江堂、東京、24-26、2020
  42. 中野創：ポルフィリン症総論. 錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇眞一編、臨床光皮膚科学、南江堂、東京、124-141、2021
  43. 大門眞：ポルフィリン症. 矢崎義雄、小室一成編、内科学第12版、朝倉書店、東京、443-448、2022
  44. 西田佳弘：8. 骨軟部腫瘍. 池田浩、高平尚伸編、PT・OT の整形外科学、文光堂、東京、123-143、2022
  45. 西田佳弘：III 腫瘍による切断 下肢の切断術の実際. 田仲康仁、富村奈津子編、四肢切断術のすべて、メジカルビュー社、東京、

- 147-157、2023
46. 錦織千佳子：ポルフィリン（コプロポルフィリン、プロトポルフィリン、ポルホビリノゲン）。内科 125(4)増大号：776-777, 2020
  47. Yamano N, Kunisada M, Kaidzu S, Sugihara K, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Yoshioka A, Igarashi T, Ohira A, Tanito M, Nishigori C : Long-term effects of 222 nm ultraviolet radiation C sterilizing lamps on mice susceptible to ultraviolet radiation. Photochem Photobiol 96(4): 853-862, 2020
  48. Okoshi H, Yamauchi T, Suka M, Saito K, Nishigori C, Yanagisawa H: Social Independence of Patients with Neurofibromatosis Type 2 in Japan: Analysis of a National Registry of Patients Receiving Medical Expense Subsidies, 2004-2013. Neurol Med Chir 60(9): 450-457, 2020
  49. Tsuji Y, Ueda T, Sekiguchi K, Nishiyama M, Kanda F, Nishigori C, Toda T, Matsumoto R: Progressive length-dependent polyneuropathy in xeroderma pigmentosum group A. Muscle Nerve 62(4): 534-540, 2020
  50. Sugaya M, Funamizu K, Kono M, Okuno Y, Kondo T, Ono R, Akiyama M, Nishigori C, Sato S: Whole-exome sequencing and host cell reaction assay lead to a diagnosis of xeroderma pigmentosum group D with mild ultraviolet radiation sensitivity. J Dermatol 48(1):96-100, 2021
  51. Takaoka Y, Ohta M, Tateishi S, Sugano A, Nakano E, Miura K, Suzuki T, Nishigori C : In Silico Drug Repurposing by Structural Alteration after Induced Fit: Discovery of a Candidate Agent for Recovery of Nucleotide Excision Repair in Xeroderma Pigmentosum Group D Mutant (R683W). Biomedicines 9(3):429, 2021
  52. 中野英司、錦織千佳子：皮膚悪性腫瘍（第2版）。日本臨床 79 増刊 2：177-182, 2021
  53. 小野竜輔、大戸梨沙、飯田裕里佳、新川衣里子、田井志正、錦織千佳子：口唇に巨大な有棘細胞癌を発症した色素性乾皮症 C 群。皮膚病診療 43(7)：649-653, 2021
  54. 中野英司、錦織千佳子：色素性乾皮症 疫学調査と症例から学ぶ。Derma 315: 57-63, 2021
  55. Yamano N, Kunisada M, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Igarashi T, Nishigori C : Evaluation of Acute Reactions on Mouse Skin Irradiated with 222 and 235 nm UV-C. Photochem Photobiol 97(4): 770-777, 2021
  56. Sugiyama A, Nishigori C, Tujimoto M, Togawa Y, Kuwabara S: Clinical Reasoning : A 60-year-old man with ataxia, chorea, and mild cognitive impairment. Neurology 99(14) : 618-625, 2022
  57. Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, Fujita T, Ueda T, Ono R, Murakami S, Moriwaki S, Nishigori C : A clinical trial on the efficacy and safety of NPC-15 for patients with xeroderma pigmentosum exaggerated sunburn reaction type: XP-1 study protocol for a multicenter, double-blinded, placebo-controlled, two-group crossover study followed by a long-term open study in Japan. BMJ Open 13(3) : e068112, 2022
  58. Yoshioka A, Nakaoka H, Fukumoto T, Inoue I, Nishigori C, Kunisada M : The landscape of genetic alterations of UVB-induced skin tumors in DNA repair-deficient mice. Exp Dermatol 31(10) : 1607-1617, 2022
  59. Nobeyama Y, Yasuda K. Asahina A : Abnormal peripheral blood cell counts in neurofibromatosis type 1. Sci Rep 12(1):18800, 2022
  60. 古村南夫：Q21 レーザー・光線治療は痤瘡に効果があるのでしょうか、付属器疾患 その疑問にお答えします！ - ニキビから巻き爪まで Q&A50 - 第II章 脂腺。皮膚臨床 62 : 793-800, 2020
  61. Yoshida Y, Ehara Y, Yamamoto O: Melanoma in a patient with neurofibromatosis 1: A single institutional study in Japan. J Dermatol 47(8):e302-303, 2020
  62. Koga M, Yoshida Y, Ehara Y, Imafuku S: Medical costs of surgical intervention for hospitalized patients with neurofibromatosis 1 in Japan. Eur J Dermatol 30(5) : 618-620, 2020
  63. 古賀文二, 吉田雄一, 今福信一：神経線維腫症 1 型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点。日皮会誌 130(12) : 2551-2555, 2020
  64. 吉田雄一：特集 I 皮膚科医が知っておくべき皮膚疾患 神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）の精神症状。精神科 38(2) : 162-166, 2021
  65. Ehara Y, Yoshida Y, Higaki-Mori H, Yamamoto O: Treatment with sirolimus gel folliculocystic and collagen hamartoma in tuberous sclerosis complex. Dermatol Sin 39(3): 163-164, 2021

66. 吉田雄一: 母斑・母斑症の診療 update-基礎から実践まで. 神経線維腫症 1 型. MB Derma 317: 1-6, 2022
67. 吉田雄一: 神経線維腫症 1 型 (NF1) の治療の現状. 皮膚病診療 44(11):964-969, 2022
68. Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S: Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis 1 in Japan: A questionnaire survey using EQ-5D-5L. J Dermatol 49(12): 1228-1232, 2022.
69. 松尾宗明: 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】神経疾患 神経線維腫症. 小児科臨床 73(5): 645-648, 2020
70. 松尾宗明: NF1 (関連疾患: 神経線維腫症 1 型) 小児遺伝子疾患事典. 小児科診療 84(11): 1487-1490, 2021
71. Sakata Y, Nakamura T, Ichinose F, Matsuo M: Thalamic aphasia associated with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A case report. Brain Dev 44(8): 583-587, 2022
72. Sakata Y, Nakamura T, Matsuo M: Reply: Amnesic aphasia in MELAS can be epileptogenic. Brain Dev 44(8):591-591, 2022
73. Ishitsuka Y, Irie T, Matsuo M: Cyclodextrins applied to the treatment of lysosomal disorders. Drug Deliv Rev 191: 114617, 2022
74. Higuchi N, Nakamura T, Yoshioka F, Sanefuji M, Matsuo M: Two differential cavities in syringomyelia of pediatric Chiari I malformation presenting with unilateral foot drop. Brain Dev 45(3): 191-195, 2023
75. Yoshida M, Yamazaki T, Funasaki H, Marumo K: A platelet-rich plasma therapy for ulnar collateral ligament injuries of elbows in baseball pitchers. Jpn J Orthop Sports Med 40: 309-314, 2020
76. Yoshida M, Funasaki H, Kato S, Tonotsuka H, Kato M: Treatment with locking plate fixation for distal end fractures of the clavicle. Orthopaedic Surgery and Traumatology 4: 13-16, 2020
77. Yoshida M, Funasaki H: Optimal Platelet Concentration for The Therapeutic Effect of Autologous Neutrophil-Reduced Platelet Rich Plasma in A Rat Model of Achilles Tendinopathy. Muscles, Ligaments and Tendons Journal 10: 612-621, 2020
78. Tanaka K, Funasaki H, Murayama Y, Nagai A, Kawai K, Saito M, Suzukawa M, Aoyama M, Tanaka H, Aoki H: Age-related differences in glenohumeral internal rotation deficit, humeral retrotorsion angle, and posterior shoulder tightness in baseball players. J Shoulder Elbow Surg 31(6): 1184-1192, 2022
79. Funasaki H, Yoshida M, Kato S, Kato M, Tanaka K, Tokashiki T: Signal intensity on MRI after conservative treatment of patients with full-thickness rotator cuff tears: Correlation with shoulder pain. J Orthop Sci 28(2): 339-345, 2023
80. 今福信一: 写真で学ぶ皮膚科学 レックリングハウゼン病の臨床像と新しい展開. 皮膚アレルギーフロンティア 20(1): 38-39, 2022
81. 原政人: 神経外科医として末梢神経にまで守備範囲を広げる意味. 脊髄外科 36(1): 5-11, 2022
82. 齋藤清、市川優寛、岩楯兼尚、藤井正純: 神経線維腫症 2 型の治療-ベバシズマブ医師主導治験を含めて. 脳神経外科速報 30: 276-282, 2020
83. Fujii M, Kobayakawa M, Saito K, Inano A, Morita A, Hasegawa M, Mukasa A, Mitsuhashi T, Goto T, Yamaguchi S, Tamiya T, Nakatomi H, Oya S, Takahashi F, Sato T, Bakhit M: Rationale and Design of BeatNF2 Trial: A Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Patients with Neurofibromatosis Type 2 Related Vestibular Schwannoma. Curr Oncol 28(1): 726-739, 2021
84. 蛭田亮, 藤井正純: 神経線維腫症 2 型 Precision medicine の最新情報. 脳神経外科 50(1): 150-161, 2022
85. 水口雅: mTOR 系神経伝達と知的機能の関連-結節性硬化症の脳症状の分子病態と治療-. 認知神経科学 22(1):49-56, 2020
86. Mizuguchi M, Ohsawa M, Kashii H, Sato A: Brain symptoms of tuberous sclerosis complex: Pathogenesis and treatment. Int J Mol Sci 22(13): 6677, 2021
87. 水口雅: [提言] 転科困難な小児慢性疾患の移行期医療. 小児保健研究 80(5): 549, 2021
88. 尾方克久、望月葉子、齋藤利雄、崎山快夫、水口雅、久保田雅也、三牧正和、奥野龍禎、池田昭夫、小森哲夫、米山明、望月秀樹、日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会: 神経系疾患を対象とする小児-成人移行医療についての展望: 現状と課題. 臨床神経学 62(4): 261-266, 2022
89. 水口雅: [成人期における主な小児期発症疾

- 患の病態・管理：神経・筋疾患]結節性硬化症. 小児内科 54(9): 1568-1572, 2022
90. Kashii H, Kasai S, Sato A, Hagino Y, Nishito Y, Kobayashi T, Hino O, Mizuguchi M, Ikeda K : Tsc2 mutation rather than Tsc1 mutation dominantly causes a social deficit in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Genomics* 17(1): 4, 2023
  91. Koguchi-Yoshioka H, Nakamura A, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto M, Wataya-Kaneda M : Effect of sirolimus gel on sweating: A pilot study. *J Dermatol* 48(4): e161-e162, 2021
  92. Koguchi-Yoshioka H, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto I, Wataya-Kaneda M : Hypohidrosis in the macules in tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis. *J Dermatol* 48(3): 418-419, 2021
  93. Sato A, Tominaga K, Iwatani Y, Kato Y, Wataya-Kaneda M, Makita K, Nemoto K, Taniike M, Kagitani-Shimono K : Abnormal white matter microstructure in the limbic system is associated with tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders. *Front Neurol* 13: 782479, 2022
  94. Takahashi A, Hattori S, Sakai E, Yang L, Katayama I, Fujimoto M, Wataya-Kaneda M : Distribution of hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 87(1): 237-240, 2022
  95. 金田真理 : これが母斑症だ！皮膚アレルギーフロンティア 20(1): 36-37, 2022
  96. Hayashi M, Wataya-Kaneda M, Koguchi-Yoshioka H, Arase N, Kubo T, Nakano H, Fujimoto M : Familial Michelin Tire Baby Syndrome. *J Dermatol* 49(7): e219-e220, 2022
  97. Koike-Kumagai M, Wataya-Kaneda M : Neuroinflammation and Microglial Polarity: Sirolimus Shifts Microglial Polarity to M2 phenotype in a Mouse Model of Tuberous Sclerosis Complex. *J Exp Neurol* 3(3): 63-70, 2022
  98. Dill PE, Bessis D, Guidi B, Hadj-Rabia S, Itin P, Koenig MK, Moreno-Artero E, Erlanger TE, Cattaneo M, Weber P, Wataya-Kaneda M : Validation of the Index for Facial Angiofibromas: A new scoring tool to assess facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol* 87(6): 1448-1450, 2022
  99. Koguchi-Yoshioka H, Nakano H, Akasaka E, Tanemura A, Katayama I, Sawamura D, Fujimoto M, Wataya-Kaneda M : Author reply to “WNT10A variant and severe scoliosis?”. *J Dermatol* 49(11): e424-e425, 2022
  100. Wataya-Kaneda M, Watanabe Y, Nakamura A, Yamamoto K, Okada K, Maeda S, Nimura K, Saga K, Katayama I : Pilot Study for the Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1 Patients Using Topical Sirolimus Gel. *J Am Acad Dermatol* 88(4): 877-880, 2023
  101. Hatano T, Egawa S : Renal angiomyolipoma with tuberous sclerosis complex: How it differs from sporadic angiomyolipoma in both management and care. *Asian J Surg* 43(10): 967-672, 2020
  102. Hatano T, Ohno Y, Imai Y, Moritake J, Endo K, Tamari M, Egawa S : mproved health-related quality of life in patients treated with topical sirolimus for facial angiofibroma associated with tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis* 15(1): 133-139, 2020
  103. Hatano T, Endo K, Tamari M : Efficacy and safety of low-dose everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Int J Clin Oncol* 26(1): 163-168, 2021
  104. Hatano T, Endo K : The characteristics and optimal treatment of urolithiasis associated with tuberous sclerosis complex. *Int Urol Nephrol* 53(9): 1785-1790, 2021
  105. Taga H, Yonenaga K, Eno Y, Yasumitsu T, Hatano T, Matsuo A, Takato T : Significant cases of central cusps, enamel pits, and oral fibromas in tuberous sclerosis complex. *Odontology* 109(1): 279-283, 2021
  106. 波多野孝史 : 母斑症と泌尿器腫瘍疾患. *泌尿器科* 16: 157-165, 2022
  107. 浅井俊弥、馬場直子、波多野孝史 : 精神・神経症状のない結節性硬化症成人例. *皮膚病診療* 44: 970-975, 2022
  108. Hatano T, Yuri Y : Therapeutic effect of everolimus on small renal angiomyolipoma in cases of tuberous sclerosis complex-related epilepsy and subependymal

- giant cell astrocytoma. *Asian J Surg* 43(3): 1236-1237, 2023
109. 森脇真一: 赤ら顔一つくらないためのスキンケア・遮光“顔の赤み”鑑別・治療アトラス. *Monthly Book Derma* 294: 267-270, 2020
  110. 森脇真一: 光線テスト 皮膚科医に必要な生体検査. *Visual Dermatology* 19 (臨時増刊号): 119-122, 2020
  111. 森脇真一: 可視光線の功罪. *日皮会誌日本皮膚科学会雑誌* 130(9): 2043-2046, 2020
  112. 森脇真一: 日光に関係のある皮膚疾患-光線過敏症を中心に. *Monthly Book Derma* 303: 12-20, 2020
  113. Onishi M, Tsunoda K, Maeda F, Moriwaki S, Amano H: Angiosarcoma of the Auricle in a Patient with Xeroderma Pigmentosum Variant. *Case Rep Dermatol* 12(2): 144-149, 2020
  114. Hirakawa Y, Futaki S, Furukawa F, Kondo Y, Moriwaki S: Acute changes in nidogen-1 expression in the epidermal basement membrane of a 3-dimensional cultured human skin model after ultraviolet B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 36(6): 499-502, 2020
  115. 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のでしょうか? *皮膚科の臨床* 63(6増): 922-923, 2021
  116. 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. *皮膚病診療* 43(7): 588-592, 2021
  117. 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
  118. 森脇真一: 紫外線による慢性皮膚障害. *MB Derma* 315: 20-25, 2021
  119. 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. *Front Pediatr* 10: 1048002, 2022
  120. 森脇真一: 色素性乾皮症(XP)を極める. *MB Derma* 320: 237-242, 2022
  121. Tsuji Y, Ueda T, Sekiguchi K, Nishiyama M, Kanda F, Nishigori C, Toda T, Matsumoto R: Progressive length-dependent polyneuropathy in xeroderma pigmentosum group A. *Muscle Nerve* 62(4): 534-540, 2020
  122. Komaki R, Chihara N, Hara A, Fujisawa S, Muramae N, Nakasone K, Ueda T, Sekiguchi K, Matsumoto R: A case of area postrema syndrome associated with sick sinus syndrome in an elderly patient with neuromyelitis optica spectrum disorder: Case report. *Neurology and Clinical Neuroscience* 8(4): 183-185, 2020
  123. 橋本黎, 上田健博, 辻佑木生, 大塚喜久, 関口兼司, 松本理: ステロイド治療を併用して改善した免疫チェックポイント阻害薬によるギラン・バレー症候群様急性炎症性脱髄性ポリニューロパチーの1例. *臨床神経学* 60(11): 773-777, 2020
  124. 刀坂公崇, 千原典夫, 赤澤明香, 上田健博, 関口兼司, 松本理器: 視神経脊髄炎スペクトラム病態の合併が疑われた脊髄梗塞の1例. *臨床神経学* 61(2): 127-131, 2021
  125. Ando M, Higuchi Y, Yuan J, Yoshimura A, Taniguchi T, Takei J, Takeuchi M, Hiramatsu Y, Shimizu F, Kubota M, Takeshima A, Ueda T, Koh K, Nagaoka U, Tokashiki T, Sawai S, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Sato R, Kanda T, Okamoto Y, Takashima H: Novel heterozygous variants of SLC12A6 in Japanese families with Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Clin Transl Neurol* 9(7): 902-911, 2022
  126. Sekiya H, Koga S, Otsuka Y, Chihara N, Ueda T, Sekiguchi K, Yoneda Y, Kageyama Y, Matsumoto R, Dickson DW: Clinical and pathological characteristics of later onset multiple system atrophy. *J Neurol* 269(8): 4310-4321, 2022
  127. Matoba K, Chihara N, Satake W, Tokuoka H, Otsuka Y, Ueda T, Sekiguchi K, Itoh M, Matsumoto R: Long-Surviving Adult Siblings with Joubert Syndrome Harboring a Novel Compound Heterozygous CPLANE1 Variant. *Neurol Genet* 8(5): e200031, 2022
  128. 上田健博: 難病と認知症～物忘れだけが認知症じゃない～. *月刊 難病と在宅ケア* 27(11): 43-47, 2022
  129. 中野英司: 色素性乾皮症の現況. *皮膚病診療* 44(3): 198-204, 2022
  130. Saito A, Okiyama N, Inoue S, Kubota N, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, Nakano H, Fujisawa Y: Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese family with erythropoietic protoporphyria. *J Dermatol* 47(4): e114-e116, 2020

131. Fukui T, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Kabashima K, Nakano H : Analysis of the mechanism underlying a mild phenotype of hereditary coproporphyrinemia due to a homozygous missense mutation in the transcription initiation codon of the coproporphyrinogen III oxidase gene. *J Dermatol Sci* 100(2): 156-159, 2020
132. Shizuku M, Kurata N, Jobara K, Tanaka T, Fukuta A, Hatanaka Iwata M, Hara K, Katsuno M, Nakano H, Ogura Y : Recovery From Severe Systemic Peripheral Neuropathy Secondary to Erythropoietic Protoporphyrinemia by Liver Transplant: A Case. *Exp Clin Transplant* 20(10): 954-958, 2022
133. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Park AM, Sato M, Kawada A, Nakano H, Nakagawa H, Kudo M : Role of phlebotomy in the treatment of liver damage related to erythropoietic porphyria. *Sci Rep* 12(1): 6100, 2022
134. Munemoto S, Tsuchihara K, Fujishima C, Hioki C, Sasaki H, Yoshida H, Akasaka E, Nakano H, Kudo H. Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese boy with erythropoietic protoporphyria. *J Dermatol* 49(5): e178-e180, 2022
135. Suzuki H, Namiki T, Enzan N, Tanaka A, Nakano H : Novel mutation in the UROS gene causing congenital erythropoietic porphyria in an elderly Japanese female. *J Dermatol* 49(6): e215-e216, 2022
136. 大門眞:急性ポルフィリン症—原因不明の腹痛. *SRL 宝函* 43: 23-30, 2022
137. 大門眞 : 私の治療「ポルフィリン症」. *日本医事新報* 5121: 44-45, 2022
138. 今泉光雅:聴神経腫瘍に対する人工聴覚器手術の適応及び術後経過について : 聴性脳幹インプラント手術および人工内耳埋め込み術. *Otology Japan* 31(1):7-13, 2021
139. Iriki H, Umegaki-Arao N, Kakuta R, Fujita H, Aoki S, Amagai M, Sasaki T, Hamamoto Y, Nakayama R, Kubo A : Superimposition of checkerboard distribution of ephelides and neurofibromas in a patient with segmental neurofibromatosis. *JAAD Case Rep* 25:89-92, 2022
140. 久保亮治 : 【母斑と母斑症～モザイクをめぐる知的冒険～】私説 遺伝学的モザイクの分類と考え方. *皮膚病診療* 44(11):942-951, 2022
141. Kawai A, Araki N, Ae K, Akiyama T, Ozaki T, Kawano H, Kunisada T, Sumi M, Takahashi S, Tanaka K, Tsukushi S, Naka N, Nishida Y, Miyachi M, Yamamoto N, Yoshida A, Yonemoto T, Yoshida M, Iwata S : Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020 - Secondary publication. *J Orthop Sci* 27(3) : 533-550, 2022
142. Yamashita K, Funauchi Y, Hayakawa K, Ae K, Matsumoto S, Ikuta K, Nishida Y, Ueno T, Shimoyama Y, Hiruta N, Machinami R, Kawachi H, Takeuchi K : S100-negative epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor with possible perineurial differentiation. *Virchows Arch* 480(6) : 1269-1275, 2022
143. Ikuta K, Nishida Y, Sakai T, Koike H, Ito K, Urakawa H, Imagama S : Surgical Treatment and Complications of Deep-Seated Nodular Plexiform Neurofibromas Associated with Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Med* 11(19) : 5695, 2022
144. Cortes-Ciriano I, Steele CD, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Eulo V, Bui MM, Chatzipli A, Dickson BC, Borchering DC, Feber A, Galor A, Hart J, Jones KB, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, Miller C, Nishida Y, Proszek PZ, Serrano J, Sundby RT, Szymanski JJ, Ullrich NJ, Viskochil D, Wang X, Snuderl M, Park PJ, Flanagan AM, Hirbe AC, Pillay N, Miller DT. Genomic patterns of malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) evolution correlate with clinical outcome and are detectable in cell-free DNA. *Cancer Discov* 13(3) : 654-671, 2023
2. 学会発表
1. 樫本梨沙、小野竜輔、飯田裕里佳、新川衣里子、田井志正、中野英司、錦織千佳子 : 巨大な有棘細胞癌を形成した XP-C 群の 1 例. 第 119 回日本皮膚科学会総会, 2020. 6
2. Nishigori C : Melanoma in patients with xeroderma pigmentosum: melanoma and DNA repair. 第 24 回国際色素細胞学会 (IPCC2020), 2020. 6
3. Nakano E, Ono R, Ishikawa S, Nishigori C :

- Melanoma in patients with xeroderma pigmentosum: Japanese nationwide survey for xeroderma pigmentosum and clinical practice at Kobe University. 第24回国際色素細胞学会 (IPCC2020), 2020.6
4. 松井彰伸、澤村大輔、中野創：家族性晩発性皮膚ポルフィリン症におけるUROD遺伝子の解析. 第119回日本皮膚科学会総会, ポスター, 2020.6 (WEB)
  5. 越後岳士、筒井清広、小村一浩、中野 創：骨髄性プロトポルフィリン症の親子例. 第119回日本皮膚科学会総会, ポスター, 2020.6 (WEB)
  6. Nishigori C : Long-term effects of 222 nm ultraviolet radiation on mice susceptible to ultraviolet radiation. American society for photobiology (Symposium (slightly expanded) from the cancelled ASP-2020), 2020.7
  7. 森脇真一：DNA損傷応答異常で発症する遺伝性光線過敏症～from bench to bedside～ スポンサーセミナー 第113回近畿皮膚科集談会, 2020.7
  8. 錦織千佳子：222nm UVCの殺菌効果と紫外線高感受性マウスへの短期および長期照射の影響. 第3回会員限定研究会 紫外線殺菌の現状と課題 ～アフターコロナにおけるニューノーマルを支える技術～ (UV光源応用実証研究会), 2020.8
  9. 水口雅：結節性硬化症とは- 結節性硬化症の全体像. 第8回日本結節性硬化症学会学術総会, 2020.9
  10. 森脇真一：令和の時代の光線療法；理論、実際、そして今後の展開 シンポジウム2 光線療法の種類と適応は？ 第36回日本臨床皮膚科医会, 2020.9
  11. Tsujimoto M, Masaki T, Nishio M, Ueda T, Kowa H, Nishigori C : Does the early initiation of strict sun protection in patients with XP-A affect milder neurologic symptoms?, European xeroderma pigmentosum Society Annual symposium, 2020.10
  12. Miyata R, Kuranobu D, Hayashi M : A Patient with xeroderma pigmentosum type A who has progressing heart complications. 16<sup>th</sup> International child Neurology Congress, 2020.10 (Virtual)
  13. Nishigori C : Mechanisms of photocarcinogenesis -update-. The 46th Annual Meeting of Taiwanese Dermatological Association, The 2nd Annual Meeting of Asian Society of Dermatopathology, The 3rd Meeting of the East Asian Vitiligo Association, 2020.11
  14. 水口雅：結節性硬化症診療の診断と治療. 第50回小児神経学セミナー, 2020.11-12
  15. 小野竜輔、辻本昌理子、荻田典夫、上田健博、中野英司、菅澤薫、錦織千佳子：小児の色素性乾皮症D群の1例-診断から10年の経過-. 第44回日本小児皮膚科学会学術大会, 2021.1
  16. 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, 2021.1 (WEB)
  17. 吉田雄一、江原由布子、山元修、古賀文二、今福信一、太田有史：神経線維腫症1型におけるEQ-5Dを用いた患者QOL評価の取り組み. 第12回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2021.2 (WEB)
  18. 古賀文二、吉田雄一、江原由布子、吉永彬子、高木誠司、今福信一：神経線維腫症1型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点について. 第12回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2021.2 (WEB)
  19. 川崎彩加、佐藤絵美、坂口萌、山口和記、鈴木翔太郎、高木誠司、今福信一：腫瘍内出血を来したびまん性皮膚線維腫の1例. 第12回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2021.2 (WEB)
  20. 坂口萌、佐藤絵美、今福信一：好酸球増多症候群と全身のびまん性の色素沈着を伴った神経線維腫症1型の1例. 第12回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2021.2 (Web)
  21. 大越裕人、山内貴史、須賀万智、錦織千佳子、柳澤裕之：本邦における臨床調査個人票から見た神経線維腫症2型患者の社会的自立状況の追跡調査. 第91回日本衛生学会学術総会, 2021.3
  22. 中野英司、小野竜輔、福本毅、錦織千佳子、石川鎮清：色素性乾皮症の現況. 第484回日本皮膚科学会大阪地方会, 2021.3
  23. 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, 2021.3
  24. 藤井正純：神経線維腫症2型に対するベバシズマブの医師主導治験. 第53回東北脳腫瘍研究会, 2021.3 (WEB)
  25. 上田健博、辻佑木生、関口兼司、荻田典生、錦織千佳子、松本理器：重症型A群色素性乾皮症における神経症状の解析と予後予測因子の探索. 第62回日本神経学会学術大会, 2021.5

26. 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, 2021.6
27. 中野創：代謝異常疾患における皮膚病変の特徴. ポルフィリン症. 第120回日本皮膚科学会総会 教育講演60, 2021.6
28. 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, 2021.6(WEB)
29. Wataya-Kaneda M：Safety and efficacy of topical sirolimus for Angiofibromas; 9 years' experience' International TSC (Tuberous Sclerosis Complex) Research Conference 2021(国際TSC学会2021), 2021.6
30. Sato S, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Iwatani Y, Kato Y, Wataya-Kaneda M, Masako Taniike M：The abnormality of white matter microstructure in the limbic system is correlated with TSC-associated neuro-psychiatric disorders(TAND). International TSC (Tuberous Sclerosis Complex) Research Conference 2021(国際TSC学会2021), 2021.6
31. 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・光生物学会, 2021.7(WEB)
32. 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・光生物学会, 2021.7(WEB)
33. 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, 2021.7
34. 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, 2021.7
35. Takemori C, Koyanagi-Aoi M, Fukumoto T, Kunisada M, Hosaka C, Aoi T, Nishigori C：Comprehensive analyses on melanocytes differentiated from induced pluripotent stem cells originated from xeroderma pigmentosum complementation group A. 第50th European Society for Dermatological Research Annual Meeting, 2021.9
36. Kumagai MK, M Fujimoto M, Kaneda MW：The microglial decreased phagocytosis in olfactory bulb is responsible for neuropsychiatric disorders in tuberous sclerosis complex model mice. 50th Annual ESDR Meeting (Virtual) 2021.9
37. 竹森千尋、福本毅、青井(小柳)三千代、国定充、保坂千恵子、青井貴之、錦織千佳子：色素性乾皮症A群由来iPS細胞より分化したメラノサイトを用いた網羅的遺伝子発現解析. 第30回日本色素細胞学会学術大会, 2021.10
38. Takemori C, Koyanagi-Aoi M, Fukumoto T, Kunisada M, Hosaka C, Aoi T, Nishigori C：Usefulness of melanocytes differentiated from induced pluripotent stem cells for research on pathology of xeroderma pigmentosum. ISSCR/JSRM International Symposium, 2021.10
39. 水口雅：心身障害児者の包括的診療- 結節性硬化症を例に-. 第5回日本リハビリテーション医学会秋季学術大会, 2021.11
40. Takemori C, Fukumoto T, Koyanagi-Aoi M, Kunisada M, Hosaka C, Aoi T, Nishigori C：Epigenetic regulation in melanocytes differentiated from induced pluripotent stem cells originated from xeroderma pigmentosum. 日本研究皮膚科学会 第46回年次学術大会・総会, 2021.12
41. 古賀文二、吉田雄一、江原由布子、吉永彬子、高木誠司、今福信一：神経線維腫症1型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点について(第2報). 第13回日本レックリングハウゼン病学会総会, 2022.2(WEB)
42. 筒井ゆき、古賀文二、今福信一：当科でレックリングハウゼン病を疑い全エクソーム解析をおこなった症例のまとめ. 第13回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2022.2(Web)
43. 江原由布子、吉田雄一：当院での神経線維腫症1型のレジストリ登録の現状について. 第13回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2022.2(WEB)
44. 西田佳弘、生田国大、夏目敦至、森川真紀、城所博之、野々部典枝、武市拓也、神戸未来、尾崎紀夫、今釜史郎：NF1 関連悪性末梢神経鞘腫瘍の予後改善をめざした科横断的診療体制の確立と運用. 第95回日本整形外科学会学術総会, 2022.5
45. 生田国大、西田佳弘、横尾賢、萩智仁、鬼頭宗久、王谷英達、森井健司、江森誠人、永野昭仁、土岐俊一、河野博隆：本邦における悪性末梢神経鞘腫瘍の治療成績 JMOG 多施設共同研究による中間報告. 第95回日本整形外科学会学術総会, 2022.5

46. 山野希、辻本昌理子、小野竜輔、錦織千佳子、久保亮治：分光光度計を用いた遮光フィルムの太陽光カット効率の比較. 第44回日本光医学・光生物学会, 2022.6
47. 宮田理英、林雅晴：色素性乾皮症における心合併症. 第64回日本小児神経学会, 2022.6
48. 吉田雄一：神経線維腫症1型を取り巻く環境と課題：コロナ禍における疾患啓発およびフォローアップ. 第121回日本皮膚科学会総会, 2022.6
49. 西田佳弘、寺島慶太、秋山政春、小栗知世、渡辺麻子、菅野公寿、So Karen、末延聡一：NF1-PN患者を対象としたSelumetinibの非盲検単群第1相試験(Open-Label, Single-Arm Phase 1 Study Of Selumetinib In Patients With NF1-PN). 第121回日本皮膚科学会総会, 2022.6
50. 安西真衣、八鍬瑛子、大澤麻記、水口雅：親子リハビリテーション入園におけるCOPMを用いた評価. 第64回日本小児神経学会学術集会, 2022.6
51. 西田佳弘、生越章、小林大介、城戸颯、渡辺航太、松本和、武内章彦、小関道夫、古川洋志：原発性骨・軟部腫瘍患者のADL、QOL向上に向けた取り組み. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2022.7(WEB)
52. 原政人：末梢神経絞扼障害と末梢神経の神経鞘腫. 愛知ハンズオンワークショップ 教育講演, 2022.7
53. 今泉光雅、藤井正純：神経線維腫症2型(neurofibromatosis type2: NF2)における聴覚温存・再建に対する治療指針作成の取り組み. 第31回日本聴神経腫瘍研究会, 2022.7
54. 古村南夫：シンポジウム2「レーザー機器の基礎知識」SY2-2 シミ：レーザー機器の基礎知識(Qスイッチレーザー・ピコ秒レーザー). 第40回日本美容皮膚科学会総会・学術大会, 2022.8
55. 中野創：ポルフィリン症. 2022年度日本皮膚科学会研修講習会 必修(夏), 2022.8
56. 吉田雄一：長期経過で考える結節性硬化症の皮膚病変とその治療について. 第10回日本結節性硬化症学会学術総会, 2022.9
57. 藤井正純、齋藤清他：神経線維腫症2型の聴神経腫瘍に対する次世代治療開発. 日本脳神経外科学会第81回学術総会, 2022.9
58. 今泉光雅他：神経線維腫症2型の聴覚温存・再建における全国調査および治療指針作成のための研究ワーキンググループ立ち上げ. 第32回日本耳科学会総会・学術講演会, 2022.10
59. 山野希、辻本昌理子、小野竜輔、錦織千佳子、久保亮治：色素性乾皮症の遮光指導における窓フィルムの遮光効果の比較. 第5回日本フォトダーマトロジー学会学術大会, 2022.11
60. 江原由布子、吉田雄一：当院での神経線維腫症1型のレジストリ登録の現状について. 第86回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2022.11
61. 吉田雄一：神経線維腫症1型におけるEQ-5Dを用いた患者QOLの評価. 第403回日本皮膚科学会福岡地方会, 2022.11
62. Yoshioka A, Nakaoka H, Fukumoto T, Inoue I, Nishigori C, Kubo A, Kunisada M：The landscape of genetic alterations of UVB-induced skin tumors in DNA repair-deficient mice. 日本研究皮膚科学会 第47回年次学術大会・総会, 2022.12
63. Kubo A：Genetic and epigenetic mosaicism in skin diseases. The 4th RIKEN BDR-Kobe University Joint Symposium, 2023.2
64. 樋口直弥、實藤正文、松尾宗明：神経線維腫症1型にキアリ1型奇形、脊髄空洞症を合併した女児例. 第14回日本レックリングハウゼン病学会, 2023.2
65. 松尾宗明：小児科での神経線維腫症1型診療. 第14回日本レックリングハウゼン病学会, 2023.2
66. 筒井ゆき、古賀文二、今福信一：レックリングハウゼン病症例の診断を目的とした全エクソーム解析の検討. 第14回日本レックリングハウゼン学会, 2023.2
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 2021.2.11
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 2021.6.14放送
3. 森脇真一：子なび 皮膚のトラブル⑩ ひどい日焼けはすぐに冷やして 読売新聞夕刊 2021.5.11
4. 森脇真一：紫外線に気を付けて〜光線過敏症〜 NHKジャーナル NHKラジオ 2022.7.13
5. 森脇真一：夏場の日焼け NHKニュースほっと関西 2022.8.8
6. 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 20022.10.3)
7. 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)

## F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

1. てんかん治療用又は自閉症スペクトラム障害  
治療外用剤 日本 2019/10/16

2. てんかん治療用又は自閉症スペクトラム障害  
治療外用剤 WIPO PCT/JP2020/037986  
2020/10/7

3. 脈管異常治療外用 WIPO  
PCT/JP2020/005252

4. シロリムスまたはその誘導体を含有する局所  
適用外用剤 WIPO PCT/JP2020/006717

5. シロリムスまたはその誘導体を含有する全身  
作用型外用剤 WIPO PCT/JP2020/006722

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし