

疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断と診療ガイドラインの作成に関する研究

分担研究者 赤坂 英二郎 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座

研究要旨

疣贅状表皮発育異常症が疑われた4症例につき遺伝子診断を行ったが、遺伝子変異は同定されなかった。診療ガイドラインの作成を目的としてデータを収集、分析したところ、原因遺伝子に病的変異が同定されている症例のうち、疣贅病変部でウイルス学的検査が行われた症例の、ほとんどすべての症例でEV型HPVが検出されていた。EVの診断には特徴的な臨床所見、病理所見に加え、疣贅局所からのEV型HPVの検出が必須であり、遺伝子診断によって確定診断がなされることを診療ガイドラインに盛り込む必要がある。

A. 研究目的

①疣贅状表皮発育異常症（EV）は全身の皮膚にウイルス性疣贅を多発する、非常にまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。また、露光部位に生じた疣贅からは、有棘細胞癌を主とする皮膚悪性腫瘍を高率に生じるため、的確な診断が必要である。そこで、本邦におけるEVの診療実態を知る目的で、全国から症例を募集し、遺伝子診断を行った。②学会の承認を受けたEV診療ガイドライン作成のために、EVガイドライン作成委員会を組織し、ガイドライン記載内容の検討を行った。

B. 研究方法

①遺伝子診断：EVと臨床診断された患者あるいはその家族から末梢血を採取し、ゲノムDNAおよび全RNAを抽出し、EVの原因遺伝子として同定されている9つの遺伝子（TMC6、TMC8、RHOH、CORO1A、IL-7、STK4（MST-1）、DOCK8、CIB1、LCK）について、サンガー法を用いて目的遺伝子の塩基配列を決定し、遺伝子変異検索を行った。②ガイドラインに記載すべき診断、治療等の文献はPubMed、医学中央雑誌等で収集した。

（倫理面への配慮）遺伝子変異検索は弘前大学医学部倫理委員会の承認を受け、被検者のインフォームドコンセントを得たうえで、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

C. 研究結果

遺伝子診断：臨床的にEVが疑われた4症例に対し、遺伝子診断を行ったが、上述の9つの原因遺伝子に病的変異は同定されなかった。

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EVの文献を調べたところ、国内

外いずれにおいても高いエビデンスを示す治療研究は存在せず、大部分が症例報告やケーススタディーであった。また、上述の9つの原因遺伝子に病的変異が同定されている症例のうち、疣贅病変部でウイルス学的検査が行われた症例のほとんどすべてで、EV型ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）が検出されていた。また、後天性のEVではイミキモド外用、トレチノイン外用、アシトレチン内服に加え、組換え4価HPV様粒子ワクチン接種により皮膚病変が消失した症例の報告があることがわかった。

D. 考察

検索した4症例では9種類の原因遺伝子のいずれにも変異が同定されなかった。昨年度の研究で、TMC8にDisease-associated polymorphismがホモ接合性に有する固体においては、免疫低下が起こればEV型HPVへの感染感受性が増す可能性があると考えられた。今年度の検索した4症例では上記遺伝子多型も見られなかった。未知の遺伝子の変異が原因の可能性もある。EVの診断には特徴的な臨床所見、病理所見に加え、疣贅局所からのEV型HPVの検出が必須であり、遺伝子診断によって確定診断がなされることを診断の手引きに盛り込む必要がある。EVは極めてまれな疾患であるうえ、治療法が確立されておらず、症例ごとに対症療法がなされているに過ぎない。遺伝性EVに対してもHPVワクチンの有効性が検討されるべきである。

E. 結論

EVの報告例は非常に少数であるため、継続して症例を収集することが求められる。現在、EVの診療ガイドラインは国内外に存在しないが、そ

の稀少性から疾患の稀少性から手引きとするのが望ましく、遺伝子診断によって確定診断がなされることを診断の手引きに盛り込む必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kuriyama Y, Yasuda M, Saito S, Nakano H, Shimizu A, Tamura A, Motegi SI.

Epidermodysplasia verruciformis with squamous cell carcinomas and the identification of a novel TMC8 mutation. J Dermatol Sci 2023;50:e325-e326

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。