

特集

紫外線の基本知識と皮膚へのかかわり

色素性乾皮症と
将来の治療展望*

森脇真一**

Key Words : xeroderma pigmentosum (XP), ultraviolet rays, photosensitivity, DNA repair

色素性乾皮症

(xeroderma pigmentosum ; XP) とは

XPは紫外線性DNA損傷に対する先天性の修復異常で発症する常染色体潜性(劣性)遺伝性の光線過敏症である。年齢とともに雀卵斑様で大小不整のある小色素斑が日光露光部皮膚を中心に徐々に進行し、露光部皮膚がんの発症リスクは同じ年代の健常人の1,000倍以上である¹⁾。

XPは皮膚症状に着目すれば重篤なサンバーン様反応を繰り返す病型(サンバーン増強型)と、サンバーン様皮疹は出現せず進行性の色素異常のみを呈する病型(色素異常型)がみられる。いずれの病型も厳重な遮光を怠れば皮膚がんが若年から多発する。本邦患者では50%の症例に進行性の神経症状(難聴, 知能低下, 歩行障害など)を合併する。XP神経症状の進行度, 重症度が患者予後に関連するが, その発症機序は神経細胞での酸化的DNA損傷の蓄積が示唆されているがその詳細はまだ明らかになっていない²⁾³⁾(図1)。

XPは遺伝的に異なる群[A~G群, バリエント型(V)]があり, 各群で表現型や重症度が異なり, また同じ群でも遺伝型・表現型関連がみられる。これまで本邦ではXP-Bの報告例はない。臨床所見から神経型XP(XP-A, XP-Dの一部, XP-Fの

一部), 皮膚型XP(XP-C, XP-E, XP-Dのほとんど, XP-Fのほとんど, XP-Gのほとんど, XP-V), コケイン症候群(Cockayne syndrome ; CS)合併型XP(XP/CS)(XP-B, XP-D, XP-G)に分類される。本邦では激しいサンバーン様皮疹が主症状のXP-A群が50%, サンバーン様皮疹を生じない色素異常型のXP-Vが25%を占める。

XPは小児慢性特定疾病であり, 指定難病(159)にも認定されている単一遺伝子疾患である¹⁾。

XPの診断

XP診断のためのフローチャートを図2に示す¹⁾。XPの確定診断は下記検査を駆使して行われる。

1. 皮膚科外来での光線照射試験

サンバーン増強型XP(XP-A, XP-D, XP-F, XP-G)患者では最少紅斑量(MED)が低下し, さらに紅斑反応のピーク遅延(健常者のピークが24時間後であるのに対してXP患者では48~72時間後にピークがみられる)がみられる。サンバーンを生じない色素異常型XP(XP-C, XP-E, XP-V)ではMED正常で紅斑反応の遅延も認めない。小児例では多動などで実施困難な場合も多く, 分子レベルでの解析が可能になった近年は実施しない傾向にある。

* Xeroderma pigmentosum and its current therapeutic strategies.

** Shinichi MORIWAKI, M.D.: 大阪医科大学医学部皮膚科学教室[〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7]; Department of Dermatology, Osaka Medical and Pharmaceutical University, Takatsuki, Osaka 569-8686, JAPAN

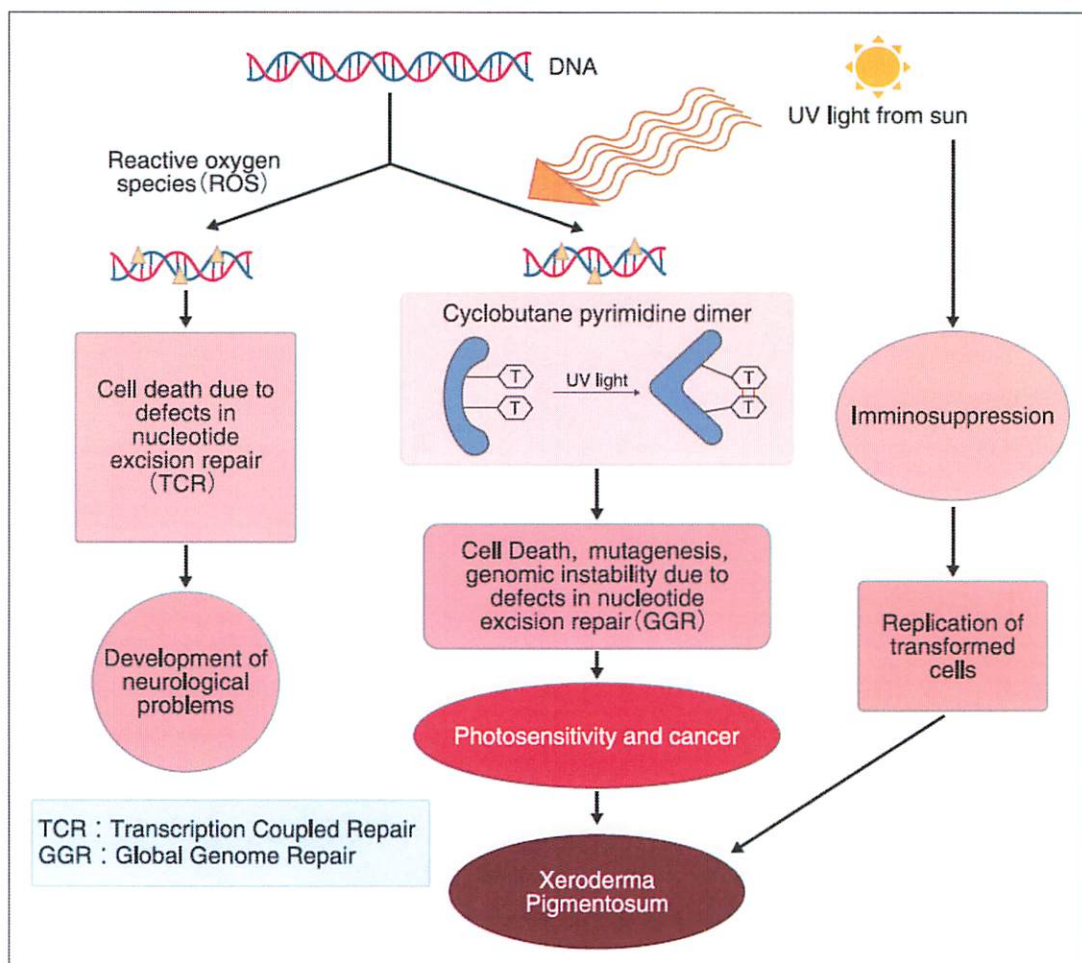


図1 DNA損傷からみたXPの病態(文献²⁾より引用)

2. 患者生検皮膚由来初代培養線維芽細胞を用いたDNA修復試験

(1) 紫外線感受性試験(主としてコロニー形成法)

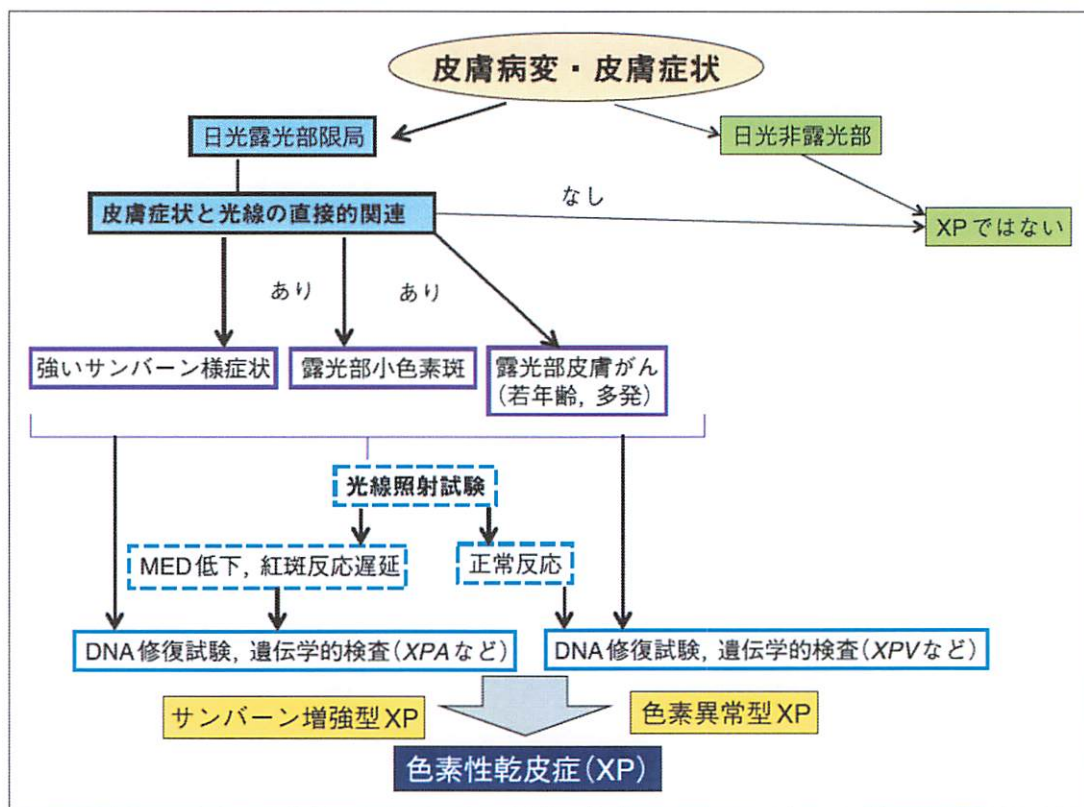
XP-V以外のXP細胞は紫外線に高感受性である。XP-V細胞の紫外線感受性は軽度高感受性もしくは正常レベルであるが、カフェイン添加により紫外線感受性が増強する。ただ、XP-Eでは紫外線感受性亢進が軽度であるため正常との鑑別が困難である。

(2) 遺伝性相補性試験

紫外線照射したプラスミド(ルシフェラーゼ発現ベクターなど)あるいはウイルスベクターをレポーター遺伝子として、各種XP遺伝子導入後のDNA修復能(宿主細胞回復)の変化からXP相補性群を決定する。XP-E, XP-V以外のXPで群決定が可能である。

3. 末梢血, 頬粘膜あるいは患者由来培養細胞を用いた遺伝学的解析

本邦で過半数を占めるXP-A患者の遺伝子解析(自験例75症例)では, XPA遺伝子のイントロン3, 3'側のスプライシング受容部位のGからCへのホモ変異(IVS3-1G>C)が89%, ヘテロ接合体が9%に検出される。この遺伝子異常は日本人患者のXPA遺伝子変異のホットスポットであり, PCR制限酵素断片長変化(AluNI)により容易に同定できる。この強い創始者効果から, 本邦XP-A患者はほとんどの症例で簡易・迅速に遺伝子変異の同定が可能であり, 出生前診断や保因者解析などXPの遺伝医療にも利用されている。この方法で診断不可能なXP-A, 他群XPではDNAの直接シーケンス法により変異同定が行われる。本邦ではXP-A, XP-VでXP患者の80%を占めるため, この2病型の遺伝学的検査は

図2 XP診断のフローチャート(文献⁴⁾より引用改変)

実臨床の場では重要である。

XP患者の予後

XP-Aを代表とする神経型XP患者、XP/CS患者の予後は不良である。XP-A患者は呼吸器感染などで30歳までに死亡する場合がほとんどで、XP/CS患者の予後はさらに不良で5歳までに腎不全などで死亡する。皮膚型XPでは皮膚がんを合併するかどうか、合併する皮膚がんの種類やステージで予後は異なってくる。

XPの治療と患者ケア

XPは単一遺伝子疾患であるため、完治させる方法はない。したがって、現時点でのXP患者ケアの原則は紫外線からの完全防御とさまざまな合併症に対する対症療法である。患者の予後は、いかに早期にXPの病型を確定し厳重な遮光を開始できるか、露光部皮膚がんを早期に発見し治療できるか、さらに、神経学的異常、眼科的異常など合併症の症状に対して適切に対応できるかが関係する。XP診療においては皮膚科だけでな

く、小児神経科、神経内科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科、眼科、臨床遺伝科がチームを組んで対応することが望ましい⁴⁾。

1. 紫外線防御

XP患者は日光露光部皮膚の色素異常の進行、皮膚がん発症の予防のため、生涯にわたり厳重な紫外線、特にUVBからUVA2領域までの完全防御が必須である。外出時には高SPF値、高PAグレードのサンスクリーン剤を外用させ、可能な限り長袖、長ズボン、帽子、紫外線防護服、UVカット眼鏡を着用する。生活環境では屋内では窓ガラスにUVカットフィルムを貼付し、窓の開放時は遮光カーテンを推奨する。両親、そして就学時は教員の理解も必要である。

2. 皮膚がん対策

6か月ごとに皮膚科受診させ、問診、皮膚所見(サンバーン出現の有無、色素異常の進行の有無)などから遮光がうまくできているかどうかを判断する。さらに露光部皮膚を慎重にチェックし皮膚悪性腫瘍の早期発見、早期対応につとめる。

3. 皮膚がん治療

XP患者に発生した皮膚がんは早期発見、早期切除が原則である。全身状態、腫瘍の数などから根治手術が不可能の場合には、抗腫瘍剤の外用や凍結療法も試みる。皮膚がん抑制効果を期待して、欧米では原核生物のDNA修復酵素(bacteriophage T4 endonuclease V)をリポソームに入れたローション剤や13 cis retinoic acid内服薬がXP患者に使用されその有用性が報告されている⁵⁾⁶⁾。イミキモドがXP患者に生じた日光角化症、基底細胞がん、インターフェロン α がメラノーマに対して有用であったという報告もみられる⁷⁾⁸⁾。

4. 眼症状対策

眼も紫外線受容組織であるため、適切な遮光対策指導、白内障予防、眼内腫瘍の早期発見などを目的として、6か月ごとに眼科医がXP患者の眼症状をチェックすることは有用である。

5. 神経症状など皮膚外症状対策

XPの神経変性についてはいまだその発症機序が不明であるため、エビデンスのある有用な治療法はない。神経変性に伴う運動障害、知的障害に対処するため、リハビリテーションを行う。乳幼児期からの脳の刺激、全身運動、マッサージ、親子水泳を励行する。音楽を聞く、絵本を見る、物を書かせるなど五感を刺激し他人とのコミュニケーションを積極的にとらせて多くの体験をさせることも重要である。

6. XPに対する新たな治療戦略

(1)抗酸化療法

前述したように、XPの神経症状の原因が酸化ストレスによる酸化的DNA損傷(サイクロプリン、8OHdGなど)であるとの報告もあるが、抗酸化剤がXP患者の症状進行予防に有効かどうかは今後の検討課題である²⁾³⁾。抗酸化作用を持つ薬剤がXPに有用であるかに関して、主として若年XP-A患者を対象とした医師主導治験(AMED)が本邦において進行中である⁹⁾。また、細胞内(ミトコンドリア)酸化ストレスの軽減(抗酸化)を目的とした高脂肪食、NAD+補給療法がXPと類似の機序で発症するCSB群マウスにおいて有用性が示唆されている¹⁰⁾。

(2)ナンセンスアレル阻害剤(リードスルー薬)

アミノグリコシド系抗生物質の一つ、PTC124を用いてナンセンス変異をスキップさせて、翻訳の途中終止の迂回、終止コドンを読み飛ばし翻訳を正常に終結させる機序を用いた治療戦略である。XP-Cにおいて、まだ細胞レベルではあるが低下したDNA修復能を上昇させる結果が報告されているが臨床的検討はまだなされていない¹¹⁾。経口可能な核酸標的薬として欧米ではナンセンス変異型デュチエンヌ型筋ジストロフィーに条件付きで承認されているが、10%に出現する頭痛や消化器系の副作用も指摘されている。小児科領域での展開を見据えた、皮膚科領域でも臨床応用が可能かどうかの検討はこれからである。

(3)アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASC)療法

患者に同定されたmRNA上の異常配列をブロックすることで、タンパク質のレベルを高めて機能を回復させる治療法である。これまでわれわれは多くのXP-F患者を診断してきたが、その多くはXPF遺伝子変異がエクソン内で同定できない、あるいはヘテロでしか変異が同定できない症例であった。詳細な解析からこれらの患者細胞ではdeep intronic founder mutationが存在することが最近判明した¹²⁾。同変異を持つXP-F患者細胞を用いてのin vitro研究ではあるが、ASOによりXP-F細胞で低下していたDNA修復能の回復が確認された¹²⁾。今後、マウスを用いた検討などXP治療薬の新たなコンセプトとしての展開が待たれる。

(4)XP遺伝子治療

レトロウイルス、アデノウイルスなどウイルスベクターを用いたXP遺伝子導入により、細胞、マウスレベルであるがXP-A、XP-C、XP-Dへの治療の可能性を示唆する報告がなされている。ヒトへの投与方法、安全性の検討を含めた今後の臨床的展開が期待される^{13)~16)}。

(5)再生医療とXP治療

XP患者由来のiPS細胞が樹立され、神経細胞への分化にも成功している¹⁷⁾。現時点でまだ創薬には至っていないが、既存の薬剤を網羅的に探索してXPに生じた神経細胞のダメージをレスキューするような薬剤を同定することにより、今

後, XP 神経症状に対する治療候補薬が出現することに期待したい。

文 献

- 1) 森脇真一, 菊田典生, 林 雅晴, ほか. 色素性乾皮症診療ガイドライン. 日皮会誌 2015 ; 125 : 2013.
- 2) Hossain M, Hasan A, Shawan MMAK, et al. Current Therapeutic Strategies of Xeroderma Pigmentosum. *Indian J Dermatol* 2021 ; 66 : 660.
- 3) Hayashi M. Roles of oxidative stress in xeroderma pigmentosum. *Adv Exp Med Biol* 2008 ; 637 : 120.
- 4) 森脇真一. 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. 東京: 医学書院; 2020. pp. 820-1.
- 5) Yarosh D, Klein J, O'Connor A, et al. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum : a randomised study. *Xeroderma Pigmentosum Study Group. Lancet* 2001 ; 357 : 926.
- 6) Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, et al. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 1998 ; 318 : 1633.
- 7) Nagore E, Sevilla A, Sanmartín O, et al. Excellent response of basal cell carcinoma and pigmentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol* 2003 ; 149 : 858.
- 8) Turner ML, Moshell AN, Corbett DW, et al. Clearing of Melanoma In Situ With Intralesional Interferon Alfa in a Patient With Xeroderma Pigmentosum. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1491.
- 9) Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, et al. 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 multicentre, double-blinded, placebo-controlled, two-group crossover study followed by a long-term open study in Japan. *BMJ Open* 2023 ; 13 : e068112.
- 10) Scheibye-Knudsen M, Mitchell SJ, Fang EF, et al. A High-Fat Diet and NAD⁺ Activate Sirt1 to Rescue Premature Aging in Cockayne Syndrome. *Cell Metab* 2014 ; 20 : 840.
- 11) Kuschal C, DiGiovanna JJ, Khan SG, et al. Repair of UV photolesions in xeroderma pigmentosum group C cells induced by translational readthrough of premature termination codons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 ; 110 : 19483.
- 12) Senju C, Nakazawa Y, Oso T, et al. Deep intronic founder mutations identified in the *ERCC4/XPF* gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023 ; 120 : e2217423120.
- 13) Arnaudeau-Bégard C, Brellier F, Chevallier-Lagente O, et al. Genetic correction of DNA repair-deficient/cancer-prone xeroderma pigmentosum group C keratinocytes. *Hum Gene Ther* 2003 ; 4 : 983.
- 14) Marchetto MCN, Muotri AR, Burns DK, et al. Gene transduction in skin cells : Preventing cancer in xeroderma pigmentosum mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 ; 101 : 17759.
- 15) Warrick E, Garcia M, Chagnoleau C, et al. Pre-clinical corrective gene transfer in xeroderma pigmentosum human skin stem cells. *Mol Ther* 2012 ; 20 : 798.
- 16) Brooks PJ, Urv TK, Parisi MA. Gene-targeted therapies : Overview and implications. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2023 ; 193 : 13.
- 17) Fu L, Xu X, Ren R, et al. Modeling xeroderma pigmentosum associated neurological pathologies with patients-derived iPSCs. *Protein Cell* 2016 ; 7 : 210.

* * *