

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ~ 2011

課題番号：21591449

研究課題名（和文） 色白遺伝子（*MC1R* と *P* 遺伝子）の多型と皮膚癌発症との関連研究課題名（英文） The relationship of cutaneous carcinogenesis and polymorphisms in the pigment-regulating genes including *MC1R* and *P*

研究代表者

大磯 直毅（OISO NAOKI）

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：10419814

研究成果の概要（和文）：日本では高齢化社会の到来とともに皮膚癌発症が増加しています。皮膚癌発症の最も大きな環境因子は紫外線暴露です。色素異常に関する遺伝子が明らかになるにつれ、健常人の皮膚の色調を規定する遺伝子が明らかとなってきました。代表的な *MC1R* 遺伝子や *P* 遺伝子の遺伝子多型と皮膚癌発症との相関を検討しています。最終的な解析結果により、紫外線暴露を避けるべきサブグループを特に明らかにできる可能性が出ました。

研究成果の概要（英文）：The aging society in Japan brings increased affected number of individuals with malignant cutaneous tumors. Sun exposure is the most essential environmental factor inducing cutaneous precancerosis and malignant tumors. Recent studies for inherited pigment anomalies identified the genes regulating skin color. We are currently investigating the relationship of cutaneous carcinogenesis and polymorphisms in the pigment-regulating genes including *MC1R* and *P*. This study would identify the Japanese subgroup to be recommended to protect sun exposure more intensively.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
平成 22 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
平成 23 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：遺伝子・癌

1. 研究開始当初の背景

日本では、高齢化社会の到来とともに皮膚癌発症が増加しています。皮膚癌発症の最も大きな環境因子は紫外線暴露です。最近、色素異常に関する遺伝子が明らかにされるにつれ、「色白遺伝子」の存在がわかってきました。そのひとつは *MC1R* 遺伝子で、もうひとつ

は *P* 遺伝子です。白人における紫外線発癌と *MC1R* 遺伝子多型との関連が指摘されてきました。*P* 遺伝子は、癌皮膚白皮症 II 型の原因遺伝子です。日本人には Ala481Thr 多型が高頻度に認められ、その遺伝子多型をホモにもつ日本人は「色白である」ことがわかっていました。

2. 研究の目的

(1) *MC1R* 遺伝子多型または変異が日本人で皮膚癌発症に関与するかどうか検討します。

(2) *P* 遺伝子多型 Ala481Thr が皮膚癌発症に関与するかどうか検討します。

(3) 紫外線暴露と皮膚の変化について臨床的に検討します。

(4) 色白遺伝子を含め、色素異常に関連する遺伝子が色調をどのように規定するのかを検討します。

(5) 後天的に脱色素斑となる尋常性白斑の基盤的解析を実施します。

3. 研究の方法

(1) および (2) 近畿大学遺伝子倫理委員会の指針にしたがい、患者ならびに健常コントロールの皆様に、研究に関して説明しました。同意が得られた場合に、同意書にサインを頂いた後に採血しました。血液内の白血球より、ゲノム遺伝子を抽出しました。サンプルは近畿大学遺伝子倫理委員会指針にしたがって、匿名化して保存しました。対象患者は日本人としました。紫外線発症の対象疾患は、日光角化症ならびに日光角化症由来皮膚有棘細胞癌・露光部基底細胞癌・露光部悪性黒子および悪性黒子由来悪性黒色腫としました。

色白遺伝子である *MC1R* 遺伝子と *P* 遺伝子の多型解析はポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 産物を一本鎖高次構造多型 (Single Strand Conformation Polymorphism: SSCP) とダイレクトシーケンシングにより実施しています。ダイレクトシーケンシング法は PCR 産物をサイズマーカーとともにアガロースゲルに電気泳動し、エチジウムブロマイドで染色し、陽性バンドを切り出しています。Gel-purification Kit を用いて精製し、シーケンシング反応のテンプレートに使用します。シーケンシング反応させたサンプルをシーケンサーで解析します。

MC1R 遺伝子は数多くの遺伝子多型が存在します。SSCP 法は適さないため、ダイレクトシーケンシングを行って、塩基配列を直接解析しています。*P* 遺伝子多型 Ala481Thr の homozygous variants と compound heterozygous variant の3種類のコントロールを用います。SSCP でコントロールと異なるバンドパターンを示したものはすべてダイレクトシーケンシング反応で遺伝子配列を確認しています。

(3) 紫外線暴露によると考えられる皮膚の

変化について臨床的検討を実施しました。

(4) 色素異常症の発症メカニズムに対して遺伝的解析を実施した。本研究は近畿大学遺伝子倫理委員会で承認を得ました。

(5) 尋常性白斑は他の自己免疫疾患を併発しやすいとされています。その日本人での疫学的解析を実施しました。

4. 研究成果

(1) および (2) 日光角化症と皮膚癌患者合計 100 名以上、健常コントロール 100 名以上からのゲノム DNA を抽出しました。

日光角化症と皮膚癌患者、健常コントロールの遺伝子多型解析を順次実施しております。

すべての解析が終了次第、統計学的有意差の有無を検討予定です。

本研究の最終結果は日本人も白人と同様に光発症を生じやすいサブグループが存在するかどうかを解明できます。皮膚癌発症予防を特に奨励すべきサブグループへのアプローチが重要であるかどうかを明らかにできます。

(3) 露光部脱色素性母斑内に色素性母斑が多発した小児例を報告しました。脱色素性母斑では何らかの色素に関連する遺伝子の機能障害が存在すると推定されています。紫外線照射により、色素性母斑が生じやすいことを意味します。悪性黒子や悪性黒子由来悪性黒色腫の発生機序解明のために示唆に富む症例です。

尋常性乾癬に Narrowband ultraviolet B による光線療法を実施し、照射部位に一致して播種状表在性光線性型汗孔角化症が生じた症例を報告しました。汗孔角化症は皮膚有棘細胞癌の前癌病変です。光線療法はさまざまな皮膚疾患に有益な治療法ですが、紫外線発症のリスクも示唆する重要な症例です。

(4) 染色体異常により色素に関連する遺伝子に障害が生じるとさまざまな色素異常症が生じます。色素線条を伴った pigmentary mosaicism を報告し、相互転座の両領域に色素に関連する遺伝子の存在を示唆しました。第 13 番染色体トリソミーは phylloid hypomelanosis という色素異常症を呈します。phylloid hypermelanosis という色素異常症は、第 13 番染色体部分モノソミーで生じる疾患であることを明らかにし、疾患概念を確立しました。

MC1R の機能欠損型遺伝子多型は日本人では雀卵斑の発症に関与することは分かっていますが、色白に関与する直接的証拠は有りませんでした。赤茶色頭髪・背部の色白皮

膚という最重症型まだら症症例を経験しました。この症例では *MC1R* の機能欠損型遺伝子多型とまだら症の原因遺伝子 *KIT* の遺伝子異常を保有していました。日本人においても、*MC1R* の機能欠損型遺伝子多型も他の色素に関連する遺伝子の異常との共存下において、皮膚色に影響をおよぼすことを明らかにできました。

まだら症は常染色体優性遺伝性皮膚疾患で部分的な完全脱色素斑を呈する疾患です。浸透率は 100%とされてきました。遺伝子異常を有しながら臨床症状のない家系を経験し、浸透率が 100%でないことを報告しました。脱色素斑部の大きさは時に縮小する症例があり、同様の症例を経験し、報告しました。

遺伝性対側性色素異常症の新規遺伝子変異の同定とダーモスコピー像を明らかにしました。発症機序の解明に役立つ解析を実施できました。

(5) 汎発型尋常性白斑患者はしばしば他の自己免疫疾患を併発する傾向にあります。日本人における明確な疫学解析はこれまで報告がありませんでした。113 名の汎発型尋常性白斑患者の家族歴・既往歴を解析し、欧米人と同様に自己免疫性甲状腺疾患である橋本病とバセドウ病の家族歴・既往歴が高いことを明らかにしました。また、欧米人とは異なり、日本人においては円形脱毛症の家族歴・既往歴が高いことも明らかにしました。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 71 件)

Oiso N, Kurokawa I, Tsuruta D, *et al.*

(9 人中 1 番目) The histopathological feature of the nail isthmus in an ectopic nail. *Am J Dermatopathol* 2011;

33: 841-844. 査読有

Narita T, Oiso N, Fukai K, *et al.* (6

人中 2 番目) Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families.

Allergol Int 2011; **60**: 505-508. 査読有

有

Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, *et al.*

(7 人中 3 番目) Repigmentation of

leukoderma of piebald patient associated with a novel mutation, G592E of tyrosine kinase domain within the *c-kit* gene. *J Dermatol Sci* 2011; **64**: 147-149. 査読有

Yoshida M, Oiso N, Kimura M, *et al.* (5 人中 2 番目) Skin ulcer mimicking pyoderma gangrenosum in a patient with incontinentia pigmenti. *J Dermatol* 2011; **38**: 1019-1021. 査読有

Oiso N, Kawada A. The diagnostic usefulness of dermoscopy for nevus depigmentosus. *Eur J Dermatol* 2011; **21**: 639-640. 査読有

Oiso N, Tatsumi Y, Rai S, *et al.* (5 人中 1 番目) Superimposed linear graft-versus-host disease and secondary cutaneous involvement of anaplastic large cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2011; **21**: 636-638. 査読有

Natsuga K, Nishie W, Smith BJ, *et al.* (11 人中 7 番目) Consequences of two different amino acid substitutions at the same codon in *KRT14* indicate definitive roles of structural distortion in epidermolysis bullosa simplex pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2011; **131**: 1869-1876. 査読有

Oiso N, Suzuki T, Fukai K, *et al.* (5 人中 1 番目) Non-segmental vitiligo and autoimmune mechanism. *Dermatol Res Pract* 2011; **2011**: 518090. 査読有

Narita T, Oiso N, Fukai K, *et al.* (9 人中 2 番目) Two children with a mild or moderate piebaldism phenotype and a father with no leukoderma in a family with the same recurrent missense mutation in the kinase domain of *KIT*.

Eur J Dermatol 2011; **21**: 446-447. 査読有

Oiso N, Amatsu A, Kawada A.
Hyperpigmented spots within and partly around a hypopigmented macule. *Int J Dermatol* 2011; **50**: 795-797. 査読有

Oiso N, Kawada A. Melanocytic nevi in nevus depigmentosus in a region of the body exposed to sunlight. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; **25**: 491-492. 査読有

Oiso N, Murata I, Hayashi M, *et al.* (7人中1番目) Dermoscopic features in a case of dyschromosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol* 2011; **38**: 91-93. 査読有

Nakayama T, Watanabe Y, Oiso N, *et al.* (10人中3番目) Eotaxin-3/CC chemokine ligand 26 is a functional ligand for CX3CR1. *J Immunol* 2010; **185**: 6472-6479. 査読有

Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, *et al.* (8人中1番目) The effectiveness of intense pulsed light for possible Riehl's melanosis. *Dermatol Ther* 2010; **23**: 561-563. 査読有

Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, *et al.* (13人中6番目) Mutation Analysis of Patients with Dyschromosis Symmetrica Hereditaria: Five Novel Mutations of the *ADAR1* Gene. *J Dermatol Sci* 2010; **58**: 518-520. 査読有

Oiso N, Yoshida M, Kawara S, *et al.* (4人中1番目) A case of amelanotic vulvar melanoma with intratumor histological heterogeneity. *J Dermatol* 2010; **37**: 537-541. 査読有

Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, *et al.*

(8人中1番目) Phylloid hypermelanosis and melanocytic nevi with aggregated and disfigured melanosomes: causal relationship between the phylloid pigment distribution and chromosome 13 abnormalities. *Dermatology*, 2010; **220**: 169-172. 査読有

Oiso N, Kishida K, Fukai K, *et al.* (9人中1番目) A Japanese piebald patient with auburn hair color associated with a novel mutation p.P832L in the *KIT* gene and a homozygous variant p.I120T in the *MC1R* gene. *Brit J Dermatol* 2009; **161**: 468-469. 査読有

Oiso N, Kawara S, Inui H, *et al.* (4人中1番目) Pigmented spots as a sign of mammary Paget disease. *Clin Exp Dermatol* 2009; **34**: 36-38. 査読有

Oiso N, Amatsu A, Kawara S, *et al.* (4人中1番目) Pigmentary mosaicism with hyperpigmented streaks on the palmoplantar lesion associated with balanced X;autosome translocations t(X;9)(p11.21;q34.1). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**: 359-361. 査読有

[学会発表](計87件)

Oiso N, Fukai K, Narita T, *et al.* (6人中1番目) Epidemiologic evaluation for non-segmental vitiligo and related autoimmune disorders in the Japanese population. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. December 9-11, 2011. Kyoto, Japan.

Oiso N, Tatsumi Y, Arai T, *et al.* (9人中1番目) Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm caused by loss

of genomic DNA copy numbers in the *p18*, *p16*, *p27* and *RB* loci. The 12th International Congress of Human Genetics & The American Society of Human Genetics 61st Annual Meeting. October 11-15 2011. Montreal, Canada. Oiso N, Fukai K, Narita T, *et al.* (6人中1番目) Generalized vitiligo and related autoimmune disorders in Japanese patients and their families. XXIst International Pigment Cell Conference. September 20-24 2011. Bordeaux, France.

Oiso N, シンポジウム Treatment strategies for mucocutaneous side effects caused by chemotherapeutic agents of small molecules and mononuclear antibodies. 第9回日本臨床腫瘍学会学術大会、2011年7月21-23日、横浜市

大磯直毅, シンポジウム:「アレルギー疾患診療医間のパートナーシップの向上～総合アレルギー医を目指して～」皮膚科医の立場から、第67回臨床アレルギー研究会(関西)、平成23年6月25日、大阪市

Oiso N, Wada T, Yamamoto H, *et al.* (5人中1番目) The diagnostic application of dermoscopy for six-legged larval ticks. 22nd World Congress of Dermatology. May 24-29 2011, Seoul, Korea.

大磯直毅, 教育講演 白斑の基礎と臨床 平成23年4月15-17日、第110回日本皮膚科学会総会、横浜市

Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, *et al.* (5人中1番目) Histopathological and ultrastructural study for a Japanese

female child case of erythema dyschromicum perstans. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. December 3-5 2010. Wakayama, Japan.

大磯直毅, ランチョンセミナー 「白斑の治療」汎発型尋常性白斑の疾患感受性遺伝子と治療、第23回日本色素細胞学会学術大会、平成22年11月22-23日、東京都

Oiso N, Murata I, Hayashi M, *et al.* (5人中1番目) Dyschromatosis symmetrica hereditaria: consideration of the pathogenesis with dermoscopic features. The American Society of Human Genetics 60th Annual Meeting. November 2-6 2010, Washington DC, USA.

Oiso N, Kawara S, Kawaka A. Pigmented spots on the nipple: a sign of mammary Paget disease. The First Eastern Asia Dermatology Congress, September 30 - October 3 2010, Fukuoka, Japan.

大磯直毅, シンポジウム 白斑とシミ 尋常性白斑の疾患感受性遺伝子と治療、第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会、平成22年9月11-12日、大阪市

大磯直毅, 教育講演 新しい検査(エコー・発汗検査を含む) 新しい遺伝子検査と診断への応用、第109回日本皮膚科学会総会、平成22年4月16日-18日、大阪市

Oiso N, Suzuki T, Fukai K, *et al.* (7人中1番目) Mild phenotype of the dominant negative mutation in the tyrosine kinase domain of *KIT* may suggest a second modifier gene for piebaldism. The American Society of

Human Genetics 59th Annual Meeting.
October 20-24 2009, Honolulu, Hawaii,
USA.

〔図書〕(計2件)

大磯直毅 . 正中菱形舌炎 . 編集 : 鈴木啓
之・神崎 保 . 皮膚科診療カラ アトラ
ス大系7 (全8巻 + 別巻1) . 講談社 (東
京都文京区) 2011 . 160

Oiso N, Kawada A. The Stage of
Melanogenesis in Amelanotic Melanoma.
In: Murph M (ed). Melanoma in the
Clinic - Diagnosis, management and
Complications of Malignancy. Rijeka,
Croatia, INTECH, 2011; 277-286.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大磯 直毅 (OISO NAOKI)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号 : 10419814

(2)研究分担者

なし ()

研究者番号 :

(3)連携研究者

なし ()

研究者番号 :