

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01621

研究課題名(和文) 家族性弾性線維腫の遺伝子解析、肩運動との関連を求めて

研究課題名(英文) Genetic analysis of elastofibroma

研究代表者

藤原 作平 (Fujiwara, Sakuhei)

大分大学・医学部・客員研究員

研究者番号：90181411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：弾性線維腫は高齢者の肩甲骨下に生じる良性腫瘍であるが本態は不明である。長嶺信夫博士の沖縄県での調査によると渡名喜島では21例の家族発生があり遺伝的背景が伺われる。この遺伝子を解明すべく2014年6月から渡名喜島粟国島での家系調査を開始した。最初は視診触診のみで診断したが途中から陰性例および軽症例の診断を確定するため胸部画像の読影結果を加味して診断した。その結果陰性例30名陽性例38名となった。暫定的な相関解析を実施したところ一染色体上に候補遺伝子が検出されたがp値はまだ低い水準であった。今後さらに確定診断者を増加させ有意な候補遺伝子を見つけたい。

研究成果の概要(英文)：Elastofibroma is a rare benign tumor, localized, in most cases, to the infrascapular region. Elastin-specific staining reveals multiple globular or bead-like structures in cross sections. Electron microscopy reveals abnormal flower-like aggregates of elastic fibers, suggesting that the structure and organization of the microfibrils are abnormal. The molecular mechanisms of this disease are not known. In 1982, Nagamine et al reported that a number of cases was found in families in Tonaki and Aguni Islands in Okinawa. We started the field work in both islands since 2014 to identify the related gene(s). In order to confirm the diagnosis, we interpreted radiographic images. We found 38 positive and 30 negative cases. Tentative correlation analysis, the possible gene locus was found on one chromosome, but p value was low. We correct more cases in the future to identify the involving gene(s).

研究分野：皮膚科学、分子生物学

キーワード：弾性線維腫 家系解析 沖縄県 遺伝子 画像診断

### 1. 研究開始当初の背景

弾性線維腫は、主に高齢者の肩甲骨と胸壁間に生じる良性腫瘍で、肘頭、坐骨結節や大転子部にも発生する。病理組織学的には、弾性線維染色で、特徴的な念珠状の構造が見られる(図1)

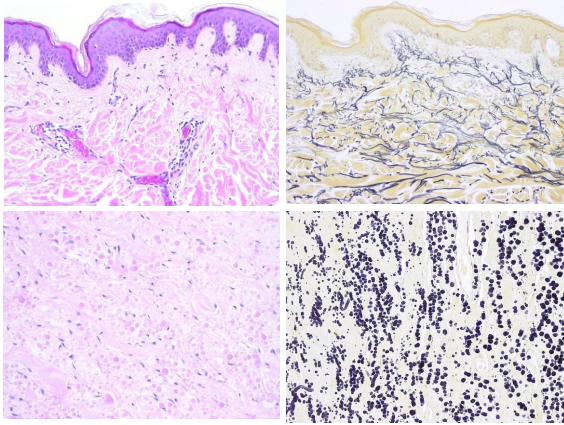


図1 真皮(上段)と弾性線維腫(下段)の比較 左 HE染色、右 エラスチカ・ワンギーソン染色

肩を使う肉体力労働者に多く、肩甲骨と胸壁とのずり応力による刺激が契機(環境要因)となって腫瘍の増大が生じると言われているが、弾性線維組織の加齢変性もその原因の1つと考えられている(Muratori et al. J Orthoped Traumatol, 2008)。時に疼痛や運動障害のため、外科的に切除されることもあるが、広背筋下にあるため、侵襲の大きな手術になることが多い。また若年者の場合は、subscapular fibrous pseudotumor と呼ばれる疾患と臨床的には、鑑別が困難である。

一方長嶺らによる沖縄県での調査によると、特に渡名喜島では21例の、粟国島では、18例の、また県全体で170例中55例の家族発生が報告されており、遺伝的背景を持った疾患であることが伺われる(Cancer, 1982)。さらに多発皮下結節として見られる症例もあり(Shimizu et al. J Am Acad Dermatol, 2004)、これも遺伝的素因の存在を示唆する。

### 2. 研究の目的

本研究では、この遺伝子を解明すべく、渡名喜島および、粟国島での家系調査、血液、唾液採取を行いたい。

### 3. 研究の方法

(1) まず、上記論文の著者である長嶺信夫博士の過去の調査に基づき、渡名喜診療所の元看護師の協力を得て、存命の罹患者を探索した。

(2) 渡名喜診療所の医師の協力を得て、沖縄本島に移住した人も含めて、その罹患者の家系を調査した。大分大学ならびに、渡名喜診療所が所属する沖縄県立南部医療センター・こども医療センターの倫理委員会で承認を受けた同意書で同意を得て、診察、血液または唾液採取を行った。

(3) その他に、協力が得られる人についても、同様に診察、血液または唾液採取を行った。

(4) 特に弾性線維腫を有しない陰性者や軽度弾性線維腫罹患者の診断が困難なため、既に他疾患で撮影された胸部画像(CT、MRI、PET-CT)を本人の同意のもとに、撮影した医療機関から提供を受け、その読影結果を参考に診断した。

(5) 検体数を増加させるため、2017年6月から、粟国診療所でも、胸部画像を有する人を中心に、診察、血液または唾液採取を行った。

### 4. 研究成果

(1) 渡名喜島では、5つの大家系と15の小家系とが同定された(図2)。

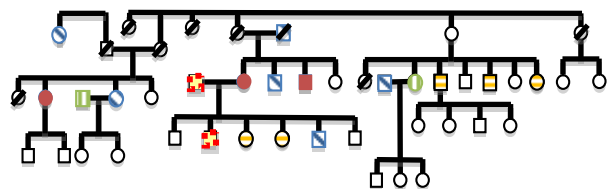


図2 B家系図 ● ■: 突出腫瘍、○ □: 触診で有、○ □: 判定不能、○ □: 腫瘍なし、点線枠: CTで確認、白: 未診察

(2) 粟国島では 8 つの小家系が同定された。

(3) 最終的に画像診断も加味して、陽性 38 名、陰性 30 名と診断した。

(4) 研究の途中経過で、陽性例 25 名、陰性例 20 名として、暫定的な相関解析を実施した。その結果マンハッタンプロットで、一染色体上に候補遺伝子が検出され、p 値は  $10^{-6}$  オーダーであったが、まだ確定的ではなかった。

#### 考察

上記(4)の理由として、触診では、陰性と診断した人の中に陽性者が混入する可能性と、逆に筋肉、脂肪などの発達状況により、陽性と診断した人の中に陰性者が混入する可能性の二つが考えられる。そこで今後は、画像診断に重点をおき、確実な陽性例、陰性例を可能な限り多く集め、遺伝子解析を実施したい。

画像診断についても、どの程度の小病変について検出ができるのか？ CT、MRI、PET-CTのうち、どれが最も鋭敏かについても検討したい。

#### 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 16 件)

1. Ito A, Shimada H, Ishikawa K, Takeo N, Hatano Y, Katagiri K, Kohno K, Araki Y, Terao T, Kojima H, Terao C, Eshima N, Fujiwara S: Association between HLA-DRB1\*0405, -DQB1\*0401 and -DQA1\*0303 alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. A pilot case-control study from Japan. *J Affect Disord*, 179, 47-50, 2015. 査読有  
doi: 10.1016/j.jad.2015.03.018

2. Kai Y, Ishikawa K, Goto M, Sakai T, Ito A, Shono T, Shimada H, Shimizu F, Goto M, Hatano Y, Okamoto O, Katagiri K, Aono H, Eshima N, Fujiwara S: Results of second-stage screening for skin cancers in Oita Prefecture, Japan. *J Dermatol*, 42, 1160-1164, 2015. 査読有

doi: 10.1111/1346-8138.13016.

3. Sakai T, Hatano Y, Matsuda-Hirose H, Nishiyori R, Fujiwara S: Atopic dermatitis-like dermatitis emerges unevenly on different sites in flaky tail mice. *J Dermatol Sci*, 78, 151-153, 2015. 査読有

doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.008.

4. Sakai T, Hatano Y, Zhang W, Fujiwara S, Nishiyori R: Knockdown of either filaggrin or loricrin increases the productions of interleukin (IL)-1, IL-8, IL-18 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor in stratified human keratinocytes. *J Dermatol Sci*, 80, 158-160, 2015. 査読有

doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.09.002.

5. Okamoto O, Sato S, Sakai T, Uehara M, Takenaka R, Ito A, Shono T, Takeo N, Ishikawa K, Shimizu F, Shimada H, Hatano Y, Fujiwara S, Hashimoto H: Comparative analysis of mamushi (*Gloydius blomhoffii*) bite patients indicates that creatinine kinase levels/white blood cell count trends reflect severity. *Acute Med Surg*. 23:120-127, 2015. 査読有

doi: 10.1002/ams2.174.

6. Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, Natsuaki Y, Kawakami T, Takeda Y, Wang W, Ishikawa K, Goto M, Koga H, Sogame R, Ishii N, Takamori S, Hoshino T, Brandt O, Pas HH, Fujiwara S, Hashimoto T: Epiplakin Is a Paraneoplastic Pemphigus Autoantigen and Related to Bronchiolitis Obliterans in Japanese Patients. *J Invest Dermatol*. 136,399-408, 2016. 査読有

doi: 10.1038/JID.2015.408.

7. Takeo N, Sakai T, Saito-Shono T, Ishikawa K, Hatano Y, Katagiri K, Takahashi Y, Kawano K, Kimoto K, Kubota T, Eshima N, Kojima H, Fujiwara S: Three cases of pigmented cosmetic dermatitis-like eruptions associated with primary Sjögren's syndrome or anti-SSA antibody. *J Dermatol*. 43,947-50, 2016. 査読有

doi: 10.1111/1346-8138.13300.

8. Sakai T, Hatano Y, Matsuda-Hirose H, Zhang W, Takahashi D, Jeong SK, Elias PM, Fujiwara S: Combined Benefits of a PAR2 Inhibitor and Stratum Corneum Acidification for Murine Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 136,538-41, 2016. 査読有

doi: 10.1016/j.jid.2015.11.011.

9. Ueo D, Utani A, Okubo Y, Yozaki M, Mine Y, Anan T, Nishida H, Takahashi D, Sakai T, Hatano Y, Fujiwara S: Familial primary localized cutaneous amyloidosis in a Japanese family. J Dermatol Sci. 83,162-4, 2016. 査読有  
doi:10.1016/j.jdermsci.2016.05.007.

10. Zhang W, Sakai T, Fujiwara S, Hatano Y: Wy14643, an agonist for PPAR, downregulates expression of TARC and RANTES in cultured human keratinocytes. Exp Dermatol. 26, 457-459, 2017. 査読有  
doi: 10.1111/exd.13245.

11. Zhang W, Sakai T, Hatano Y, Fujiwara S: Betamethasone butyrate propionate inhibits the induction of thymic stromal lymphopoietin in cultured normal human keratinocytes. Ann Dermatol. 28,772-775, 査読有  
2016. doi.org/10.5021/ad.2016.28.6.772

12. Fujinaga-Tada M, Sakai T, Nakamura Y, Fujiwara S, Hatano Y: Observation of water evaporation and stratum corneum hydration and pH during the clinical course of a patient with acquired idiopathic generalized anhidrosis. J Dermatol. 44,e308-e309, 2017. 査読有  
doi: 10.1111/1346-8138.13954.

13. Ishikawa K, Shono-Saito T, Yamate T, Kai Y, Sakai T, Shimizu F, Yamada Y, Mori H, Noso S, Ikegami H, Kojima H, Tanaka H, Fujiwara S, Hatano Y: A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab for malignant melanoma: analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms. Eur J Dermatol 27,184-185, 2017. 査読有  
doi: 10.1684/ejd.2016.2923.

14. Sakai T, Yamada N, Yamamoto O, Saito-Shono T, Yamate T, Ishikawa K, Goto M, Hatano Y, Hongo N, Kodera T, Fujiwara S: Argyria due to embedded acupuncture needles and their transcaval migration into the right ventricle without serious complications. Eur J Dermatol 27,655-656, 2017. 査読有  
doi: 10.1684/ejd.2017.3105.

15. Saito-Shono T, Nakamura Y, Sakai T, Ishikawa K, Goto M, Takeo N, Hatano Y,

Seguchi S, Ishii N, Koga H, Hashimoto T, Fujiwara S: A case of IgA pemphigus foliaceus with high scores on drug-induced lymphocyte stimulation tests secondary to various drugs. Eur J Dermatol 27,664-665, 2017. 査読有  
doi: 10.1684/ejd.2017.3111.

16. Shimada H, Takeo N, Saito-Shono T, Ishikawa K, Sakai T, Goto M, Hatano Y, Fujiwara S, Matsuda M, Hamada T, Nakama T, Hashimoto T, Kono M, Akiyama M, Kitajima Y: Superficial epidermolytic ichthyosis concomitant with atopic dermatitis. Eur J Dermatol 28,94-97, 2018. 査読有  
doi: 10.1684/ejd.2017.3158.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 伊藤亜希子, 島田浩光, 石川一志, 竹尾直子, 波多野豊, 片桐一元, 河野健太郎, 荒木康夫, 寺尾岳, 児島裕人, 寺尾知可史, 江島伸興, 藤原作平: ラモトリギン誘発皮膚障害は HLA-DRB1\*0405、-DQB1\*0401、-DQA1\*0303 と相関する. 第 66 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 10 月 31 日-11 月 1 日, 神戸市

2. Sakai T, Nishiyori R, Hatano Y, Zhang W, Fujiwara S: Knockdown of either filaggrin or loricrin increases the productions of IL-1, IL-8, IL-18 and GM-CSF in stratified human keratinocytes. The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, December 11-13, Okayama

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤原 作平 (Fujiwara, Sakuhei)  
大分大学・医学部・客員研究員  
研究者番号：90181411

(2) 研究分担者

島田 浩光 (Shimada, Hiromitsu)  
大分大学・医学部・助教  
研究者番号：7033826

研究分担者

石川 一志 (Ishikawa, Kazushi)  
大分大学・医学部・助教  
研究者番号：80600452

研究分担者

関根 章博 (Sekine, Akihiro)  
千葉大学大学院医学研究院・予防医学セン  
ター・教授  
研究者番号：30425631

(3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号：

(4) 研究協力者

なし ( )