

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08283

研究課題名(和文) DNA修復異常で発症する遺伝性光線過敏症の診断センター構築と発展的展開

研究課題名(英文) Establishment of diagnostic center for photosensitive genodermatoses with deficient DNA repair

研究代表者

森脇 真一 (MORIWAKI, SHINICHI)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：40303565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者は新たな難病制度の下、難病の指定を受けた色素性乾皮症(XP)、コケイン症候群(CS)を代表とする遺伝性光線過敏症の診断センターを平成10年に立ち上げ、以後20年にわたり細胞生物学的、分子遺伝学的に解析して確定診断を実施してきた。今回、平成30年度から3年間、本研究費にてこの診断センターを継続し、確定診断を行った。総解析数は46例、その中で13例のXP、4例のCSを新規で同定した。XP、CSいずれも既知の病的変異が確認され、従来から知られている遺伝型・表現型関連が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

確定診断後は患者に対して遮光指導を行い、患者フォローのための医療体制を整えることができるため、早期の難病診断はきわめて重要である。XP、CSはいずれも小児慢性特定疾病であり、指定難病である。患者の合併症予防、予後改善、患者・家族のQOL向上のためにも、これらの疾患の早期確定診断は非常に重要であり、現在の難病制度の下、重要な業務であると考えられる。稀少疾患であるXP、CSが指定難病になり、皮膚科、小児科医など臨床医に疾病が認知され始めてきているので、これまで同様、我々が確立して維持しているXP、CSの分子細胞診断システムによる確診断の継続は国の難病行政にとっても重要なプロジェクトであると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Hereditary photodermatoses, xeroderma pigmentosum (XP) and Cockayne syndrome (CS), caused by congenital functional defects in the nucleotide excision repair (NER) system or the translesion synthesis (TLS) system, are both rare intractable diseases improved by the Japanese government. We have been developing XP genetic medicine for more than 20 years since 1998. For these 3 years (2018-2020), we analyzed 35 possible XP cases and 11 possible CS cases and newly confirmed 13 XP and 4 CS cases. In addition, we could observed genotype-phenotype correlation. Molecular and cellular diagnosis of XP and CS in our laboratory is an important mission for taking care of patients with XP/CS and improving their families' quality of life in Japan.

研究分野：皮膚科学

キーワード：コケイン症候群 紫外線 色素性乾皮症 表現型・遺伝型関連 DNA修復

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は平成 10 年 10 月より、色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum ; XP)、コケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS) など紫外線性 DNA 損傷の修復欠損で発症する遺伝性光線過敏症の確定診断依頼を受け付けている。XP 患者は嚴重な紫外線防御を怠れば露光部皮膚がんのリスクが健常人より数千倍高く、また本邦では 60% の症例で進行性の神経障害を伴う。CS 患者では光線過敏症状に加えて著明な発育・発達障害、早老様症状を伴い、予後は極めて不良である。従って、XP、CS はいずれも早期確定診断が非常に重要となる「重篤な神経皮膚難病」である。

これまで(平成 29 年 7 月末まで)の約 20 年間に研究代表者は、全国から XP、CS が臨床的に疑われ紹介された計 480 例に対して、患者皮膚由来細胞を用いて細胞生物学的、分子遺伝学的手法を駆使して XP、CS かどうかの解析を行ってきた。その過程で 150 例の XP、32 例の CS を確定した。

現在まで、研究代表者の施設での XP、CS 診断は、研究代表者自身と 1 名の実験助手により実施していたため、検査結果が出るまでにかかりの日数を要し、また必要な費用は主として研究代表者が所属する講座が保有している研究費からの支出であった。平成 27 年からスタートした新たな難病制度のもとでは、XP、CS はいずれも小児慢性特定疾病、指定難病に選定され、疾患認定のための診断基準には XP、CS 共に患者検体を用いた DNA 修復試験、遺伝学的解析が含まれているため、これまで年間 15 例前後であった XP あるいは CS の確定診断依頼件数が平成 28 年は 25 例、平成 29 年は半年ですでに 20 例を超えており、最近 2 年間で著増の傾向を示している。従って今後、全国の医療施設(主として皮膚科、小児科)からコンサルトのある患者すべてが、XP かどうか、CS かどうか为正しく判定され、疾患が詳細に検討され、できるだけ早期に難病認定が受けられるようにするためにも、現行の XP・CS 診断システムの維持、活性化、充実化が急務となってきた。また十分な検討にもかかわらず未だ XP 群の同定に至らない患者をさらに詳細に解析することは、DNA 修復システムにおいて新たな知見が得られる可能性を秘めている。

### 2. 研究の目的

XP、CS の早期確定診断は、患者の皮膚症状の進行を予防する、あるいは適切な年齢で適切な臨床検査(脳 MRI 検査、聴力検査、眼底検査など)を行い、皮膚外症状(神経症状、眼症状など)を定期的に評価して、少しでも進行を抑制する方策を考える上できわめて重要である。しかし現在の日本では、両疾患を総合的に確定診断できる施設は、研究代表者の施設(大阪医科薬科大学皮膚科)以外に 1 か所(神戸大学皮膚科)のみである。また XP、CS は遺伝型・表現型の関連性が強く示唆されているため、患者の正確な遺伝学的情報は、予後の推定や QOL の維持向上という面でも患者・家族にとって有用である。従って、研究代表者が DNA 修復能の評価法、遺伝学的検査に関して 20 年間で改良を重ね、保持してきたユニークな検査・解析システムの積極的な導入による XP、CS 早期診断システムの存在、本格稼働、発展的維持は、医学的にも社会的にもきわめて有益である。

### 3. 研究の方法

「XP、CS 診断センター」の維持により、新規 XP、CS 疑い患者に対して分子、細胞レベルでの確定診断を実施する。全国の医療施設(皮膚科、小児科、神経内科など)からコンサルトのある XP あるいは CS 疑いの新規患者のコンサルトをすべて受け入れ、確定診断のための検査を順次途切れなく行う。方法は非露光部皮膚より採取した生検組織から樹立した初代培養線維芽細胞もしくは患者末梢血を用いて、

各種 DNA 修復試験(紫外線感受性試験、DNA 修復能定量、相補性試験)、遺伝学的解析を行う。解析は迅速に実施し、結果は速やかに患者・家族、主治医に開示・報告する。

#### 4. 研究成果

今回、平成 30 年度から 3 年間、本研究費にてこの診断センターを継続し、確定診断を行った。XP、CS いずれも既知の病的変異が確認され、従来から知られている遺伝型・表現型関連が確認できた。

- (1) 平成 30 年度 XP 疑い患者の紹介は 19 例、CS 疑い症例は 3 例であった。その中で XP の確定診断は 7 例(XP-A; 1 例、XP-D; 4 例、XP-V; 2 例)、CS と確定した患者は 0 例であった。
- (2) 令和 1 年度 XP 疑い患者の紹介は 12 例、CS 疑い症例は 4 例であった。その中で XP の確定診断は 5 例(XP-A; 2 例、XP-V; 2 例、XP-G; 1 例)、CS と確定した患者は 3 例であった。
- (3) 令和 2 年度 全国から XP、CS が疑われる患者が紹介されたが、コロナ禍の現況、その数は激減した。XP 疑い患者の紹介は 4 例、CS 疑い症例は 4 例であり、XP の確定診断は 1 例(XP-V)、CS と確定した患者は 1 例(CS-A)であった。

患者の生検皮膚由来の初代培養線維芽細胞(XPA の創始者変異の同定は末梢血を使用)を用いて細胞生物学的、分子遺伝学的に解析して確定診断を実施するという研究の進捗はほぼ予定通りであったと思われる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Moriwaki S	4. 巻 71
2. 論文標題 Cockayne syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Nerve	6. 最初と最後の頁 390-393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1416201282	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oneda Y, Moriwaki S	4. 巻 46
2. 論文標題 Ultraviolet recall reaction following ultraviolet A exposure: The first reported case.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e483-e484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.15057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Calmels Nadège, Botta Elena, Jia Nan, Fawcett Heather, Nardo Tiziana, Nakazawa Yuka, Lanzafame Manuela, Moriwaki Shinichi, Sugita Katsuo, Kubota Masaya, Obringer Cathy, Spitz Marie-Aude, Stefanini Miria, Laugel Vincent, Orioli Donata, Ogi Tomoo, Lehmann Alan Robert	4. 巻 55
2. 論文標題 Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 329 ~ 343
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jmedgenet-2017-104877	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Nakao Aiko, Tanizaki Hideaki, Yu Akitoshi, Araki Atsushi, Moriwaki Shinichi	4. 巻 45
2. 論文標題 Case of xeroderma pigmentosum group A with West syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e334 ~ e336
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14487	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Hirai Yuko, Noda Asao, Kodama Yoshiaki, Cordova Kismet A., Cullings Harry M., Yonehara Shuji, Fujihara Megumu, Moriwaki Shin-ichi, Nishigori Chikako, Mabuchi Kiyohiko, Kraemer Kenneth H., Nakamura Nori	4. 巻 63
2. 論文標題 Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1181 ~ 1184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0495-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hirakawa Y., Futaki S., Tanizaki H., Furukawa F., Maemura K., Kondo Y., Moriwaki S.	4. 巻 1
2. 論文標題 Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-018-0207-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Terada Aoi, Aoshima Masahiro, Tanizaki Hideaki, Nakazawa Yuka, Ogi Tomoo, Tokura Yoshiki, Moriwaki Shinichi	4. 巻 1
2. 論文標題 An adolescent case of xeroderma pigmentosum variant confirmed by the onset of sun exposure-related skin cancer during Crohn's disease treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 23 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ozaki Chikako, Ohnishi Sayuri, Yu Akitoshi, Moriwaki Shinichi	4. 巻 45
2. 論文標題 Case of photosensitivity after the administration of olmesartan medoxomil	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e277 ~ e278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 森脇真一
2. 発表標題 光老化はどこまで防げるか？ - これからの遮光指導を考える -
3. 学会等名 第118回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森脇真一
2. 発表標題 光線過敏症患者への遮光指導
3. 学会等名 第37回日本美容皮膚科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森脇真一
2. 発表標題 光老化対策：いま新たな時代を迎え再考する
3. 学会等名 第37回日本美容皮膚科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森脇真一
2. 発表標題 光皮膚科学入門～様々な波長の光の皮膚への影響～
3. 学会等名 第70回日本皮膚科学会中部支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinichi Moriwaki
2. 発表標題 Clinical characteristics, genotype - phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan
3. 学会等名 International symposium of XP and other DNA repair disorders (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinichi Moriwaki
2. 発表標題 Twenty years clinical research on human photosensitive disorders associated with defective DNA repair in Japan
3. 学会等名 Korean Annual Meeting of Society for Photomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinichi Moriwaki
2. 発表標題 Clinical characteristics, genotype - phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan
3. 学会等名 The 5th Eastern Asia Dermatology Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, and Moriwaki S
2. 発表標題 Expression of nidogen1 in basal cell carcinoma.
3. 学会等名 International Investigative Dermatology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Moriwaki S, Sugasawa K, Guo C, Fujita T, Nishigori C, Hayashi M, Fassihi H, Kubota M, Orioki D, Kaneko H, Masutani C, Kobayashi J, Tamura D	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 221
3. 書名 DNA Repair Disorders	

1. 著者名 Shinichi Moriwaki	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 220
3. 書名 DNA Repair Disorders	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------