

ラジオNIKKEI

# マルホ皮膚科セミナー

2019年7月8日放送

「第69回日本皮膚科学会中部支部学術大会 ②

シンポジウム1-2 色素性乾皮症研究 50年の歩み」

大阪医科大学 皮膚科  
教授 森脇 真一

## はじめに

本日は「色素性乾皮症研究 50年の歩み」というテーマで話をさせていただきます。

色素性乾皮症（ラテン語・英語で xeroderma pigmentosum ; XP）は「常染色体劣性」の「遺伝性光線過敏性疾患」です。19世紀末に、皮膚科学では大変有名なカボンにより提唱された疾患であり、患者の皮膚は紫外線にきわめて弱く、適切な遮光を怠れば、雀卵斑様の色素異常が進行し、若年齢にもかかわらず高頻度に皮膚癌が出現し、それが多発傾向を示します。

XP はまた、本邦の患者では過半数で進行性、原因不明の神経変性症状を伴うため、国から小児慢性特定疾病、指定難病のひとつとしても認定されています。

XP は遺伝的に異なる A<sup>~</sup>G 群、バリエント (V) 型の計 8 つに分類されますが、本邦では最重症で予後不調の XP-A 群が 55% を占め、次いで 25% が皮膚症状のみを呈して予後は比較的良好の XP-V 型であることがこれまでの疫学調査で明らかになっています。

2018 年、XP の病態として、紫外線により化学的に生じた DNA 損傷の除去修復異常で発症することが 1968 年、Cleaver により発見されてから 50 年を経過しました。

私は 1988 年から XP の臨床・研究に携わっており、日々進歩する XP 研究の流れに身を委ねて 30 年になります。本日は、Cleaver による発見後、過去 50 年間の XP 研究の歴史を振り返りながら、私が携わってきた 30 年間の XP 研究、XP 遺伝医療の一端を紹介させていただきます。

## 1970年代・1980年代

XP患者では先天的に、DNA修復欠損、とくにヌクレオチド除去修復という機能に欠損があることが判明したその直後の1970年代は、XP患者細胞の詳細かつ地道な細胞学的解析から、XPは遺伝的に多様な疾患群であり、ヌクレオチド除去修復の異常の違いにより、XP-A群からXP-G群という7つの群と、ヌクレオチド除去修復系以外の異常で発症するXP-V型という、遺伝的に異なる8つの相補性群に分類された時期であります。

1980年代は、患者細胞を用いた

XPの確定診断法が確立し、世界的に多くのXP患者が新たに発見され、XPの臨床・疫学研究が発展した時代です。

その成果により、例えばXP-A群はもっとも重篤で予後不良であること、XP-DはXP-A同様神経症状が生じやすいこと、XP-CやXP-Vは皮膚症状のみを呈すること、XP-Aは日本に多く、海外ではXP-Cが最も高頻度、XP-Bはきわめて稀なことなど、XP各群の頻度やそれぞれの群のXP症状の特徴が明らかにされました。

ただ、その診断法は、私も大学院生の時に何度も実施しましたが、細胞融合の原理を用いる遺伝的相補性試験というものであり、体に危険のあるRIを使用すること、すでにXP群がわかっている稀で貴重なすべての群のXP細胞が必要であること、診断感度が低いこと、1検体の解析で結果が出るまで数か月を要することなど、当時はXP診断に関してまだまだ多くの課題がありました。

## 1990年代

1990年から10年間は、それまで未知であったXPの責任遺伝子が次々と同定された時期であり、また、新たなXP診断法として、「XP遺伝子の発現ベクター」を患者細胞に導入して、患者細胞のDNA修復能の変化をルシフェラーゼアッセイで評価するという、高感度で、RIを使用しない、1週間程度で結果が判

## ～1990年 XPの疾患概念提唱、DNA修復異常の発見から遺伝学的分類へ

- (1) Kaposi M Xeroderma pigmentosum. Ann Dermatol Venereol 4: 29-38, 1883  
"xeroderma", "parchment skin" in textbook of dermatology (1874) Hebra F and Kaposi M
- (2) Neisser A Ueber das xeroderma pigmentosum: lioderma essentialis cum melanosis et telangiectasia Vierteljahrsschr Dermatol Syphyl 1883  
XPでは神経症状合併あり
- (3) de Sanctis C, Cacchione A 1932  
De Sanctis Cacchione 症候群
- (4) Cleaver JE Defective repair replication in xeroderma pigmentosum. Nature 218, 652-656, 1968  
XP細胞は紫外線性DNA損傷の除去修復能に欠損がある
- (5) Cleaver JE  
Xeroderma pigmentosum: variants with normal DNA repair and normal sensitivity to ultraviolet J Invest Dermatol 58:124-128, 1972  
XP-Vの提唱
- (6) Kraemer KH, De Weerd-Kastelein EA, Robbins JH, Keijzer W, Barrett SF, Petinga RA, Bootsma D Five complementation groups in xeroderma pigmentosum Mutat Res 33:327-40, 1975  
XPの相補性分類 (XP-A~XP-E)
- (7) Arase S, Kozuka T, Tanaka K, Ikenaga M, Takebe H  
A sixth complementation group in xeroderma pigmentosum Mutat Res 59:143-61 1979 XP-Fの発見
- (8) Keijzer W, Jaspers NG, Abrahams PJ, Taylor AM, Arlett CF, Zelle B, Takebe H, Kinmont PD, Bootsma D A seventh complementation group in excision-deficient xeroderma pigmentosum Mutat Res 62:183-90, 1979 XP-Gの発見

## 1990~1999年：XP遺伝子ハンティングの時代

XP-A Tanaka K, Okada Y et al Nature 1990 ; 348:73-76

XP-B Weeda G, Hoeijmakers JH et al Cell 1990 ; 62:777-791

XP-C Li L, Legerski RJ et al Nature Genet 1993 ; 5:413-417

XP-F Van Vuuren AJ, Hoeijmakers JH et al EMBO J 1993 ; 12:3693-3701

XP-G Scherly D, Clarkson SG et al Nature 1993 ; 363:182-185  
O'Donovan E, Wood R et al Nature 1993 ; 363:185-188

XP-D Broughton BC, Lehmann AR et al Nature Genet 1994 ; 7:189-194

XP-E Nichols AF, Linn S et al J Biol Chem 1996 ; 271:24317-24320

XP-V Masutani C, Hanaoka F et al Nature 1999 ; 399:700-704

大学院

留学中

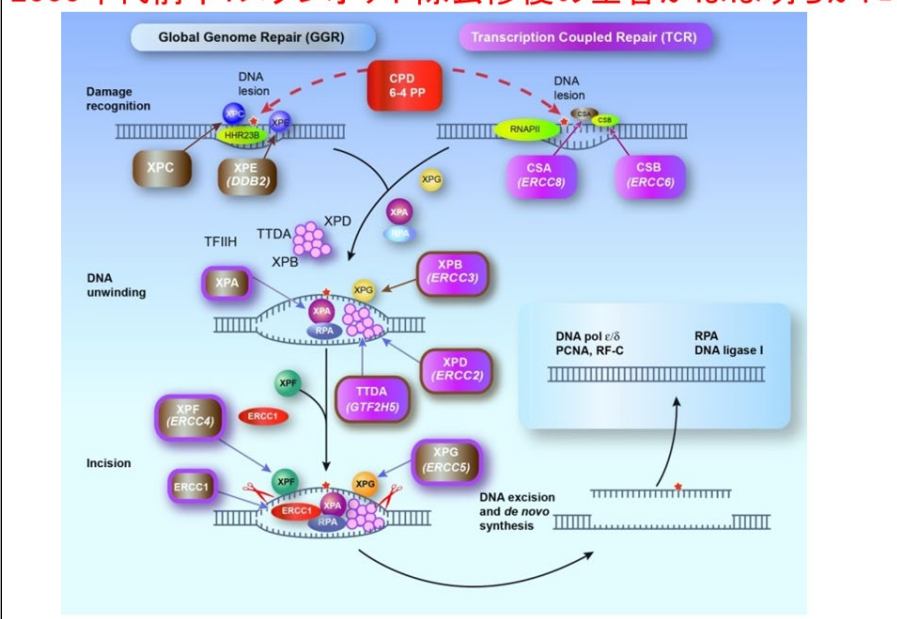
明するという、臨床の場に則した XP 相補性試験が確立しました。

さらに、遺伝子解析技術も低価格化、迅速化がすすみ、XP の確定診断が正確かつ迅速に行えるようになった時代が到来したといえます。この診断システムは、現在我々が、全国から紹介されてくる個々の XP 疑い患者に行っているものであります。

## 2000 年以降

2000 年以降、XP-A~XP-G 群に関わる「ヌクレオチド除去修復」、XP-V 型に関わる「損傷乗り越え DNA 合成」という重要な DNA 修復システムの分子機構の詳細が次々と明らかになってきました。DNA 修復の機能は生命維持のための根幹のひとつであることから、その機構の解明はその後の 2015 年の 3 名のノーベル賞化学賞受賞へとつながりました。3 名の受賞者の中で特に米国のアジス・サンシャ教授が XP に関わるヌクレオチド除去修復機構の解明に長年尽力されてきた先生です。

## 2000年代前半:ヌクレオチド除去修復の全容がほぼ明らかに



## 本邦での症例解析

私は 1998 年の秋から約 20 年間、これまで 490 例の症例を解析してきました。2018 年末の時点で XP と確定したのが計 154 例で、その内訳は XP-A が 70 例（確定例の 50%）、XP-C が 4 例、XP-D が 19 例、XP-E が 1 例、XP-F が 7 例、XP-G が 5 例、XP-V が 35 例（確定例の 25%）でした。XP-B の確定例はありません。

また可能な限り、各群 XP 遺伝子の解析を実施して XP における遺伝型・表現型関連を確認しました。

## Summary of 490 Japanese cases examined in our laboratory for the diagnosis of XP and other related disorders (Oct.1998-Dec. 2018)

<b>Xeroderma pigmentosum (XP) 154 cases</b>	<b>Cockayne syndrome (CS) 32 cases</b> (including 2 UV sensitive syndrome cases)
XPA 70	CSA 13
XPB 0	CSB 6 (2 UVSS)
XPC 4	*XP/CS 4 (3 XPD, 1 XPG)
XPD 19*	undetermined 9
XPE 1	
XPF 7	<b>Trichothiodystrophy 1 case</b>
XPG 5*	TTD-A 1
XPV 35	<b>Other diseases 11 cases</b>
XP unclassified group? 13	Basal Cell Nevus Syndrome 1
*XP/CS complex 4 cases	Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria 6
XPD/CS complex 3	Werner Syndrome 1
XPG/CS complex 1	Rothmund-Thomson Syndrome 3
XPA carrier diagnosis 64 cases	<b>Normal (ephelides etc) 220 cases</b>
XPA prenatal diagnosis 12 cases	

その過程で、本邦 XP-A 患者で「創始者効果」(集団の最初の一人が有する変異遺伝子が子孫集団中に広がること)の存在が見つかりました。また本邦のある離島では XP-D や XP-V の「創始者効果」が確認できました。

XP-A 遺伝子の保因者頻度が本邦では 0.9%であること、この創始者変異は今から 120 世代前(2400~3600 年前:縄文時代の後半)に生じた可能性を示唆する所見も得ました。

遺伝医療の分野ではこれまで 12 例の胎児の XP-A 出生前診断を行いました。

医療行政への貢献としては 2015 年に始まった新たな難病制度のもと、2015 年に XP 診療ガイドラインの策定を行い HP で公開し、皮膚科学会誌に論文掲載してまいりました。

## 今後の展望

ただ、XP 患者で何故、本邦では過半数に出現する神経変性が生じるのかという、患者さんの治療にとって最も重要な問題は、酸化 DNA 損傷が関わっている可能性が示唆されていますが、まだ詳細にはわかっていません。今後、iPS 細胞を用いた創薬の探索、遺伝子治療の可能性など、まだまだ XP 患者のために研究すべきことが多くあります。

次の 10 年間に、XP 患者の神経障害を制御する XP の根本的治療が可能になっているかどうか、今後の XP に関わる医学研究の展開に期待していきたいと思っております。

### 2015年~厚生労働省,難病行政への貢献

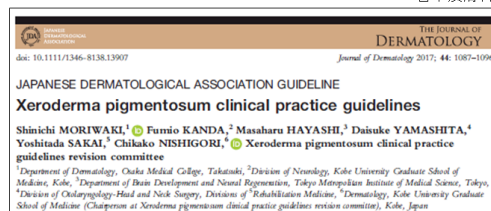
#### 日本皮膚科学会ガイドライン

#### 色素性乾皮症診療ガイドライン

色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会

森脇真一<sup>1</sup> 刈田典生<sup>2</sup> 林 雅晴<sup>3</sup> 山下大介<sup>4</sup>  
酒井良忠<sup>5</sup> 錦織千佳子<sup>6</sup>

日本皮膚科学会雑誌 125, 2015



J Dermatol 44, 2017