

201128219A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

家族性慢性膿皮症に^関する調査研究と病因の解明

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清 水 宏

平成 24 (2012) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

家族性慢性膿皮症に対する調査研究と病因の解明

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清水 宏

平成 24 (2012) 年 3 月

目次

I. 班員構成	1
II. 総括研究報告	
家族性慢性膿皮症に対する調査研究と病因の解明	3
研究代表者 清水 宏 (北海道大学)	
III. 分担研究報告	
1. 孤発性慢性膿皮症に対する調査研究と遺伝子解析	9
分担研究者 秋山真志 (名古屋大学)	
2. 家族性慢性膿皮症に対する調査研究と遺伝子解析	12
分担研究者 乃村俊史 (北海道大学)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	17
V. 研究成果の刊行物・別刷	21

I. 班員構成

I 班員構成

研究者名		研究実施場所	職名	主な研究分担
研究代表者	清水 宏	北海道大学 大学院医学研究科 皮膚科学分野	教授	研究の総括、症例集積、 データの総括的検討
研究分担者	秋山 真志	名古屋大学 大学院医学系研究科 皮膚病態学分野	教授	孤発性慢性膿皮症の遺 伝子変異解析
	乃村 俊史	北海道大学・ 北海道大学病院 皮膚科学	助教	家族性慢性膿皮症の遺 伝子変異解析

II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）

総括研究報告書

家族性慢性膿皮症に対する調査研究と病因の解明

研究代表者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野教授

研究要旨

慢性膿皮症は、頭頸部、腋窩、臀部、外陰部などに、慢性再発性に細菌感染による炎症性病変と癬痕、瘻孔形成を繰り返す難治性疾患である。本症のほとんどは孤発性に発症するが、一部の症例では常染色体優性遺伝し、家族性に発症する（家族性慢性膿皮症）。本症の病因はこれまで不明であったが、最近、中国人家系の遺伝子解析により、 γ セクレターゼ遺伝子変異により発症することが明らかになった。そこで、本研究では、本邦における慢性膿皮症と同遺伝子変異の全容解明を目指し、同症の日本人家系を全国規模で9家系16人、孤発例の慢性膿皮症患者を18人収集し、 γ セクレターゼ遺伝子変異解析を行った。結果、家族性慢性膿皮症の2家系に nicastrin 遺伝子変異（ナンセンス変異とスプライスサイト変異）を同定し、本邦における本症の病因の一端を解明することに成功した。また、慢性膿皮症の家族例の一部と孤発例では γ セクレターゼ遺伝子以外の病因遺伝子が存在する可能性があり、今後の症例の蓄積と遺伝子解析により、新たな病因遺伝子が同定されるものと期待される。

研究分担者

秋山真志（名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授）

乃村俊史（北海道大学・北海道大学病院皮膚科助教）

A. 研究目的

慢性膿皮症は、頭頸部、腋窩、臀部、外陰部などに、慢性再発性に細菌感染による炎症性病変を繰り返す難治性疾

患である。本症のほとんどは孤発性に発症するが、一部の症例では常染色体優性遺伝し、家族性に発症する（家族性慢性膿皮症）。本症は、患部に癬痕と瘻孔の形成を繰り返すため、患者に整容面での多大な苦痛を与えるが、それに加え、癬痕上に有棘細胞癌を発症することが多く、生命予後にも大きな影響を与えるため、病因の解明が強く希求されていたが、その疫学や病因はこれまでほとんど不明であった。しかし

ながら、2010年10月、家族性慢性膿皮症の中国人家系の遺伝子解析により、同症が γ セクレターゼ遺伝子の変異により発症することが明らかにされた (Wang B, et al, Science 330: 1065, 2010)。 γ セクレターゼは4つのタンパク質サブユニットで構成される膜貫通型プロテアーゼで、Notch やアミロイド前駆タンパクの切断に重要な働きをしている。 γ セクレターゼにより切断され活性化された Notch は表皮の分化に重要な働きをしており、Notch シグナルに異常をきたすマウスでは毛孔の角化や囊腫形成をきたすことが知られている。慢性膿皮症の病因が γ セクレターゼ遺伝子異常による毛孔角化であるか検討するために、我々のグループも家族性慢性膿皮症の日本人家系の遺伝子解析を行い、他のグループに先駆けて、 γ セクレターゼ遺伝子変異(新規の splice site mutation)を同定することに成功した。

そこで、本研究では、本邦における慢性膿皮症と同遺伝子変異の全容解明を目指し、同症の日本人家系を全国規模でさらに収集し、 γ セクレターゼ遺伝子変異解析を行うことにした。

B. 研究方法

1) 家族性慢性膿皮症全国調査

日本全国の主な皮膚科診療施設、形成外科診療施設を対象に、家族性慢性膿皮症患者が現在通院しているかど

うかについてのアンケート調査を行った。現在、同疾患患者を診療中の施設には、末梢血の採取を依頼した。また、孤発例に関しても同様に血液の採取を依頼した。

2) γ セクレターゼ遺伝子解析

患者から遺伝子検査への十分な同意が得られた後に DNA を抽出して、 γ セクレターゼ遺伝子解析を行った。 γ セクレターゼは、4つのタンパク質サブユニットで構成される膜貫通型プロテアーゼで、 γ セクレターゼ遺伝子 (γ セクレターゼをコードする遺伝子) は、presenilin enhancer-2 遺伝子、nicastrin 遺伝子、presenilin-1 遺伝子、presenilin-2 遺伝子、anterior pharynx defective 1a 遺伝子、anterior pharynx defective 1b 遺伝子から成っており、それぞれの遺伝子のすべてのエクソン領域、エクソントロン境界領域についてシーケンス解析を行った。また、同様の方法で、家族歴を持たない孤発例の慢性膿皮症についても γ セクレターゼ遺伝子変異解析を施行した。

3) リアルタイム RT-PCR を用いた nicastrin mRNA 発現解析

家族性慢性膿皮症患者と健常人の末梢血リンパ球からそれぞれ Ficoll-paque Plus (GE Healthcare 社) を用いて RNA を抽出し、RNeasy Mini Kit (Qiagen 社) を用いて逆転写

を行い cDNA を得た。この cDNA を TaqMan Gene Expression Assay (Applied Biosystems) を用いてリアルタイム RT-PCR にて定量し、GAPDH で正常化した後に、nicastrin mRNA の発現レベルを患者と健常人コントロールで比較した。

4) 倫理面への配慮

本研究はヒト遺伝子解析が行われるので、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による対象者に対する不利益や危険性の排除、説明と理解（インフォームドコンセント）に係わる状況を鑑み、患者、家族からの強い希望、同意があったときのみ施行した。また、これらの遺伝子解析はすべて北海道大学倫理委員会の承認のもと施行した。

C. 研究結果

1) 家族性慢性膿皮症全国調査

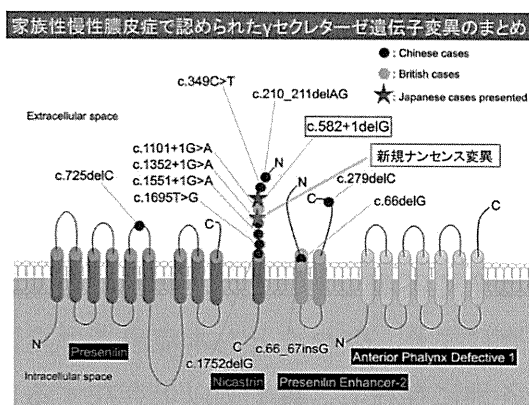
全国調査の結果、家族性慢性膿皮症 9 家系 16 人から遺伝子解析の希望があり、末梢血を採取した。また、同時に、遺伝子解析の希望のあった孤発例の慢性膿皮症患者 18 人からも末梢血を採取した。

2) γ セクレターゼ遺伝子解析

家族性慢性膿皮症患者 9 家系と孤発例の慢性膿皮症患者 18 人について γ セクレターゼ遺伝子解析を行ったところ、家族性慢性膿皮症の 2 家系に nicastrin 遺伝子変異（新規ナンセン

ス変異と c.582+1delG、図 1）を、孤発例の 1 人に presenilin-2 遺伝子変異（ミスセンス変異）をそれぞれ認められた。また、それらの変異について正常コントロール 50 人の DNA をスクリーニングしたが、いずれの変異も正常コントロールでは 1 例も認めなかった。残りの患者には γ セクレターゼ遺伝子変異を認めなかった。

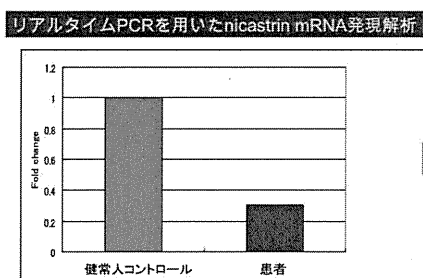
(図 1)



3) リアルタイム RT-PCR を用いた nicastrin mRNA 発現解析

2) で同定した nicastrin 遺伝子のスプライスサイト変異 (c.582+1delG) が病原性を有しているかを検討するために、同遺伝子の mRNA 発現レベルを検討したところ、健常人と比べて、半分以下に低下していた (図 2)。

(図 2)



D. 考察

1) 家族性慢性膿皮症全国調査

これまで家族性慢性膿皮症の疫学は全く不明であったが、今回の全国調査により、少なくとも本症患者は全国各地に存在し、数十例以上存在することが明らかになった。

2) γ セクレターゼ遺伝子解析

家族性慢性膿皮症患者に認めた nicastrin 遺伝子変異はナンセンス変異とスプライスサイト変異であり、患者はヘテロでこれらの変異を有していたが、同じ家族内の非罹患者は変異を有しておらず、病原性のある変異と判断した。また、興味深いことに、家系内で同じ変異を有している患者間で臨床的重症度に大きな差があることも明らかになった。このことは、nicastrin 遺伝子変異が家族性慢性膿皮症の発症に関与するものの、重症度

には影響を与えないことを示唆しており、肥満や糖尿病といった他の因子が重症度に影響している可能性が示唆された。事実、今回解析した家系内で重症であった患者は Body Mass Index (BMI) が 31.2 と高度の肥満を認めていたのに対し、軽症患者の BMI は正常範囲内であった。また、興味深いことに、問診上明らかな家族歴があると判断される家族性慢性膿皮症の 9 家系のうち 7 家系には γ セクレターゼ遺伝子変異を認めなかった。臨床診断の正確性に問題がある可能性も否定はできないが、このことは家族性慢性膿皮症の病因遺伝子が複数個存在する可能性を示唆しており、今後、ポジショナルクローニングや次世代シーケンスを用いた解析により、新たな原因遺伝子の同定を行う必要があると考えた。

一方、孤発例の慢性膿皮症患者に認めた presenilin-2 遺伝子変異はミスセンス変異であった。このミスセンス変異は正常コントロール 50 人 (100 アリル) に認められず、また、同変異の部位のアミノ酸は種を超えて保存されていることから、慢性膿皮症の発症に関与している可能性を考えたが、これまで報告されている presenilin-2 遺伝子のミスセンス変異はすべて家族性アルツハイマー病の家系で報告されており、それらの家系では慢性膿皮症を認めていないことから、このミスセンス変異は慢性膿

皮症の発症とは関係ないと考えた。なお、問診上、この変異を有していた患者はアルツハイマー病の既往歴も家族歴もなかったが、今後、アルツハイマー病を発症する可能性を否定できないと考えた。以上から、孤発例の慢性膿皮症の発症には γ セクレターゼ遺伝子変異は関連していないものと結論づけた。

3) リアルタイム RT-PCR を用いた nicastrin mRNA 発現解析

今回我々が同定した nicastrin 遺伝子のスプライスサイト変異を持つ患者では、同遺伝子の mRNA 発現レベルが健常人と比べて半分以下に低下していたが、これは異常なスプライシングのために mRNA の途中で早期終止コドンを生じ、変異を持つアリル由来の nicastrin mRNA が nonsense mediated mRNA decay により分解されたものと考えられ、同一変異保有家系内の genotype-phenotype 解析のみならず、mRNA レベル解析でもこの変異の病原性が再確認された。

E. 結語

今回の我々の研究により、日本人においても家族性慢性膿皮症は稀ではない頻度で存在し、その一部が γ セクレターゼ遺伝子変異で発症することが明らかになった。 γ セクレターゼ遺伝子変異により Notch シグナル系に異常をきたすと毛孔の異常角化をきた

すことが知られており、この毛孔角化をターゲットとした治療、例えば、ビタミンA誘導体の外用や内服が本症の治療に有効である可能性が示された。

また、慢性膿皮症の家族例の一部と孤発例では γ セクレターゼ遺伝子変異を認めなかった。このことは、本症では γ セクレターゼ遺伝子以外の病因遺伝子が存在する可能性を示唆しており、今後の症例の蓄積と遺伝子解析により、新たな病因遺伝子が同定されるものと期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, Abe R, Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H. A mutation in the genes encoding γ -secretase underlies familial but not non-familial hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, submitted

2. 学会発表

① Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, Abe R, Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H. A novel splice site mutation in *NCSTN* underlies familial AI in a Japanese family.

The 41st Annual European Society of Dermatological Research Meeting, Barcelona, Spain. September 7-10, 2011.

② Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, Abe R, Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H. Mutation analysis of γ -secretase gene in acne inversa: A novel *NCSTN* mutation in a Japanese

family and no pathogenic mutations in non-familial cases. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan. December 9-11, 2011.

H. 知的財産の出願・登録状況
特になし

Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）

分担研究報告書

孤発性慢性膿皮症に対する調査研究と遺伝子解析

研究分担者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科・皮膚病態学分野 教授

研究要旨 慢性膿皮症のほとんどは孤発性に発症するが、一部の症例では常染色体優性遺伝し、家族性に発症する（家族性慢性膿皮症）。本症の病因はこれまで全く不明であったが、最近、家族性の症例において γ セクレターゼ遺伝子変異が同定された。そこで、本研究では、本邦における慢性膿皮症と同遺伝子変異の全容解明を目指し、全国規模で孤発例の慢性膿皮症患者を18人収集し、 γ セクレターゼ遺伝子変異解析を行った。結果、すべての患者において病的変異は同定されなかった。従って、慢性膿皮症の孤発例では γ セクレターゼ遺伝子以外の病因遺伝子が存在する可能性があり、今後の症例の蓄積と遺伝子解析により、新たな病因遺伝子が同定されるものと期待される。

A. 目的

慢性膿皮症のほとんどは孤発性に発症するが、一部の症例では常染色体優性遺伝し、家族性に発症する（家族性慢性膿皮症）。本症の病因はこれまで全く不明であったが、最近、家族性の症例において γ セクレターゼ遺伝子変異が同定された（Wang B, et al, Science 330: 1065, 2010）。そこで、本研究では、家族歴のない孤発例の慢性膿皮症の病因を解明するために、孤発例の患者を収集し、 γ セクレターゼ遺伝子変異解析を行うことにした。

B. 研究方法

1) 慢性膿皮症全国調査

日本全国の主な皮膚科診療施設、形

成外科診療施設を対象に、慢性膿皮症患者が現在通院しているかどうかについてのアンケート調査を行い、本症の孤発例について血液の採取を依頼した。

2) γ セクレターゼ遺伝子解析

患者から遺伝子検査への十分な同意が得られた後にDNAを抽出して、 γ セクレターゼ遺伝子（presenilin enhancer-2 遺伝子、nicastrin 遺伝子、presenilin-1 遺伝子、presenilin-2 遺伝子、anterior pharynx defective 1a 遺伝子、anterior pharynx defective 1b 遺伝子）のすべてのエクソン領域、エクソンイントロン境界領域についてシークエンス解析を行

った。

3) 倫理面への配慮

本研究はヒト遺伝子解析が行われるので、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による対象者に対する不利益や危険性の排除、説明と理解（インフォームドコンセント）に係わる状況を鑑み、患者、家族からの強い希望、同意があったときのみ施行した。

C. 研究結果

1) 慢性膿皮症全国調査

遺伝子解析の希望のあった孤発例の慢性膿皮症患者 18 人から末梢血を採取した。

2) γ セクレターゼ遺伝子解析

孤発例の慢性膿皮症患者 18 人について γ セクレターゼ遺伝子解析を行ったところ、孤発例の 1 人に presenilin-2 遺伝子変異（ミスセンス変異）を認めた。次に、その変異について正常コントロール 50 人の DNA をスクリーニングしたが、正常コントロールでは 1 例も認めなかった。残りの患者には γ セクレターゼ遺伝子変異を認めなかった。

D. 考察

孤発例の慢性膿皮症患者 1 名に presenilin-2 遺伝子のミスセンス変異を同定した。このミスセンス変異は正常コントロール 50 人（100 アリル）に認められず、また、同変異の部位の

アミノ酸は種を超えて保存されていることから、慢性膿皮症の発症に関与している可能性を考えたが、これまで報告されている presenilin-2 遺伝子のミスセンス変異はすべて家族性アルツハイマー病の家系で報告されており、それらの家系では慢性膿皮症を認めていないことから、このミスセンス変異は慢性膿皮症の発症とは関係ないと考えた。なお、問診上、この変異を有していた患者はアルツハイマー病の既往歴も家族歴もなかったが、今後、アルツハイマー病を発症する可能性を否定できないと考えた。以上から、孤発例の慢性膿皮症の発症には γ セクレターゼ遺伝子変異は関連していないものと結論づけた。

E. 結論

今回の我々の研究により、日本人においても家族性慢性膿皮症は稀ではない頻度で存在し、その一部が γ セクレターゼ遺伝子変異で発症することが明らかになった。しかし、家族性慢性膿皮症の多くの症例で変異を有していなかったことから、別の病因遺伝子が存在する可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書を参照のこと。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki

K, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, Abe R, Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H. A mutation in the genes encoding γ -secretase underlies familial but not non-familial hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, submitted

2. 学会発表

① Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, Abe R, Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H. A novel splice site mutation in *NCSTN* underlies familial AI in a Japanese family. The 41st Annual European Society of Dermatological Research Meeting, Barcelona, Spain. September 7-10, 2011.

② Nomura Y, Nomura T, Sakai K,

Sasaki K, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, Abe R, Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H. Mutation analysis of γ -secretase gene in acne inversa: A novel *NCSTN* mutation in a Japanese family and no pathogenic mutations in non-familial cases. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan. December 9-11, 2011.

H. 知的財産の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）

分担研究報告書

家族性慢性膿皮症に対する調査研究と遺伝子解析

研究分担者 乃村俊史 北海道大学・北海道大学病院・皮膚科 助教

研究要旨 家族性慢性膿皮症は常染色体優性遺伝性疾患で、最近、中国人家系の解析により、 γ セクレターゼ遺伝子変異により発症することが明らかになった。そこで、本研究では、本邦における家族性慢性膿皮症と同遺伝子変異の全容解明を目指し、全国調査を行った。我々は、家族性慢性膿皮症9家系16人から血液を採取し、 γ セクレターゼ遺伝子変異解析を行った。結果、2家系に病的変異（ナンセンス変異、スプライトサイト変異）を認め、本邦で初めて本症の病因遺伝子変異を同定することに成功した。また、興味深いことに、家族性慢性膿皮症症例の多くは γ セクレターゼ遺伝子変異を有していなかった。同遺伝子以外の病因遺伝子が存在する可能性があり、今後の症例の蓄積と遺伝子解析により、新たな病因遺伝子が同定されるものと期待される。

A. 目的

家族性慢性膿皮症は常染色体優性遺伝性疾患で、最近、中国人家系の解析により、 γ セクレターゼ遺伝子変異により発症することが明らかになった（Wang B, et al, Science 330: 1065, 2010）が、日本人での病因はこれまで全く解析されていなかった。そこで、本研究では、家族性慢性膿皮症の病因を解明するために、全国調査により患者を収集し、 γ セクレターゼ遺伝子変異解析を行うことにした。

B. 研究方法

1) 家族性慢性膿皮症全国調査

日本全国の主な皮膚科診療施設、形成外科診療施設を対象に、家族性慢性

膿皮症患者が現在通院しているかどうかについてのアンケート調査を行い、血液の採取を依頼した。

2) γ セクレターゼ遺伝子解析

患者から遺伝子検査への十分な同意が得られた後にDNAを抽出して、 γ セクレターゼ遺伝子（presenilin enhancer-2 遺伝子、nicastrin 遺伝子、presenilin-1 遺伝子、presenilin-2 遺伝子、anterior pharynx defective 1a 遺伝子、anterior pharynx defective 1b 遺伝子）のすべてのエクソン領域、エクソンイントロン境界領域についてシーケンス解析を行った。

3) リアルタイム RT-PCR を用いた nicastrin mRNA 発現解析

家族性慢性膿皮症患者と健常人の末梢血リンパ球からそれぞれ Ficoll-paque Plus (GE Healthcare 社) を用いて RNA を抽出し、RNeasy Mini Kit (Qiagen 社) を用いて逆転写を行い cDNA を得た。この cDNA を TaqMan Gene Expression Assay (Applied Biosystems) を用いてリアルタイム RT-PCR にて定量し、GAPDH で正常化した後に、nicastrin mRNA の発現レベルを患者と健常人コントロールで比較した。

4) 倫理面への配慮

本研究はヒト遺伝子解析が行われるので、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による対象者に対する不利益や危険性の排除、説明と理解 (インフォームドコンセント) に係わる状況を鑑み、患者、家族からの強い希望、同意があったときのみ施行した。

C. 研究結果

1) 家族性慢性膿皮症全国調査

全国調査の結果、家族性慢性膿皮症 9 家系 16 人から遺伝子解析の希望があり、末梢血を採取した。

2) γ セクレターゼ遺伝子解析

家族性慢性膿皮症患者 9 家系と孤発例の慢性膿皮症患者 18 人について γ セクレターゼ遺伝子解析を行ったところ、家族性慢性膿皮症の 2 家系に

nicastrin 遺伝子変異 (新規ナンセンス変異と c. 582+1delG) を認めた。また、それらの変異について正常コントロール 50 人の DNA をスクリーニングしたが、いずれの変異も正常コントロールでは 1 例も認めなかった。残りの家系には γ セクレターゼ遺伝子変異を認めなかった。

3) リアルタイム RT-PCR を用いた nicastrin mRNA 発現解析

2) で同定した nicastrin 遺伝子のスプライスサイト変異 (c. 582+1delG) が病原性を有しているかを検討するために、同遺伝子の mRNA 発現レベルを検討したところ、健常人と比べて、半分以下に低下していた。

D. 考察

1) 家族性慢性膿皮症全国調査

これまで家族性慢性膿皮症の疫学は全く不明であったが、今回の全国調査により、少なくとも本症患者は全国各地に存在し、数十例以上存在することが明らかになった。

2) γ セクレターゼ遺伝子解析

家族性慢性膿皮症患者に認めた nicastrin 遺伝子変異はナンセンス変異とスプライスサイト変異であり、患者はヘテロでこれらの変異を有していたが、同じ家族内の非罹患者は変異を有しておらず、病原性のある変異と判断した。また、興味深いことに、家系内で同じ変異を有している患者間

で臨床的重症度に大きな差があることも明らかになった。このことは、nicastrin 遺伝子変異が家族性慢性膿皮症の発症に關与するものの、重症度には影響を与えないことを示唆しており、肥満や糖尿病といった他の因子が重症度に影響している可能性が示唆された。事実、今回解析した家系内で重症であった患者は Body Mass Index (BMI) が 31.2 と高度の肥満を認めていたのに対し、軽症患者の BMI は正常範囲内であった。また、興味深いことに、問診上明らかな家族歴があると判断される家族性慢性膿皮症の9家系のうち7家系には γ セクレターゼ遺伝子変異を認めなかった。臨床診断の正確性に問題がある可能性も否定はできないが、このことは家族性慢性膿皮症の病因遺伝子が複数個存在する可能性を示唆しており、今後、ポジショナルクローニングや次世代シーケンシングを用いた解析により、新たな原因遺伝子の同定を行う必要があると考えた。

3) リアルタイム RT-PCR を用いた nicastrin mRNA 発現解析

今回我々が同定した nicastrin 遺伝子のスプライスサイト変異を持つ患者では、同遺伝子の mRNA 発現レベルが健常人と比べて半分以下に低下していた。これは、異常なスプライシングのために mRNA の途中で早期終止コドンを生じ、変異を持つアレル由来の

nicastrin mRNA が nonsense mediated mRNA decay により分解されたものと考えられ、病原性のある変異であると考えられた。

E. 結論

今回我々は、孤発例の慢性膿皮症の発症には γ セクレターゼ遺伝子変異は關与しないことを明らかにした。孤発例の慢性膿皮症では γ セクレターゼ遺伝子以外の病因遺伝子が存在する可能性があり、病因の解析には、今後の症例の蓄積と遺伝子解析が必要である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書を参照のこと。

G. 研究発表 (主なもの)

1. 論文発表

Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, Abe R, Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H. A mutation in the genes encoding γ -secretase underlies familial but not non-familial hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, submitted

2. 学会発表

① Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, Abe R, Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H. A novel splice site mutation in *NCSTN* underlies familial AI in a Japanese family.

The 41st Annual European Society of Dermatological Research Meeting, Barcelona, Spain. September 7-10, 2011.

② Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, Abe R, Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H. Mutation analysis of γ -secretase gene in acne inversa: A novel *NCSTN* mutation in a Japanese

family and no pathogenic mutations in non-familial cases. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan. December 9-11, 2011.

H. 知的財産の出願・登録状況
特になし