

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書**

ガイドライン最適化に伴うゲノム解析

研究分担者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野 准教授

【研究要旨】

本研究では、日本人における稀少難治性皮膚疾患の発症に關与する遺傳的背景を明らかにすることを通じてガイドラインの最適化に貢獻することを目的とする。平成 27 年度は、収集した試料からのゲノム DNA 抽出を行うとともにゲノム解析も進め、徐々に興味深い知見が得られ始めている。

A．研究目的

日本人における天疱瘡や類天疱瘡などの多因子疾患の発症に關与する遺傳的背景の検索はほとんど行われておらず、また、単一遺伝子疾患についても未知の部分が多く残されている。近年の分子遺伝学の進歩には目覚しいものがあり、遺伝子型に基づく治療薬の選択などが実際に行われる時代を迎えている。すなわち、疾患ガイドラインにもゲノム解析の結果を反映させることで、医師と患者双方にとって有益な情報を提供可能と考えられる。そのような背景を踏まえ、本研究では、日本人の稀少難治性皮膚疾患に関して過去に施行されたゲノム解析のデータおよび新規に施行する解析データを用いて詳細に分析を行い、各疾患における遺傳的背景や遺伝子型と臨床症状との相関関係等を明らかにすることで疾患ガイドラインの最適化に貢獻することを目的とする。

B．研究方法

[新規の患者試料の収集]

本研究を施行する上で、できる限り多くの患者試料を収集することが極めて重要

なステップである。そのために、全国の大学病院および生体試料バンクとの連携体制を整える。収集した血液試料についてはゲノム DNA を抽出し、品質チェック後に凍結保存する。

[ゲノム解析]

本研究班では、日本人の天疱瘡患者 96 名および 60 歳以上の健常人コントロール 1000 名の DNA を SNP アレイ (Affymetrix 社) に乗せて得られたデータを既に保有している。まず、患者群と健常人コントロール群のデータを統計学的に処理し、発症への關与が示唆される SNP を抽出する。その後、患者のゲノム情報と臨床情報を照らし合わせ、遺伝子型と臨床症状(発症年齢・病型・検査値・治療に対する効果や抵抗性など)との相関関係について詳細な検討を行う。また、研究期間内に、天疱瘡の新規の患者試料やその他の多因子遺伝性疾患の患者試料を SNP アレイで解析したデータ、更には単一遺伝子疾患の遺伝子解析で得られた遺伝子型の情報も順次入手できる見込みであり、それらのデータについても同様に統計学的解析を行う予定である。なお、SNP アレイ (ゲノム解析) は本研究とは

別の研究費で施行し、解析データのみを本研究で用いる。

（倫理面への配慮）

本研究計画は、ヘルシンキ宣言に則り行われるものとする。また、以下の研究テーマについて、本学遺伝子倫理委員会の承認を得ている。

1. 天疱瘡における遺伝的背景の検索(承認番号 408)
2. 遺伝性皮膚疾患の遺伝子解析(承認番号 517)
3. 稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究(承認番号 537)
4. 自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究(承認番号 558)

C. 研究結果

平成 27 年度内に、収集したすべての血液試料から良質のゲノム DNA を抽出した。また、天疱瘡の新規の患者試料 48 名分を SNP アレイで解析した。現在、過去の解析データと合わせて統計学的処理を施行している。

上記に加え、優性栄養障害型表皮水疱症の 1 家系について遺伝子解析を行い、collagen 7 (*COL7A1*) 遺伝子に既知のミスセンス変異を同定した。特記すべきことに、家系内の患者 1 名が、63 歳時に全身の皮膚および口腔粘膜に水疱・びらんが多発した。さまざまな検査の結果、collagen 7 蛋白に対する自己抗体によって後天性表皮水疱症を発症していたことが判明した。

D. 考 察

現在までに、計 144 名分の天疱瘡患者のゲノム解析のデータが得られており、

健常人のデータとの比較によって疾患感受性遺伝子の候補が複数抽出されると期待される。なお、平成 28 年度には、更に患者試料 48 名分を SNP アレイに乗せる予定である。

また、以前から栄養障害型表皮水疱症の患者の一部に抗 collagen 7 抗体が検出されることは知られていたが、実際に後天性表皮水疱症を発症したという報告はなかった。今後の更なる症例の蓄積が必要だが、今回の解析で得られた知見は、*COL7A1* 遺伝子変異によって合成された異常な collagen 7 蛋白が、後天性表皮水疱症を誘発する危険因子になりうることを示唆している。

E. 結 論

今後も粛々と試料収集と解析を継続していき、ガイドラインの最適化に役立つ情報を提供する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

Hayashi R, Natsuga K, Watanabe M, Iwata H, Shinkuma S, Ito A, Masui Y, Ito M, Shimomura Y. Epidermolysis bullosa acquisita develops in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.*, 136:320-323, 2016.

学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし