

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病の汎発化・重症化因子

研究分担者：古村 南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

研究要旨

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病は、細胞内器官膜上の Ca ポンプ遺伝子の突然変異で発症する常染色体優性遺伝性疾患である。両者には臨床的・病理組織学的に重複する点があり“皮膚 Ca ポンプ病”と呼ばれる。ともにハプロ不全発症型の顕性（優性）遺伝疾患で、ダリエ病は小児期から 10 歳代、家族性良性慢性天疱瘡は青壮年期に発症することから、遺伝要因に加えて環境因子が発症に関わると考えられ、様々な影響による汎発化・重症化も知られている。昨年度は、長期間臨床経過を追跡できた家族性良性慢性天疱瘡自験例とこれまでのダリエ病報告例を比較検討し、長期にわたり繰り返す細菌感染や HSV 感染、医原性要因が汎発化・重症化に関わると考えられた。本年度は、同様の環境因子による影響として、DD の主要な増悪因子である紫外線（日光）曝露による発症と汎発化・重症化が確認された父娘例について報告した。両者とも強い日光曝露後に皮疹が日光曝露部を中心に四肢や躯幹に拡大、重症化した。ステロイド軟膏の外用治療による増悪も認められた。長期にわたる厳密な日焼け予防対策により、父親では皮疹の消失がみられたが、日焼け後の皮疹新生は現在でも認められる。日焼けにより皮疹が増悪拡大し四肢など広範囲に出現・持続し、汎発化したことや治療反応性など親子の長期経過で多くの類似点が認められた。本報告のような同一家系内での罹患患者の長期経過を含めた情報の蓄積と、遺伝子変異の種類や部位の解析とを併せて行っていくことで、今後の重症化因子の解析などに生かすことができるのではないかと考えられた。

A. 研究目的

家族性良性慢性天疱瘡（HHD：MIM#16960）およびダリエ病（DD：MIM#124200）は、臨床的および病理組織学的に重複する要素をもつ常染色体優性遺伝性疾患である。近年、各々の責任遺伝子が細胞内器官膜上の Ca ポンプをコードすることが明らかにされ、その発症機序には類似する遺伝子背景があり、表皮角化細胞に発現する Ca ポンプの遺伝子変異が関わるため“皮膚 Ca ポンプ病”と呼ばれるようになった。

HHD は多くが青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に水疱、びらん、痂皮を形成する。一方、DD は小児期から 10 歳代に発症し、顔面・頭頸部、胸腹部、鼠径

部、背部など主に脂漏部位に角化性丘疹が集簇し疣状局面となる。

HHD と DD の臨床経過として、様々な環境の影響下で長期にわたって増悪寛解を繰り返すことが知られており、皮疹が全身に拡大し汎発化したり、治療に抵抗性となって重症化したりする。

今回、強い日光曝露によって汎発化した DD の親子例を経験し、重症化に関わる環境因子と長期臨床症状の経過の関連および遺伝的背景の影響について考察した。

B. 研究方法

1) 診療情報の収集

2015 年から 2018 年に、福岡歯科大学医科

歯科総合病院皮膚科とその関連施設に受診後、精査・治療を行った DD の患者についての診療情報を抽出した。その中で、重症例に該当する症例の経過や増悪因子について検討した。

C. 研究結果

1) 症例報告

症例 1 : 31 歳, 女性.

主訴 : 脂漏部位の角化性皮疹, 四肢への拡大

既往歴 : 小児てんかん

家族歴 : 父親に DD

現病歴 :

12 歳頃に頸部, 軀幹の脂漏部位に角化性皮疹が出現し, その後, 近医にて外用治療を受けたが, ステロイド外用薬のランクアップにより皮疹が悪化し難治性となった。さらに, 当院初診数か月前にヨーロッパ旅行中, 四肢を普段よりも露出して過ごした後, 皮疹が日光曝露部に拡大した。

初診時現症 :

前額部, 胸部, 頸部から胸腹部, 上背部正中などの脂漏部位と, 四肢では大腿部前面および膝窩を中心とした下肢後面, 上腕・前腕の伸側に褐色の角化性丘疹が多発集簇していた。関連する皮膚症状として, 爪甲の縦線条, 手掌の点状小陥凹, 手背や足背の扁平疣贅状丘疹 (疣贅状肢端角化症) が認められた。

病理組織学的所見 : 大腿部の角化性丘疹より生検した。不全角化・角栓形成を伴う角質増殖, 基底層直上に裂隙像, 棘融解細胞が見られ, その周囲に円形体 (corps ronds) が認められた。

診断 :

家族歴及び皮疹の臨床像, 他の随伴症状や病理組織学的診断より DD と診断した。

治療及び経過 :

ステロイドのランクアップによるひりつきや掻痒の増悪, 掻破による二次感染の併発を繰り返し, ミディアムクラスのステロイド, 活性型ビタミン D3 外用薬や二次感染に対する抗菌薬の外用・内服投与による治療を行ったが改善を認めなかった。

遺伝子診断 :

高槻市に転勤で転居となったため, 現在は, 大阪医科大学皮膚科にて経過観察中で, 遺伝子診断についての説明後, 同意を得て, 後日

遺伝子診断を行う予定である。

症例 2 : 62 歳, 男性.

症例 1 の父親.

現病歴 :

10 歳代後半に海水浴の日焼けにより上肢伸側に角化性皮疹が多発集簇し, 当時の九州大学附属病院皮膚科にて皮疹の臨床像および皮疹部の皮膚生検の病理組織学検討結果から, DD と診断された。

治療と経過 :

20 代には日焼け・発汗により顔面, 頸部, 胸腹部の脂漏部位と大腿部, 膝蓋部にも皮疹が拡大した。30 歳代以降は, ステロイド軟膏の外用治療や紫外線で皮疹が徐々に増悪し難治性となったため, エトレチナート内服治療を勧められたが治療を自己中断し, 厳密な日焼け予防対策で徐々に軽快した。現在は皮疹がほぼ消失しているが, 日焼け後の皮疹新生が軽度みられる。

2) 2 症例の重症化因子と長期経過に関する情報の比較検討

日焼けにより皮疹が拡大し難治性の角化性皮疹として持続, 四肢など広範囲に分布したことやステロイド外用薬他の治療薬に対する治療反応性など親子の長期経過で多くの類似点が認められた。

D. 考察

顕性 (優性) 遺伝性疾患は, その遺伝的背景を基にした発症機構により, 優性阻害・機能獲得変異とハプロ不全 (haploinsufficiency) に大別される。

優性阻害によるものでは, 変異アリル由来の遺伝子産物が正常アリルからの遺伝子産物の機能を抑制することにより発症すると考えられている。

一方, ハプロ不全では, 正常な単一アリルのみからの遺伝子発現量では遺伝子産物としてのタンパク質の量が正常に比べて不足し, 遺伝子産物が結果として正常な機能を維持することができないために起こる様々な臓器での症状が発症につながるとされている。

ハプロ不全による発症は HHD や DD を含めて, これまで 500 疾患を超える顕性 (優性)

遺伝性疾患について存在することが知られている。しかし、これまで浸透性や表現度といった古典的遺伝学の統計学的解析による検討以外にはなく、ハプロ不全顕性（優性）遺伝病の発症機序の本態はほとんど明らかにされていない。

近年、エピジェネティックな側面からのハプロ不全に対するアプローチによって、変異アリル由来 mRNA の分解促進機序の解明や、正常アレルにおける DNA の高メチル化による不活性化が起こるメカニズムによって発症する可能性など、いくつかの基礎的知見は得られている。

HHD や DD ではエピジェネティックな側面からも、ハプロ不全の発症機序や重症化との関連は現在まで明らかにされていない。

DD ではカルシウムポンプ蛋白質 SERCA2b の蛋白相互作用を培養細胞の発現系において解析した研究で、変異アリル由来と正常アリル由来のカルシウムポンプが 2 量体として機能する際に、変異アリル由来のサブユニットが 2 量体に有るはずの正常機能に対して、ドミナントネガティブな作用をする可能性が示唆されているが、その他の報告は少なく、ハプロ不全による発症機序の全容は依然として不明である。

ところで本研究班では以前、HHD の遺伝子型と表現型 (genotype-phenotype) の相関関係があるのではないかとという視点から、関連がみられるかどうかについて検討を重ねた。

家族性良性慢性天疱瘡 33 家系に 32 種の変異を検出したが、新規の変異が多く認められ、種類別ではナンセンス変異と欠失・挿入が多く、ヘテロ不全による発症との関連が示唆された。

また、変異は SPCA1 内の様々な部位に存在しホットスポットは認めなかった。存在部位は、膜ヘリックスや細胞内ドメインなど様々であった。有意な結果ではないが、スプライスサイト変異患者に軽症例が多い傾向があり、この変異患者の中で、SPCA1 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはつきりとした傾向をつかむのは困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。しかし、本研究班の最終的な結論として、遺伝子変異の部

位・種類には多様性があり、臨床的重症度との有意な相関を明らかにすることは困難であった。

一方、DD でも HHD と同様に、DD の ATP2A2 遺伝子変異の種類や、カルシウムポンプ蛋白内での変異部位と臨床的重症度の関連性の検討について新規の 100 か所以上の変異について簡単な検討はされてきた。ハプロ不全を示唆するような種類の遺伝子変異はホットスポットなく多数確認されてきたが、DD の臨床像や重症度とは明らかな関連がみられないことが知られている。

DD における解析を試みるのが非常に難しい理由として、通常のおよその変異の報告の臨床報告が不十分であること、すなわち、多くの場合に一つの家系に一人の患者の臨床像しか示されていない点や、長期観察結果や環境因子の影響などがまったく臨床的に記録されていないことが問題となっている。

他の皮膚病、特に神経皮膚症候群などの母斑症では、遺伝子型と表現型 (genotype-phenotype) の相関関係については、一卵性双生児や親子、同胞間などで臨床像の比較を行った研究が進められている。

本報告での家族内の罹患例のような同一家系での観察症例の蓄積と、遺伝子変異の種類や部位の解析と併せて検討することで、今後重症化因子の解析などに生かすことができるのではないかと考えられた。

E. 結論

ハプロ不全で発症する DD の重症度や皮疹の分布、重症化因子についておよび治療反応性や長期経過を詳細に検討することによって親子間で多くの類似点がみられることが分かった。

これまで数多くの突然変異の報告があるが、今後、さらに同一家系内での罹患患者の臨床像を調査し、本報告例のように同一家系内で複数の長期観察症例の情報が蓄積され、遺伝子変異の種類や部位の解析と併せて検討することが可能であれば、重症化因子の解析に役立つだけでなく、個々の患者への治療を含めた対応などに生かすことができるのではないかと期待される。

このような方向性をもって症例解析と遺伝

子変異解析を続けることによって、DDの発症病態の分子機構解明や、なぜ様々な表現型をとり重症度が異なる患者が存在するのかについての原因解明にもつながると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 古村南夫, 指定難病最前線, 家族性良性慢性天疱瘡, 新薬と臨床 68 (1) :120-126, 2019.
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし