

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

先天性魚鱗癬の病態解明と、臨床実態調査に基づいた診療ガイドライン作成の準備

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科学分野

研究要旨

本研究者は分担研究として先天性魚鱗癬の本邦での疫学調査を継続的に実施してきた。これまでの疫学調査では、皮膚病変と他臓器症状の重症度、ならびに、患者 QOL を調査した。昨年度までに蓄積した天谷班での疫学調査結果をまとめたデータを詳細に解析し、本研究者がこれまでに作成した先天性魚鱗癬診断基準と患者重症度分類は、各病型の先天性魚鱗癬の患者を対象とした診断基準として適正であり、さらに、重症度分類としては、妥当なものであることの確証が得られた。この結果に基づいて、本年度、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定を見据えた、薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査を開始した。その作業と並行して、本邦における新たな先天性魚鱗癬の患者の収集と各家系における病因、病態の解明を進めた。研究の結果、本邦では稀な *NIPAL4* 遺伝子変異による症例の情報を得て、解析することができた。また、本邦では初の報告となる *SREBF1* 変異による魚鱗癬症候群、AD-IFAP の母娘例を発表した。これらの情報は、我々の有する患者情報のスペクトラムをさらに広げる点で大変意義深いものであった。今後は、さらに多数の先天性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬、常染色体劣性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）の症例において、診療実態、治療の効果と安全性等の患者情報を集積し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定へ邁進する計画である。

研究協力者

村瀬千晶、村瀬友哉、武市拓也、棚橋華奈、鈴木由以佳

（名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野）

A. 研究目的

本研究の目的は、先天性魚鱗癬の各病型の各症例・家系における病因、病態を解明し、病型毎の臨床疫学像、患者重症度、QOL を全国規模で調査、解析し、その結果から、我々が策定した、診断基準、並びに、患者の重症度分類の妥当性を検証し、さらに、診療実態、治療の効果と安全性等の先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定に必要なデータを得ることである。

B. 研究方法

本研究者による今年度の研究では、前年度までの研究成果（天谷班）によって得られたデータを詳細に分析し、

また、さらに新たに本年度中に集積した先天性魚鱗癬症例・家系での臨床データと病因、病態についてのデータを加えて、診療実態、治療の効果と安全性についてのデータも得るべく診療ガイドラインの策定へ向けて、準備を行った。

具体的には、集積した先天性魚鱗癬症例・家系の中で、追加の遺伝学的解析により新たに病因を解明した家系について、詳細な機能解析と臨床情報の検討を行った。また、薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査の準備のため、皮膚科の基幹臨床施設とみなされる全国の大学皮膚科を含む 200 施設をリストアップし、ハガキによる先天性魚鱗癬一次疫学調査票のための資料を作成した。年度末に倫理審査委員会の承認が得られたため、次年度早々に一次疫学調査票の送付を開始する予定である。

(倫理面への配慮)

研究課題名：先天性魚鱗癬における表皮の脂質組成に関する研究

(2013-0279)、遺伝性皮膚疾患の網羅的遺伝子解析(2016-0412)、ネザートン症候群患者における臨床症状の経時的観察(2018-0282)、先天性魚鱗癬の診療実態に関する全国調査

(2020-0573)

名古屋大学大学院医学系研究科・医学部附属病院において、上記課題名にて倫理審査を受け、承認を得ている。

C. 研究結果

いくつかの魚鱗癬家系では既知の病因遺伝子変異が同定され、その他にも、新規の病因遺伝子の変異が疑われる魚鱗癬の家系があった。以下に、集積した症例の一部を示す。

1) *NIPAL4* 遺伝子変異による常染色体劣性先天性魚鱗癬患者皮膚での遺伝子発現プロファイリング

本邦では稀な、*NIPAL4* 遺伝子変異による常染色体劣性先天性魚鱗癬患者を経験した。現症では、上腕・前腕に躯幹同様の皮膚乾燥と過角化を認め、手掌足底には掌蹠角化症と呼ばれる角層の著明な肥厚を認めた。

Whole-exome sequence 解析の結果、*NIPAL4* 遺伝子変異を同定した。次に、皮膚より抽出した RNA を用いて行った遺伝子発現プロファイリングの結果を示す(下図)。*IL17c*、*IL36A*、

遺伝子	log2FoldChange/FoldChange	padj
発現量増加		
<i>IL36A</i>	10.11947657 / 2 ^{10.11947657}	5.02E-18
<i>S100A7A</i>	4.138600176 / 2 ^{4.138600176}	2.50E-17
<i>VNN3</i>	4.873737416 / 2 ^{4.873737416}	4.24E-10
<i>IL36G</i>	2.995048792 / 2 ^{2.995048792}	1.37E-09
<i>S100A9</i>	2.819372931 / 2 ^{2.819372931}	3.13E-07
<i>LCE3D</i>	2.284500298 / 2 ^{2.284500298}	1.33E-05
<i>IL17C</i>	4.083101697 / 2 ^{4.083101697}	0.000137582
<i>PLA2G4D</i>	2.186189356 / 2 ^{2.186189356}	0.00025858
発現量低下		
<i>GAL</i>	Inf / 2 ^{Inf}	2.66E-10
<i>HAO2</i>	6.279582002 / 2 ^{6.279582002}	0.001220711
<i>FABP7</i>	2.759705829 / 2 ^{2.759705829}	0.004124171

IL17/TNF α 関連遺伝子、乾癬関連遺伝子の発現量上昇と脂質関連遺伝子の発現量低下を認めた
→既報告の先天性魚鱗癬における遺伝子発現パターンと類似
この中で特にIL-36 family サイトカインに注目した

IL36G、*S100A7A*、*S100A9*といったIL17/TNF α 関連遺伝子、*VNN3*、*LCE3D*、*PLA2G4D*といった尋常性乾癬関連遺伝子の発現量上昇と *GAL*、*HAO2*、*FABP7*といった脂質関連遺伝子の発現量低下を認めた。これらの変化は、先天性魚鱗癬における遺伝子発現パターンをまとめた既存の報告と類似していた。さらに、患者の皮膚組織と健常人コントロールを用いて、IL-36 γ サイトカインに対する免疫染色を行った。健常人コントロールと比較して、表皮全層にわたって、特に表



層が強く陽性となり、遺伝子発現解析での発現亢進によって、実際に表皮内でIL-36 γ サイトカインが増加していることを確認した(上図)。

2) *SREBF1* 変異による mucoepithelial dysplasia (MD) と autosomal-dominant ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (AD-IFAP)

2020年に、異なる2つの研究グループから、*SREBF1* 変異によって引き起こされるMDとAD-IFAPがそれぞれ報告された。*SREBF1*はSREBP1をコードしており、コレステロールや脂肪酸の生合成に関わる脂質関連遺伝子の転写促進に関与している。我々は、*SREBF1* 変異による魚鱗癬症候群、AD-IFAPの母娘例を経験した。IFAP症候群とは、魚鱗癬、無毛症、および

様々な重症度の差明の三徴候を呈する疾患である。私たちが解析を行った母娘例は、重度の差明、全身性の非炎症性毛包性角化症、非瘢痕性の全頭型無毛症、四肢の乾癬様過角化、再発性の口唇炎、爪の変形を示した。2報の先行論文の臨床情報を詳細に比較検討し、*SREBF1* 変異による MD と AD-IFAP が一連の疾患概念であることを証明した (下図)。

本家系は、MDとAD-IFAPの中間の表現型である

Comparison of clinical features seen in HMD and autosomal-dominant IFAP syndrome caused by <i>SREBF1</i> variants				
Affected Organ	Clinical features	Hereditary mucocutaneous dysplasia	Autosomal-dominant IFAP syndrome	The present patients
Eyes	Photophobia	Frequent	Yes	Yes
	Keratitis	Frequent	Yes	Yes
	Cataracts	Often	Usual	No
Hair and Nails	Hypotrichosis	Yes	Yes	Yes
	Oncychodystrophy	ND	Seldom	Yes
Skin	Follicular keratosis	Yes	Yes	Yes
	Psoriasisiform perioral intertrigo	Usual	No	Yes
	Angular cheilitis	ND	Seldom	Yes
	Mouth	Red oral mucosa	Yes	No
Internal organs	Deeply fissured tongue	Yes	No	No
	Lung disease	No	No	No

Murase C, et al. J Invest Dermatol 2020, Epub ahead of print
Modified from Hernández-Martín et al. ND, not described

D. 考察

本年度の研究において、本邦では比較的稀な *NIPAL4* 遺伝子変異による症例の情報を得て、解析することができた。本症例の解析により、*NIPAL4* 変異による魚鱗癬の病態に、IL-17、IL-36 ファミリー・サイトカイン・シグナルが関与している可能性が示唆された。

また、本邦では初の報告となる *SREBF1* 変異による魚鱗癬症候群、AD-IFAP の母娘例を発表した。これらの情報は、我々の有する患者情報のスペクトラムをさらに広げる点で大変意義深いものであった。今後は、さらに多数の先天性魚鱗癬 (表皮融解性魚鱗癬、常染色体劣性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群) の症例において、診療実態、治療の効果と安全性等の患者情報を集積し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定へ邁進する計画である。

E. 結論

先天性魚鱗癬患者の臨床症状には多くのバリエーションがあり、さらに、重症度は症例により多様である。また、魚鱗癬症候群では、疾患、家系、症例により、様々な重症度の、多様な皮膚以外の臓器の症状がみられる。本研究者の行なった先天性魚鱗癬の病態解析により、*NIPAL4* 変異による魚鱗癬の病態が詳細に明らかになり、*SREBF1* 変異による魚鱗癬症候群の疾患概念を明確に確立することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (令和元年度)

論文発表

1. Suganuma M, Kono M, Yamanaka M, **Akiyama M.**

Pathogenesis of a variant in the 5' untranslated region of ADAR1 in dyschromatosis symmetrica hereditaria. **Pigment Cell Melanoma Res** 33 (4): 591-600, 2020. Jul

2. Takeichi T, Suga Y, Mizuno T, Okuno Y, Ichikawa D, Kono M, Lee JYW, McGrath JA, **Akiyama M.**

Recurrent *KRT10* variant in ichthyosis with confetti.

Acta Dermato-Venereol 100 (14): adv00209, 2020. Jul

3. Nakamura Y, Takahashi H, Takaya A, Inoue Y, Katayama Y, Kusuya Y, Shoji T, Takada S, Nakagawa S, Oguma R, Saito N, Ozawa N, Nakano T, Yamaide F, Dissanayake E, Suzuki S, Villaruz A, Varadarajan S, Matsumoto M, Kobayashi T, Kono M, Sato Y, **Akiyama M.** Otto M, Matsue H, Núñez G, Shimojo N.

- Staphylococcus Agr virulence is critical for epidermal colonization and associated with atopic dermatitis development. **Sci Transl Med** 12 (551): eaay4068, 2020. Jul
4. Minakawa S, Matsuzaki Y, Suwa H, Kono M, **Akiyama M**, Sawamura D. Mutations in FLG, the gene-coding profilaggrin/filaggrin, are associated with putative hay fever in patients with atopic dermatitis. **J Cutan Immunol Allergy** 3 (4): 98-100, 2020. August
5. Murase Y, Tanahashi K, Takeichi T, Sugiura K, Aiyama A, Nishida K, Mitsuma T, **Akiyama M**. Mild epidermolytic ichthyosis with palmoplantar keratoderma due to the *KRT1* mutation p.Ile479Thr. **J Dermatol** 47 (9): e336-e339, 2020. Sep
6. Saito K, Iwata Y, Fukushima H, Watanabe S, **Akiyama M**, Sugiura K. IL-36 receptor antagonist deficiency resulted in delayed wound healing due to excessive recruitment of immune cells. **Sci Rep** 10 (1): 14772, 2020. Sep 8
7. Ikeda K, Takeichi T, Ito Y, Kawakami Y, Nakagawa Y, Naito S, Yamasaki O, **Akiyama M**, Morizane S. Classical Vohwinkel syndrome with heterozygous p.Asp66His mutation in GJB2 gene: Second Asian case. **J Dermatol** 47 (10): e352-e354, 2020. Oct
8. Taki T, Tanahashi K, Takeichi T, Yoshikawa T, Murase Y, Sugiura K, **Akiyama M**. Association of topical minoxidil with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis caused by *LIPH* pathogenic variants. **JAMA Dermatol** 156 (10): 1030-1032, 2020. Oct
9. Iida M, Tazaki A, Yajima I, Ohgami N, Taguchi N, Goto Y, Kumasaka MY, Prévost-Blondel A, Kono M, **Akiyama M**, Takahashi M, Kato M. Hair graying with aging in mice carrying oncogenic *RET*. **Ageing Cell** 19 (11): e13273, 2020. Nov 10. Watanabe S, Iwata Y, Fukushima H, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, **Akiyama M**, Sugiura K. Neutrophil extracellular traps are induced in a psoriasis model of interleukin-36 receptor antagonist-deficient mice. **Sci Rep** 10 (1): 20149, 2020. Nov 19
11. Yoshikawa T, Takeichi T, Ogi T, Suga Y, Muro Y, **Akiyama M**. A heterozygous *SERPINB7* mutation is a possible modifying factor for epidermolytic palmoplantar keratoderma. **J Dermatol Sci** 100(2):148-151, 2020. Nov
12. Sugaya M, Funamizu K, Kono M, Okuno Y, Kondo T, Ono R, **Akiyama M**, Nishigori C, Sato S. Whole-exome sequencing and host cell reactivation assay lead to a diagnosis of xeroderma pigmentosum group D with mild ultraviolet radiation sensitivity. **J Dermatol** 48 (1): 96-100, 2021. Jan 13. Takeichi T, **Akiyama M**. Systemic inflammatory diseases due to germline *EGFR* mutations, with features suggestive of autoinflammatory keratinization diseases. **J Dermatol** 48 (1): e24-e25, 2021. Jan 14. Akaji K, Nakagawa Y, Kakuda K, Takafuji M, Kiyohara E, Murase C, Takeichi T, **Akiyama M**, Fujimoto M. Generalized pustular psoriasis associated

with systemic lupus erythematosus successfully treated with secukinumab. **J Dermatol** 48 (1): e43-e44, 2021. Jan 15. Takeichi T, Terawaki S, Kubota Y, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, **Akiyama M**. A patient with *CARD14*-associated papulosquamous eruptions showing atopic dermatitis-like features. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 35 (1): e58-e59, 2021. Jan 16. Arisawa Y, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, Takeichi T, **Akiyama M**. Two cases of prokeratosis with *MVD* mutations, complicated with bullous pemphigoid. **Acta Dermato-Venereol** 101 (3): adv00423, 2021. Mar

学会発表

- 1.長島型掌蹠角化症とアトピー性皮膚炎が併存した1例, 垣生美奈子, 武藤潤, 藤井由美子, 吉川剛典, 武市拓也, **秋山真志**, 佐山浩二, 第119回日本皮膚科学会総会, 2020/6/4
- 2.Whole-exome sequencing facilitated causative mutation detection in epidermolysis bullosa, Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Natsuga K, Shimizu H, Ogi T, **Akiyama M**, 第119回日本皮膚科学会総会, 2020/6/4
- 3.自己炎症性角化症って何?, **秋山真志**, 第36回日本臨床皮膚科医会総会・学術大会, 2020/9/21
- 4.GJB2 遺伝子のヘテロ接合体変異を同定した Vohwinkel 症候群の1例, 池田賢太, 中川裕貴, 内藤聖子, 川上佳夫, 山崎修, 森実真, 伊藤靖敏, 武市拓也, **秋山真志**, 第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2020/10/10
- 5.角化症を科学する, **秋山真志**, 第71

- 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2020/10/11
- 6.NIPAL4 変異を有する魚鱗癬患者における皮膚のセラミドと遺伝子発現の変化, 村瀬友哉, 武市拓也, 棚橋華奈, 川本明音, 石川准子, 奥野友介, 高間寛之, 清水映里, 荻朋男, **秋山真志**, 第35回角化症研究会, 2020/11/14
 - 7.日光曝露により皮疹が再燃したと考えられる *CARD14* 関連毛孔性紅色秕糠疹の1例, 加藤壘, 高森建二, 須賀康, 武市拓也, **秋山真志**, 第35回角化症研究会, 2020/11/14
 - 8.Ceramide reduction in stratum corneum in autosomal recessive congenital ichthyosis by a *NIPAL4* mutation, Murase Y, Takeichi T, Kawamoto A, Tanahashi K, Okuno Y, Takama H, Shimizu E, Ishikawa J, Ogi T, **Akiyama M**, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
 - 9.MEDNIK-like syndrome due to compound heterozygous mutations in *AP1B1*, Ito Y, Takeichi T, Igari S, Mori T, Takeuchi S, Yamamoto T, Muro Y, Ogi T, **Akiyama M**, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
 - 10.Genotype/phenotype correlations in harlequin ichthyosis with *ABCA12* mutations revisited, Yoshikawa T, Takeichi T, Wakita H, Hayakawa M, Ogi T, **Akiyama M**, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
 - 11.Acute generalized exanthematous pustulosis triggered

by acetaminophen in an IL36RN variant allele heterozygote, Murase C, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11

12. Whole-exome sequencing facilitated causative mutation detection in diffuse palmoplantar keratoderma, Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Ogi T, Akiyama M, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative

Dermatology, 2020/12/11

13. Dupilumab が奏効した Netherton 症候群の一例, 秋山真志, 村瀬千晶, 滝 奉樹, 武市拓也, 須賀 康, 第 295 回日本皮膚科学会東海地方会, 2021/3/21

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