令和３年度厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

膿疱性乾癬の遺伝的背景に関する研究

研究分担者	照井　正	日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野	教授
研究分担者	池田志斈	順天堂大学医学部皮膚科学講座	教授
研究分担者	下村　裕	山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座	教授
研究協力者	葉山惟大	日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野	助教

研究要旨

①膿疱性乾癬は遺伝学的に heterogeneous な疾患であり、現在までに計 5 個の疾患原因遺伝子または関連遺伝子が報告されているが、日本人における本疾患の遺伝的背景については完全には解明されていない。令和 3 年度は、膿疱性乾癬の患者 5 名について遺伝子解析を行った結果、2 名の患者に変異が同定された。特に、1 名の患者は *MPO* 遺伝子に新規のミスセンス変異をホモ接合型で保有していた。また、本研究班が対象としているその他の疾患についても遺伝子検査および病態解明に向けた解析を実施し報告した。

②汎発性膿疱性乾癬診療の実態とガイドラインの普及に関する調査をアンケート形式で行った。日本皮膚科学会の臨床研修指定施設（641 施設）アンケートを送付し、349 施設（54.4%）から回答を得た。重症度の回答のあった施設での重症度別の患者数は軽症が 78.2%(427/546 名)であった。また、生物学的製剤を使用している患者は 590 名であり 65.7%に及んだ。これらのことから本邦では生物学的製剤が積極的に使用されており、疾患コントロールが良好であることを示している。また、ガイドラインは 94.2%の施設で使用されており、十分に普及していると考えられた

A. 研究目的

①汎発型膿疱性乾癬の遺伝的背景の研究

汎発型膿疱性乾癬（generalized pustular psoriasis：GPP）は、全身の皮膚に膿疱を伴う紅斑が出現し、全身性の激しい炎症を呈するために生死に関わる状態に陥ることもある乾癬の最重症型で、国の指定難病の 1 つである。本疾患の発症に関与する遺伝的背景については、近年徐々に明らかになっている。まず、特に尋常性乾癬を先行せずに突然 GPP を発症する患者には *IL36RN* 遺伝子の両方のアレルに機能喪失型変異が同定されうることが報告された。その後、尋常性乾癬から GPP に移行した患者の一部には、*CARD14* 遺伝子の片方のアレルに機能獲得型のバリアントが同定されうることが明らかになった。さらに、*AP1S3* 遺伝子の片方のアレルの機能喪失型変異も GPP の患者で同定されうることが報告された。さらに近年、新規の疾患原因（関連）遺伝子として *SERPINA3* 遺伝子と *MPO* 遺伝子が報告された。すなわち、現在までに計 5 つの遺伝子が GPP の発症に深く関与することが判明している。本邦における GPP の遺伝的背景は本研究班の代表者らによってかなり解明されてきているが、上記のいずれの遺伝子にも変異が同定されない GPP の患者は多数存在する。また、遺伝子型と重症度・治療反応性との相関関係などについての知見は乏しいのが現状である。そこで、本研究では、日本人の GPP の患者について遺伝子検査を実施して遺伝子型を決定し、さらに臨床症状や治療経過なども含めて検討を行い、得られた成果を診断基準・重症度分類およびガイドラインの改訂の際に反映させることを目的とする。なお、本研究班が対象とする他の疾患についても適宜遺伝子検査等を実施することで、疾患横断的に貢献することも目指す。

②汎発性膿疱性乾癬の治療の実態とガイドラインの普及率の調査

GPP のガイドラインが 2014 年に出版され、さらに 2018 年に英訳版が作成された。次期ガイドライン作成準備のため、現在の治療実態とガイドラインの普及率を調べるためにアンケート調査を行った。

B. 研究方法

①山口大学医学部附属病院を受診した GPP、遺伝性血管性浮腫 I 型および弾性線維性仮性黄色腫の患者および患者の家系のメンバーから末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出した。その後、抽出したゲノム DNA を用いて、各疾患の原因遺伝子のエクソンおよびエクソン・イントロン境界部を PCR 法で増幅し、サンガー法で塩基配列を解析した。GPP と遺伝性血管性浮腫 I 型の患者で同定された遺伝子変異については、発症機構に関する解析も追加で行った。

②日本皮膚科学会の定める臨床研修施設（641 施設）に汎発性膿疱性乾癬の診療状況、ガイドラインに追加して欲しい項目に関するアンケートを送付する。アンケートは紙ベースで回答し日本大学医学部に返送、または web（Survey Monkey）経由で回答いただく。

アンケートは施設形態、施設規模、過去一年で GPP 患者を診察しているか、GPP 患者の数、GPP の病型、ガイドラインを使用しているか、重症度分類は何を使用しているか、本邦ガイドラインに基づいた重症度分類による重症別患者の数、治療法、次期ガイドラインに追加すべき項目が含まれる。

（倫理面への配慮）
①本研究は山口大学倫理委員会の承認を得ている（遺伝性皮膚疾患の病因・病態解析に関する研究；承認番号 H2019-083）。対象者全員に対し、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に試料採取および解析を行った。
②日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会において研究課題名「汎発性膿疱性乾癬の診療状況のアンケート調査」として承認を得て実行した。（承認日：2021 年 9 月 27 日、承認番号 RK-210927-1）

C. 研究結果

①汎発性膿疱性乾癬の遺伝的背景

1. GPP の解析結果

令和 3 年度は、GPP の患者計 5 名の解析を行った。5 名中 2 名が尋常性乾癬から GPP に移行していた。解析の結果、疱疹状膿痂疹（妊娠を契機に発症した GPP）の患者 1 名の *CARD14* 遺伝子に、既知のミスセンスバリアント p.D176H がヘテロ接合型で同定された（表 1）。さらに、1 名の高齢発症の GPP の患者では、*MPO* 遺伝子に新規のミスセンスバリアント p.R590L がホモ接合型で同定された（表 1）。一方、他の 3 名には、解析した 5 つの遺伝子のいずれにも変異が同定されなかった。

症例	年齢	性別	乾癬の既往	備考	variant	治療
1	43	女	あり	アプレミラスト内服中に発症	なし	セクキヌマブ投与中
2	26	女	なし	妊娠31週 疱疹状膿痂疹	*CARD14* (p.D176H hetero)	ステロイド外用で軽快 ➡現在経過観察のみ
3	83	男	なし	テルビナフィン内服中に発症	*MPO* (p.R590L homo)	エトレチナート内服
4	58	男	あり		なし	エトレチナート内服 ➡ネオーラル内服 ➡セクキヌマブ53回投与 ➡プロダルマブにSwicth
5	59	男	なし	慢性痒疹に対してデュピルマブ投与中に発症	なし	エトレチナート内服 ➡シクロスポリン追加 ➡グセルクマブ投与追加

表 1. 解析を行った GPP 患者の情報

本解析で同定された *MPO* 遺伝子のバリアント p.R590L に関しては、過去に GPP の患者において、同じコドンに別のミスセンス変異 p.R590C が同定されていることからも（Haskamp S. et al., Am J Hum Genet, 2020）、病的変異の可能性が極めて高いと推測された。そこで、培養細胞を用いた過剰発現系で MPO 活性を測定した結果、p.R590C と同様に p.R590L を有する MPO は完全に機能を喪失していることが確認された（図 1）。以上より、自験例で同定された *MPO* 遺伝子のバリアント p.R590L は GPP の発症に関与する病的変異と結論付け、学会および班会議で報告した（論文投稿準備中）。

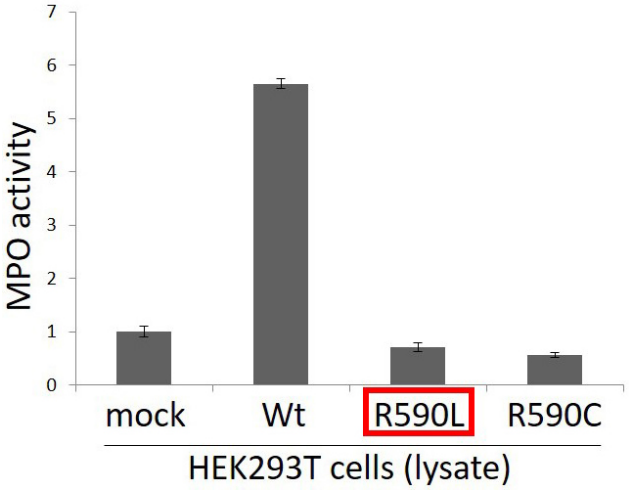

図 1. MPO activity assay の結果

2. 遺伝性血管性浮腫 I 型の解析結果

遺伝性血管性浮腫 I 型が疑われる 40 代男性について遺伝子検査を実施した結果、患者の *SERPING1* 遺伝子に既知の欠失変異がヘテロ接合型で同定されたので、学会で報告した。さらに、過去に我々が報告した *SERPING1* のミスセンス変異について、変異による発症機構を解明し、学会および学術誌で報告した。

3. 弾性線維性仮性黄色腫（PXE）の解析結果

過去 3 年間に山口大学医学部附属病院を受診した計 3 名の PXE の患者について遺伝子解析を施行した結果、全員の *ABCC6* 遺伝子に既知の病的変異がホモ接合型または複合ヘテロ接合型で同定されたので、結果を学会で報告した。

なお、本研究で行った発現・機能解析に本研究班の研究費は使用していない。

②汎発性膿疱性乾癬の治療の実態とガイドラインの普及率の調査

日本皮膚科学会の定める臨床研修指定施設（641 施設）アンケートを送付し、349 施設（54.4%）から回答を得た。

回答を得た施設数のうち病床数 500 床以上の施設が 154 施設、200～499 床が 170 施設、100～199 床が 22 施設、20～99 床が 3 施設であった。

349 施設のうち 1 年以内に GPP 患者の診察したことがある施設は 201 床（57.6%）であった。病床別に分類した表を次に示す。

	はい	いいえ	総計
500床以上	120	34	154
200～499床	78	92	170
100～199床	3	19	22
20～99床		3	3
総計	201	148	349

患者の数は計 874 名であり、男性 406 名、女性 332 名、不明 35 名であった。病床別に分類した表を次に示す。

	男性	女性	不明	総計
500床以上	311	332	35	678
200～499床	93	96	0	189
100～199床	2	5	0	7
総計	406	433	35	874

病型分類では急性型(von Zumbusch)が 736 名、疱疹状膿痂疹が 31 名、稽留性肢端皮膚炎の汎発化が 15 名、小児膿疱性乾癬が 40 名、不明が 44 名であった。病床別に分類した表を次に示す。

	急性型	疱疹状膿痂疹	稽留性肢端皮膚炎の汎発化	小児膿疱性乾癬	不明	総計
500床以上	573	28	12	34	24	671
200～499床	158	2	3	6	19	188
100～199床	5	1	0	0	1	7
総計	736	31	15	40	44	866

診療に際しガイドラインを参考にしているかとの問いに対し（GPP 患者を診察している施設のみが回答)、「はい」が 183 施設、「いいえ」が 11 施設であった。

GPP の重症度判定に使用している基準は本邦のガイドラインによる基準が 120 施設、GPPGA スコアが 19 施設、GPPASI が 11 施設、PASI が 64 施設、いずれも使用していないが 29 施設であった。（複数回答可）

本邦のガイドラインに戻づく重症度分類では軽症は 397 名、中等症は 59 名、重症は 37 名、不明(本邦の重症度を使用していない含む)は 53 名であった。

使用した薬剤、治療法については複数回答可とした。

外用薬を使用した患者数はステロイド外用薬が 427 名（48.9%)、活性型ビタミンＤ３外用薬が 188 名（21.5%)、ステロイド/活性型ビタミンＤ３混合外用剤が 279 名（31.9%）であった。

内服薬を使用した患者数は経口ステロイドが 52 名(5.9%)、エトレチネートが 167 名(19.1%)、シクロスポリンが 89 名(10.2%)、メトトレキサートが 27 名(3.1%)、アプレミラストが 46 名(5.3%)、ウパタシチニブが 0 名、その他が 3 名であった。

生物学的製剤を使用した患者数を種別に示す。TNF 阻害薬使用患者が 158 名/874 名（18.1%）（インフリキシマブが 86 名、アダリムマブが 44 名、セルトリズマブペゴルが 28 名。IL-17 阻害薬使用患者は 291 名/874 名（33.3%）（セクキヌマブが 129 名、ブロダルマブが 60 名、イキセキズマブが 102 名)。IL-12/23p40 阻害薬ウステキヌマブ使用患者が 8 名/874 名（0.9%)。IL-23p19 阻害薬使用患者は 127 名/874 名（14.5%）（グセルクマブが 79 名、リサンキズマブが 48 名、チルドラキズマブが 0 名)。その他が 6 名/874 名（0.7%）であった。

光線療法は 39 名(4.7%)、顆粒球/単球吸着除去療法は 25 名(2.5%)であった。

D.考察

①GPP については、解析した 5 名中 2 名に遺伝子変異またはバリアントが同定された。*CARD14* 遺伝子にバリアント p.D176H が同定された患者は、尋常性乾癬の既往なしに軽症型の疱疹状膿痂疹を発症していた。過去の研究では疱疹状膿痂疹と *IL36RN* 遺伝子変異については報告されていたが（Sugiura K et al., J Invest Dermatol, 2014)、*CARD14* のバリアントと疱疹状膿痂疹との関連性についての知見は乏しかった。本研究の結果は、尋常性乾癬を先行しない疱疹状膿痂疹においても *CARD14* の機能獲得型バリアントが発症のリスク因子になりうることや、症状は比較的軽症になることなどを示唆している。*MPO* 遺伝子の変異については、我々が調べえた限りでは過去に日本人の GPP 患者での報告はなく、新規性の高い発見といえる。興味深いことに、同遺伝子変異が同定された患者は、過去に何らかの免疫異常を疑わせる既往歴がなく、83 歳という高齢で GPP を発症していた。培養細胞での解析上は、変異 p.R590L は完全な機能喪失型であり、過去の知見を踏まえると、もっと若い時期に GPP を発症したり他の免疫異常を来していてもおかしくなかったと思われる。今後、同遺伝子変異の機能に関してのさらなる解析や、患者の皮膚組織における好中球細胞外トラップ（NETs）形成の程度の検討などを行う必要がある。

遺伝性血管性浮腫Ⅰ型と PXE に関しては、各患者の早期診断確定と難病申請に役立っただけでなく、本邦における両疾患の疫学データの構築のためにも意義のある解析だったと考えられる。

②GPP 患者を治療している施設は回答のあった施設のうち 201 施設（57.6%）であった。重症度の回答のあった施設での重症度別の患者数では軽症が 78.2%(427/546 名)であった。また、何らかの生物学的製剤を使用している患者は 590 名であり 65.7%に及んだ。これらのことから本邦では生物学的製剤が積極的に使用されており、疾患コントロールが良好であることを示している。さらに 349 施設のうち 500 床以上の大規模な施設は 154 施設と 44.1%であったが、患者の 77.6%（678/874 名）は 500 床以上の施設からの報告であった。このことは生物学的製剤を使用できる施設に患者が集まっていることを示唆している。

生物学的製剤の種別では IL-17 阻害薬の割合が最も多かった。今までの疫学調査結果では、TNF 阻害薬を使用した患者が多く、近年の研究では TNF 阻害薬の使用患者の割合が減ってきている。我々が 2016～2019 年に行った調査はでは TNF 阻害薬が 30.1%に対し、IL-17 阻害薬は 16.9%であ

った。今回の調査で初めて IL-17 阻害薬使用患者数が TNF 阻害薬使用患者数を超えており、二次無効に伴う薬剤の変更などが原因と考えられる。

ガイドラインは GPP 患者を診察している施設の 94.2%で使用されており、十分に普及していると考えられた。しかしながら本邦のガイドラインによる重症度分類は61.9%の施設でしか使用されておらず普及は不十分であった。

E.結論

①日本人における GPP の患者にも、近年新たに報告された原因遺伝子に変異が同定されうることが判明した。今後も解析を進めていくことで、本疾患の遺伝的背景がさらに明らかになると期待される。

②本邦では多くの患者が生物学的製剤を導入しており、コントロール良好であることが示唆された。また、ガイドラインの普及率は十分高いものであった。これらを次年度より開始するガイドラインの改定に活かしたい。

F.健康危険情報

①なし

②アンケート調査のためなし。

G.研究発表

1.論文発表

Yasuno S, Ansai O, Hayashi R, Nakamura S, Shimomura Y. Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the SERPING1 gene responsible for hereditary angioedema type I. J Dermatol, 48(8):1243-1249, 2021.

2.学会発表

1. 葉山惟大, 藤田英樹, 岩月啓氏, 照井 正. 本邦における汎発性膿疱性乾癬患者のQoLの横断的調査. 第 37 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会（2021 年 4 月 24～25 日, 東京）
2. 鬼束真美, 須田孝博, 田中由華, 安野秀一郎, 浅野伸幸, 山口道也, 下村 裕. 当科で経験した汎発性膿疱性乾癬の 4 例. 第 73 回日本皮膚科学会西部支部学術大会(2021 年 10 月 30 日, 宮崎市）.
3. 橋本紗和子, 鬼束真美, 下村 裕. 過去 3 年間に当科で経験した弾性線維性仮性黄色腫患者 3 例の報告. 第 73 回日本皮膚科学会西部支部学術大会（2021 年 10 月 30 日, 宮崎市）.
4. Yasuno S, Ansai O, Nakamura S, Shimomura Y. Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the SERPING1 gene responsible for hereditary angioedema type I. 第 46 回日本研究皮膚科学会年次総会(2021 年 12 月 3 日, web 開催).
5. 久本岳史, 杉本紘子, 下村 裕, 中村好貴. 遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema: HAE）I 型の 1 例. 第 187 回日本皮膚科学会山口地方会（2022 年 3 月 6 日, 山口大学）.

H.知的財産権の出願・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