

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

先天性魚鱗癬の病態解明、臨床観察研究と、臨床実態調査に基づいた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	教授
研究協力者	棚橋華奈	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	助教
研究協力者	村瀬千晶	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	特別研究員
研究協力者	伊藤靖敏	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	大学院生
研究協力者	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	大学院生
研究協力者	武市拓也	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	講師

研究要旨

これまでに、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。一昨年度までに、皮疹と他臓器症状の重症度、ならびに、患者 QOL 調査を行った。そして昨年度より、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、新たな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、病態の解明と、症候性魚鱗癬の一病型であるネザートン症候群を対象とした臨床観察研究を行った。臨床実態調査については、一次調査票の集計が終了し、現在、二次調査票の回答待ちである。並行して行っている先天性魚鱗癬患者の収集の成果として、本邦で初めてとなる、*APIBI* 遺伝子変異による MEDNIK (mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis and keratoderma)-like 症候群を同定し、報告した。さらに、ネザートン症候群の 2 症例に、インターロイキン-4/インターロイキン-13 経路を阻害するデュピルマブが奏功し、毛髪症状と皮膚症状を大きく改善できたことを報告した。我々の報告により、他の日本人の魚鱗癬症候群患者の中にも、*APIBI* 遺伝子の異常で引き起こされている MEDNIK-like 症候群の患者が存在することが示唆された。さらに、先天性魚鱗癬の皮膚バリア機能障害が皮膚炎症と密接に結びついており、その炎症経路を制御することによって、皮膚バリア形成過程の分子に遺伝学的変異を有する先天性魚鱗癬患者の疾患コントロールが可能であることが強く示唆された。先天性魚鱗癬患者の QOL 向上に資する成果と考えられる。

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。

した一次調査票の集計に基づき (表 1)、二次調査票の発送を行った。現在、二次調査票の回答待ちである。

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。

以前我々は、アトピー性皮膚炎類似の皮疹、曲折線状魚鱗癬、陥入性裂毛を特徴とする魚鱗癬症候群である、ネザートン症候群の患者群で、食物および環境アレルゲンに対するアレルギー疾患発症のリスクが高いことを報告した (Murase C, ..., [Akiyama M, et al. J Dermatol Sci. 2018 \(天谷班\)](#))。そこで本年度、ネザートン症候群の 2 症例に、インターロイキン-4 (IL-4) /インターロイキン-13 (IL-13) 経路を阻害するデュピルマブを投与する臨床観察研究を行い、その薬効と副作用発現の有無を検討し

B. 研究方法

薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査について、2 年目となる本年度は、昨年度完了

表 1	表皮融解性魚鱗癬	表皮融解性魚鱗癬	表皮融解性魚鱗癬	道化師様魚鱗癬	先天性魚鱗癬様紅皮症	葉状魚鱗癬	ネザートン症候群	ラソングレン症候群	シエンゲレン症候群	KID 症候群	シヤナリン症候群	ドルフマン症候群	中性脂肪蓄積症	多発性スルファ欠損症	劣性魚鱗癬症候群	X 連鎖性魚鱗癬症候群	T T D	毛包性魚鱗癬	I B I D	C H H 症候群	C H I L D 症候群	または診断困難	診断中	左記以外の疾患	合計
大学病院 47施設	31	6	11	25	11	16	1	4	3	0	0	34	0	0	34	0	1	0	2	5	22	5	177		
市中病院 17施設	7	1	5	7	1	6	1	1	0	0	0	6	0	0	6	0	2	0	2	0	3	1	43		
合計 62施設	38	7	16	32	12	22	2	5	3	0	0	40	0	0	40	0	3	0	4	5	25	6	220		
	KID症候群：keratitis ichthyosis deafness症候群																								
	TTD：Trichothiodystrophy																								
	IBID：ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature																								
	CHH症候群：Conradi Huneremann Happle																								
	CHILD症候群：congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects症候群																								

た。薬効については、デュピルマブ投与による皮膚症状の経時的変化の観察に加えて、毛髪の変化についても経時的観察を行い、解析した。デュピルマブ投与中の血清学的データや、掻痒に関する Visual Analogue Scale (VAS) の変化についても記録し、評価した。

(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。さらに、必要に応じて、各施設での個別審査を行っている。また、小児例への配慮として、インフォームドアセントド文書を作成している。

C. 研究結果

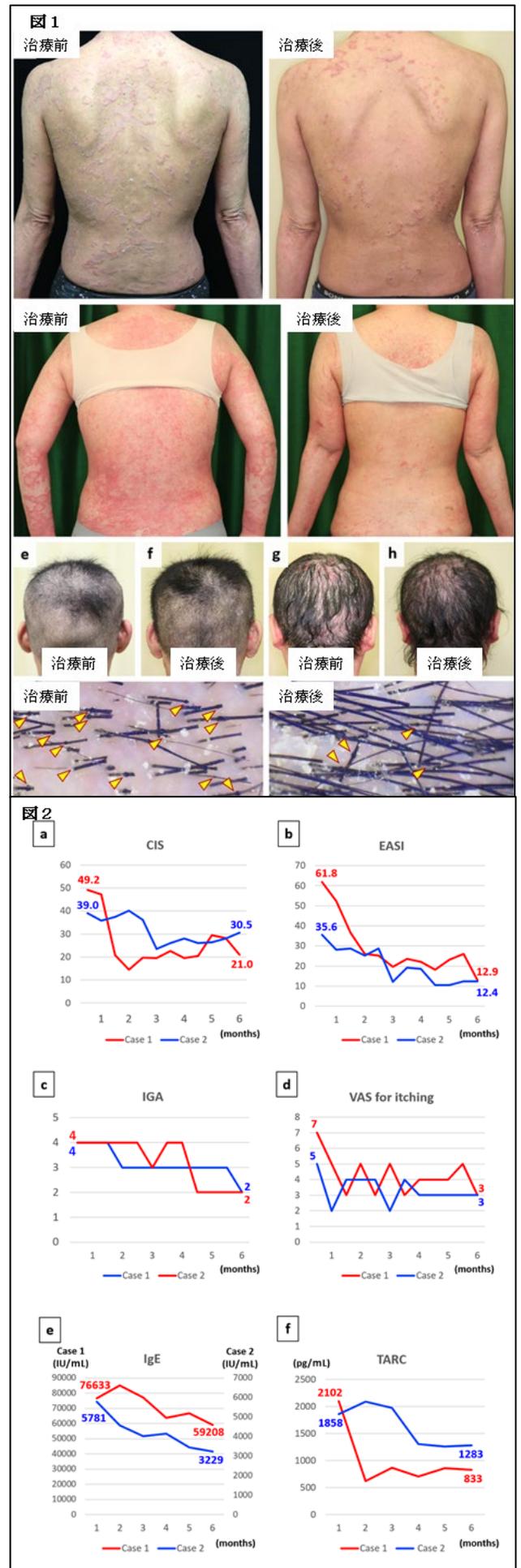
いくつかの魚鱗癬家系では既知の病因遺伝子変異が同定され、その他にも、新規の病因遺伝子の変異が疑われる魚鱗癬の家系があった。以下に、集積した症例の中から、1) 本邦で初めての報告となった MEDNIK (mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis and keratoderma)-like 症候群と、2) ネザートン症候群患者における臨床症状の経時的観察研究の結果を示す。

1) MEDNIK-like 症候群とは、精神遅滞、腸疾患、難聴、末梢神経障害、魚鱗癬、角皮症を特徴とする症候群で、*AP1S1* 遺伝子変異により引き起こされる MEDNIK 症候群に類似する症状を呈する疾患である。魚鱗癬症候群の患児に行った whole-exome sequence 解析の結果、未報告の *AP1B1* 遺伝子のナンセンス変異を、複合ヘテロ接合体で同定した。これまでに、世界で 2 報 (4 家系) の論文報告があるだけで、我々の報告が本邦では初めてとなった。

2) 本研究では、ネザートン症候群の 2 症例に、IL-4/IL-13 経路を阻害するデュピルマブを投与する臨床研究を行い、デュピルマブが奏功し、毛髪症状や皮膚症状を大きく改善できた (図 1)。また、血清学的データや、掻痒に関する VAS についても著明な改善を認めた (図 2)。デュピルマブ投与に伴う副作用は認めなかった。患者満足度は高かったが、本研究に参加した 2 症例の患者はともに、デュピルマブ投与後 1 週目は奏功している実感があるものの、2 週目になるとやや効果が薄れるという感想を述べた。

D. 考察

1) 本邦では初の報告となる *AP1B1* 変異による魚鱗癬症候群、MEDNIK-like 症候群を発表した。MEDNIK-like 症候群の全ての症状が早期から出現するとは限らないため、MEDNIK-like 症候群を疑った場合は、積極的に遺伝学的検査を施行する必要があると考えら



れた。この結果は、我々の有する遺伝型／表現型相関を拡大するものであり、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を進めていく計画である。

2) 本邦で初めてネザートン症候群患者にデュピルマブを投与し、皮膚症状および毛髪の変化を報告した。デュピルマブ投与2週目に軽度の効果減弱がみられたことに関しては、重症アトピー性皮膚炎を合併するネザートン症候群患者においては、デュピルマブの投与頻度や投与量を規定より増加させることが有効である可能性が示唆された。短期間の観察研究期間において、2症例とも著明な毛髪の伸長を認めた。走査型電子顕微鏡で毛幹の観察を行った結果、観察研究期間終了後の毛幹においても小範囲に多数の陥入性裂毛を認めた。陥入性裂毛が消失しないにも関わらず毛髪が著明に伸長した理由として、デュピルマブによりTh-2型炎症が抑えられている期間は、頭皮の搔破が減ることにより、陥入性裂毛部において物理的に毛幹が折れる頻度が減る可能性が考えられた。被検者が女性であったこともあり、皮膚症状の改善に加えた毛髪の伸長は大変喜ばれた。今後は、ネザートン症候群患者における長期的なデュピルマブ投与による影響や、他の治療法についての検討を行っていく計画である。

E. 結論

本研究成果により、本邦にもMEDNIK-like症候群の患者が存在することが明らかになり、我々の有する先天性魚鱗癬の遺伝型／表現型相関を拡大することができた。また、先天性魚鱗癬の皮膚バリア機能障害が皮膚炎症と密接に結びついており、その炎症経路を制御することによって、皮膚バリア形成過程の分子に遺伝学的変異を有する魚鱗癬患者の疾患コントロールが可能であることを強く示唆するものであった。ネザートン症候群患者におけるデュピルマブ投与の観察研究にて得られた毛髪の伸長は、皮膚症状の改善に加えて、長年の外見上の悩みを軽減し得る大きな発見であった。先天性魚鱗癬患者の皮膚炎症を制御することで、患者QOLが大きく向上することが期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murase Y, Takeichi T, Tanahashi K, Marumo Y, Suzuki Y, Nakamura S, **Akiyama M**. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with secondary myelofibrosis due to

- MPL gene mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Apr;35(4):e257-e259.
2. Murase Y, Takeichi T, Shibata T, Muro Y, **Akiyama M**. Darier's disease with epilepsy in an elderly patient after surgery for aortic dissection. *J Dermatol*. 2021 Apr;48(4):e169-e170.
3. Murase C, Takeichi T, Sugiura K, **Akiyama M**. Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by acetaminophen in an IL36RN variant heterozygote. *J Dermatol*. 2021 Apr;48(4):e186-e187.
4. Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, **Akiyama M**. Identification of a novel causative mutation in KRT1 in diffuse palmoplantar keratoderma, facilitated by whole-exome sequencing. *Eur J Dermatol*. 2021 Apr 1;31(2):264-265.
5. Ito Y, Takeichi T, Igari S, Mori T, Ono A, Suyama K, Takeuchi S, Muro Y, Ogi T, Hosoya M, Yamamoto T, **Akiyama M**. MEDNIK-like syndrome due to compound heterozygous mutations in AP1B1. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May;35(5):e345-e347.
6. Murase C, Takeichi T, Taki T, Yoshikawa T, Suzuki A, Ogi T, Suga Y, **Akiyama M**. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome. *J Dermatol Sci*. 2021 May;102(2):126-129.
7. Kaibuchi-Ando K, Takeichi T, Ito Y, Takeuchi S, Yamashita Y, Yamada M, Muro Y, Ogi T, **Akiyama M**. Odontogenic keratocysts are an important clue for diagnosing basal cell nevus syndrome. *Nagoya J Med Sci*. 2021 May;83(2):393-396.
8. Murase C, Takeichi T, Nomura T, Ogi T, **Akiyama M**. Hereditary Mucoepithelial Dysplasia and Autosomal-Dominant IFAP Syndrome Is a Clinical Spectrum Due to SREBF1 Variants. *J Invest Dermatol*. 2021 Jun;141(6):1596-1598.
9. Miyauchi T, Suzuki S, Takeda M, Peh JT, Aiba M, Natsuga K, Fujita Y, Takeichi T, Sakamoto T, **Akiyama M**, Shimizu H, Nomura T. Altered replication stress response due to CARD14 mutations promotes recombination-induced revertant mosaicism. *Am J Hum Genet*. 2021 Jun 3;108(6):1026-1039.
10. Ikeya S, Takeichi T, Taki T, Muro Y, Ogi T, **Akiyama M**. Paradoxical Reaction in a Patient with Hidradenitis Suppurativa Undergoing Adalimumab Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2021 Jun 28;101(6):adv00484.
11. Fujita Y, Nohara T, Takashima S, Natsuga K, Adachi M, Yoshida K, Shinkuma S, Takeichi

- T, Nakamura H, Wada O, **Akiyama M**, Ishiko A, Shimizu H. Intravenous allogeneic multilineage-differentiating stress-enduring cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1/2 open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Aug;35(8):e528-e531.
12. Yamashita Y, Taki T, Takeichi T, Okumura M, Mori S, Ito Y, Ogi T, Yamada M, **Akiyama M**. Cutaneous malignant melanoma in an elderly patient with intermediate junctional epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2021 Aug;48(8):e384-e385.
 13. Ito Y, Takeichi T, Ikeda K, Tanahashi K, Yoshikawa T, Murase Y, Muro Y, Kawakami Y, Nakamura Y, Matsuyama K, Muto J, Oiso N, Morizane S, Sugiura K, Suga Y, Seishima M, Kawada A, Ogi T, **Akiyama M**. Updated allele frequencies of SERPINB7 founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma. *J Dermatol Sci*. 2021 Aug;103(2):116-119.
 14. 村瀬 友哉, 武市 拓也, 棚橋 華奈, **秋山 真志**, 川本 明音, 石川 准子, 奥野 友介, 高間 寛之, 清水 映里, 荻 朋男. 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変化, 角化症研究会記録集. 35 巻 Page8-11 (2021. 08)
 15. 水谷 陽子, 藤井 建人, 川村 美保, 丹羽 宏文, 清島 真理子, 大西 秀典, 武市 拓也, **秋山 真志**. 当院で経験した CARD14 関連乾癬の 3 例, 角化症研究会記録集. 35 巻 Page86-91(2021.08)
 16. 加藤 塁, 木村 有太子, 金子 高英, 高森 建二, 須賀 康, 武市 拓也, **秋山 真志**. 露光部を中心に再燃がみられた毛孔性紅色糠疹(V 型)の 1 症例, 角化症研究会記録集 35 巻 Page92-96(2021. 08)
 17. Midorikawa H, Kiniwa Y, Minagawa A, Osawa K, Shirai T, Sano T, Nakamura K, Ashida A, Ueno KI, Takeichi T, **Akiyama M**, Okuyama R. Case of annular pustular psoriasis/circinate erythematous psoriasis induced by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus: Possible association with CARD-14 mutation. *J Dermatol*. 2021 Sep;48(9):e440-e442.
 18. Takahashi N, Takeichi T, Nishida T, Sato J, Takahashi Y, Yamamura M, Ogi T, **Akiyama M**. Extensive Multiple Organ Involvement in VEXAS Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Oct;73(10):1896-1897.
 19. Nozaki H, Iinuma S, Komatsu S, Hashimoto Y, Shibaki H, Takeichi T, Ishii N, **Akiyama M**, Honma M, Ishida-Yamamoto A. A case of generalised pustular psoriasis with bullous pemphigoid showing spongiform pustule of Kogoj with eosinophils. *Eur J Dermatol*. 2021 Oct 1;31(5):660-662.
 20. Takeichi T, Lee JYW, Okuno Y, Miyasaka Y, Murase Y, Yoshikawa T, Tanahashi K, Nishida E, Okamoto T, Ito K, Muro Y, Sugiura K, Ohno T, McGrath JA, **Akiyama M**. Autoinflammatory Keratinization Disease With Hepatitis and Autism Reveals Roles for JAK1 Kinase Hyperactivity in Autoinflammation. *Front Immunol*. 2022 Jan 3;12:737747.
 21. Zimmer SE, Takeichi T, Conway DE, Kubo A, Suga Y, **Akiyama M**, Kowalczyk AP. Differential Pathomechanisms of Desmoglein 1 Transmembrane Domain Mutations in Skin Disease. *J Invest Dermatol*. 2022 Feb;142(2):323-332. e8.
 22. Takeuchi S, Takeichi T, Koike Y, Takama H, Tanahashi K, Okuno Y, Ishii N, Muro Y, Ogi T, Suga Y, **Akiyama M**. Mutations in SAM syndrome and palmoplantar keratoderma patients suggest genotype/phenotype correlations in DSG1 mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Mar;36(3):e215-e218.
- ## 2. 学会発表
1. Takeichi T, Hirabayashi T, Miyasaka Y, Kawamoto A, Okuno Y, Taguchi S, Tanahashi K, Murase C, Takama H, Tanaka K, Boeglin WE, Calcutt MW, Watanabe D, Kono M, Muro Y, Ishikawa J, Ohno T, Brash AR, **Akiyama M**. SDR9C7 catalyzes the critical dehydrogenation of acylceramides for skin barrier formation. The 79th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, 2021/5/5-8
 2. 鈴木 由以佳, 棚橋 華奈, 武市 拓也, 河野 通浩, **秋山 真志**, 小粥 雅明. 遺伝性対側性色素異常症の孤発例. 第 120 回日本皮膚科学会総会, 2021/6/10-13
 3. 棚橋 華奈, 武市 拓也, **秋山 真志**. 表皮脂質関連遺伝子の異常による先天性魚鱗癬の病態解明と新規治療法の開発. 第 120 回日本皮膚科学会総会, 2021/6/10-13
 4. 竹内 想, 武市 拓也, 小池 雄太, 高間 寛之, 棚橋 華奈, 奥野 友介, 石井 文人, 室 慶直, 荻 朋男, 須賀 康, **秋山 真志**. DSG1 遺伝子変異による 2 つの皮膚疾患: その臨床像と形態学. 第 47 回皮膚かたち研究学会学術大会, 2021/7/10-11
 5. 有沢 友希, 武市 拓也, 伊藤 靖敏, 棚橋 華奈, 室 慶直, 荻 朋男, **秋山 真志**. 経過観察中に水疱性類天疱瘡を発症した MVD 遺伝子変異を有する高齢発症の汗孔角化症の 2 例. 第 17 回加齢皮膚医学研究会, 2021/8/21-22

6. Taki T, Tanahashi K, Takeichi T, Yoshikawa T, Murase Y, Sugiura K, **Akiyama M**. Effect of topical minoxidil on autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis caused by LIPH mutations. 第35回表皮細胞研究会, 2021/10/2
7. 長井 拓哉, 菅沼 睦美, 松本 和彦, 武市 拓也, **秋山 真志**, 河野 通浩. KRT1 遺伝子変異による表皮融解性母斑の1例. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
8. 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 吉川 剛典, 村瀬 友哉, 室 慶直, 池田 賢太, 森実 真, 川上 佳夫, 中村 保夫, 清島 真理子, 武藤 潤, 大磯 直毅, 川田 暁, 杉浦 一充, 須賀 康, 荻朋男, **秋山 真志**. 14例の長島型掌蹠角化症における、SERPINB7 創始者変異のアレル頻度の解析. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
9. 鈴木 由以佳, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 室 慶直, 須賀 康, **秋山 真志**. KRT2 の mutation hotspot に変異を有する、表在性表皮融解性魚鱗癬の1家系. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
10. 藤田 靖幸, 野原 拓馬, 高島 翔太, 夏賀 健, 足立太起, 吉田 憲司, 新熊 悟, 武市 拓也, 中村 秀樹, 和田 理, **秋山 真志**, 石河 晃, 清水 宏. 成人栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした Muse 細胞製剤 CL2020 の国内 1/2 相試験: 52 週までの安全性の検討. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
11. 池田 賢太, 森実 真, 伊藤 靖敏, 武市 拓也, **秋山 真志**. 点状掌蹠角化症の1例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
12. 松本 香奈枝, 金子 栄, 竹内 想, 武市 拓也, **秋山 真志**. 遺伝子解析で確定診断に至った Vorner 型掌蹠角化症の親子例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
13. 尾崎 雅史, 葉山 惟大, 長野 伸彦, 土方 みどり, 棚橋 華奈, 武市 拓也, **秋山 真志**, 藤田 英樹. 表皮融解性魚鱗癬の1例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
14. Miyauchi T, Suzuki S, Takeda M, Peh JT, Aiba M, Natsuga K, Fujita Y, Takeichi T, Sakamoto T, **Akiyama M**, Shimizu H, Ujiie H, Nomura T. Altered replication stress response due to CARD14 mutations induces somatic genetic reversion. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
15. Yoshikawa T, Takeichi T, Ogi T, **Akiyama M**. Psoriasis-like skin lesions in a patient carrying MEFV variants. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
16. Takeuchi S, Takeichi T, Koike Y, Takama H, Tanahashi K, Okuno Y, Ishii N, Muro Y, Ogi T, Suga Y, **Akiyama M**. Mutations in SAM syndrome and palmoplantar keratoderma patients suggest genotype/phenotype correlations in DSG1 mutations. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
17. Murase C, Takeichi T, Nomura T, Ogi T, **Akiyama M**. Hereditary mucoepithelial dysplasia/autosomal-dominant IFAP syndrome is a clinical spectrum due to SREBF1 variants. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
18. Ito Y, Takeichi T, Ikeda K, Tanahashi K, Yoshikawa T, Murase Y, Muro Y, Kawakami Y, Nakamura Y, Matsuyama K, Muto J, Oiso N, Morizane S, Sugiura K, Suga Y, Seishima M, Kawada A, Ogi T, **Akiyama M**. Updated allele frequencies of SERPINB7 founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

なし

