

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

肥厚性皮膚骨膜炎患者のエICOSAノイドに関する研究

研究分担者 野村 尚史 京都大学大学院医学研究科 難病創薬産学共同研究講座兼皮膚科学

研究要旨

常染色体劣性遺伝性疾患である肥厚性皮膚骨膜炎 (pachydermoperiostosis、以下、PDP) は、ばち指、骨膜炎、頭部皮膚肥厚を3主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。PDPの原因遺伝子として、プロスタグランジン(PG)E2分解酵素をコードするHPGD遺伝子と、PGE2輸送タンパクをコードするSLC02A1遺伝子が同定されている。本学会議では、日本人患者の90%以上が、SLC02A1に変異を有することを明らかにしてきた。

PDPは、皮膚肥厚の重症度により、臨床的に二亜型に分類される。頭皮が顕著に肥厚し、大脳の皺襞のように変化した、脳回転状皮膚 (cutis verticis gyrata、以下、CVG) をきたす臨床型を完全型、皮膚肥厚が軽度でCVGを来さない型を不完全型と分類する。この病型分類は、肉眼的所見でおこなっており、分類に有用な客観的バイオマーカーは確立されていない。そこで、本研究では、PDPの病型分類と相関するバイオマーカーを探索することを目的とした。

完全型6名、不完全型3名を含む、9名のPDP患者 (18歳から50歳男性、全員がSLC02A1に変異あり) を解析した。完全型PDP患者では、尿中PGE主要代謝産物 (PGE major urinary metabolite、以下、PGE-MUM) 濃度が、健常者平均値の10倍高かった。一方、不完全型患者では、健常者平均値の4倍以下であった。

以上から、SLC02A1突然変異を有する患者のPDPサブタイプを区別する上で、PGE-MUMが非侵襲的バイオマーカーとして利用できることを考えた。

A. 研究目的

常染色体劣性遺伝性疾患である肥厚性皮膚骨膜炎 (pachydermoperiostosis、以下、PDP) は、ばち指、骨膜炎、頭部皮膚肥厚を3主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。PDPの原因遺伝子として、プロスタグランジン(PG)E2分解酵素をコードするHPGD遺伝子と、PGE2輸送タンパクをコードするSLC02A1遺伝子が同定されている。本学会議では、日本人患者の90%以上が、SLC02A1に変異を有することを明らかにしてきた。

PDPは、皮膚肥厚の重症度により、臨床的に二亜型に分類される。頭皮が顕著に肥厚し、大脳の皺襞のように変化した、脳回転状皮膚 (cutis verticis gyrata、以下、CVG) をきたす臨床型を完全型、皮膚肥厚が軽度でCVGを来さない型を不完全型と分類する。この病型分類は、肉眼的所見でおこなっており、分類に有用な客観的バイオマーカーは確立されていない。

そこで、本研究では、PDPの病型分類と相関するバイオマーカーを探索することを目的とした。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院を受診したPDP患者の血算値、生化学検査値、尿中PGE主要代謝産物 (PGE major urinary metabolite、以下、PGE-MUM) 濃度、尿中PGE2濃度と、臨床病型との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、京都大学医学部附属病院を受診し、「生体試料の保管と将来の研究利用についての説明書」に同意を与えたPDP患者、および健常人ボランティアの診療情報と尿検体を用いた。検体解析にあたっては、参加者を特定できる個人情報除外した。

C. 研究結果

完全型6名、不完全型3名を含む、9名のPDP患者 (18歳から50歳男性、P1~P9) が参加した。

解析の結果、PDP患者のPGE-MUM濃度が、二峰性分布を示した。この二峰性は、CVGの有無と強く相関した。完全型PDP患者は健常対照者に比べて10倍

高いPGEMUM濃度を示した。一方、不完全型患者では、健常者平均値の4倍以下であった。PGE-MUMの二峰性分布は、年齢に関係しなかった。

そのほかの検査値（貧血の程度、肝逸脱酵素、腎機能関連項目）は、臨床病型と相関するものは見出されなかった。

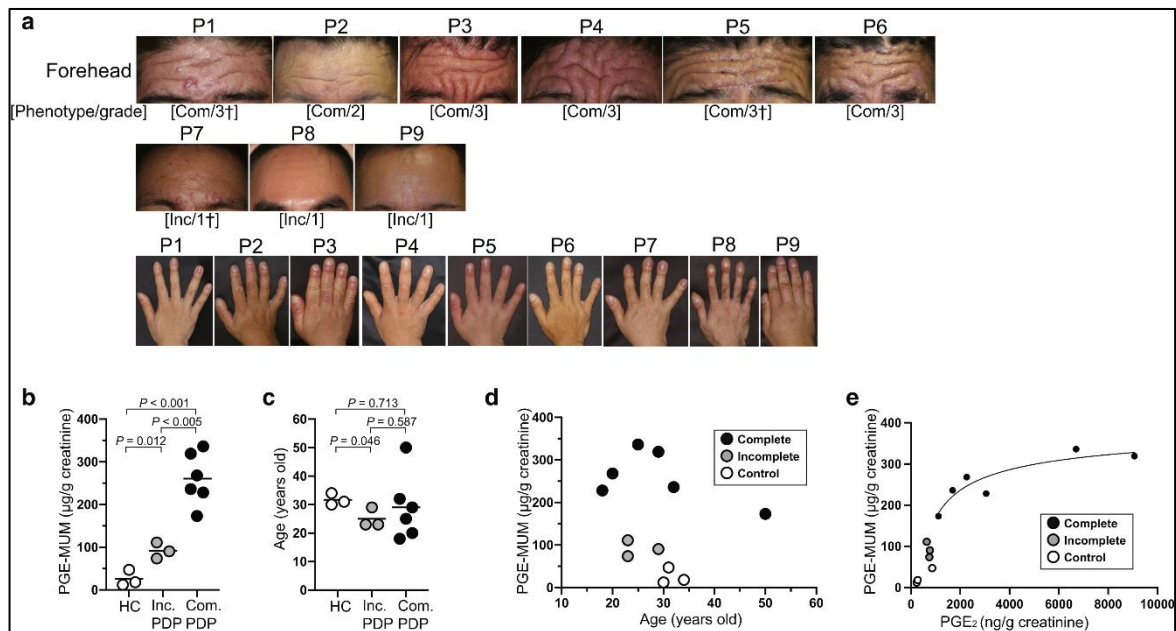


図1 PDP患者の(a)臨床像、(b)PGE-MUM濃度、(c)年齢分布、(d)PGE-MUMと年齢の関係、(e)PGE-MUMと尿中PGE₂の関係

表1 肥厚性皮膚骨膜炎の病型、SLC02A1遺伝子型、PGE-MUM、尿中PGE₂濃度の関係

患者	年齢	病型	SLC02A1遺伝子型	PGE-MUM (µg/g Cre)	尿中PGE ₂ (pg/g Cre)
P1	18	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	228.0	3055.4
P2	25	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	336.0	6700.0
P3	29	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7)	319.0	9070.1
P4	32	完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1807C>T (p. R603*)	236.0	1694.0
P5	20	完全型	c. 664G>A (p. G222R)	268.0	2264.3
P6	50	完全型	c. 664G>A (p. G222R)	173.0	1120.5
P7	23	不完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1279_1290 Δ 12 (p. E427_P430 Δ 4)	111.0	641.4
P8	29	不完全型	c. 940+1G>A (p. R288Gfr*7) c. 1279_1290 Δ 12 (p. E427_P430 Δ 4)	90.5	768.2
P9	23	不完全型	c. 1279_1290 Δ 12 (p. E427_P430 Δ 4)	73.9	746.3
C1	30	健常人	遺伝子診断は実施せず	12.0	230.8
C2	34	健常人	遺伝子診断は実施せず	18.0	276.6
C3	31	健常人	遺伝子診断は実施せず	47.1	862.9

D. 考察

皮膚肥厚は、加齢性に増悪する。そのため、CVGを認めないPDP患者の病型分類は時に困難である。不完全型と完全型が質的に異なる病型なのか、不完全型は一連の連続した病型であり、CVGを伴わない患者が完全型の初期段階と診断すべきかはではなく、この2つの型は互いに質的に異なるものとして識別されるべきであると示唆された。

E. 結論

SLC02A1突然変異を有する患者のPDPサブタイプを区別する上で、PGE-MUMは、簡便で、非侵襲的なバイオマーカーとして利用できると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mami Ishibashi, Tomohiro Oiwa, Takashi Nomura, Yoshiaki Yoshikawa, Hironori Niizeki, Kenji Kabashima. Role of prostaglandin E-major urinary metabolite levels in identifying the phenotype of pachydermoperiostosis. Journal of Investigative Dermatology. Volume 141, Issue 12, December 2021, Pages 2973-2975. doi: 10.1016/j.jid.2021.04.025.

2. Tomohiro Oiwa, Mami Ishibashi, Toshiaki Okuno, Mai Ohba, Yuichiro Endo, Ryuji Uozumi, Feras M Ghazawi, Kazue Yoshida, Hironori Niizeki, Takehiko Yokomizo, Takashi Nomura, Kenji Kabashima. Eicosanoid profiling in patients with complete form of pachydermoperiostosis carrying SLC02A1 mutations. The Journal of Dermatology. Volume 48, Issue 9, September 2021, Pages 1442-1446. doi: 10.1111/1346-8138.16012. Epub 2021 Jun 11.

3. Ishizuka T, Fujioka K, Mori I, Takeda T, Fuwa M, Ikeda T, Taguchi K, Morita H, Nakabayashi K, Niizeki H. Primary hypertrophic osteoarthropathy with severe arthralgia identified by gene mutation of *SLC02A1*. Mod Rheumatol Case Rep. 2021 Jul;5(2):404-408. doi: 10.1080/24725625.2020.1861744. Epub 2021 Jan

4. 新関寛徳：発汗異常を伴う稀少性難治疾患の概念と治療 肥厚性皮膚骨膜症. 発汗学(1340-4423) 27巻2号 Page75-80(2021.06)

5. 新関寛徳、盛一享徳：活かそう 小慢の医療費

助成！ 日本小児皮膚科学会雑誌41巻1号 Page13-20(2022.01)

2. 学会発表

1. M Ishibashi, T Oiwa, T Nomura, Y Yoshikawa, H Niizeki and K Kabashima. Role of prostaglandin E-major urinary metabolite levels in identifying the phenotype of pachydermoperiostosis. The 50th Annual European Society for Dermatological Research (ESDR) Meeting 2021. 22-25 September 2021, Amsterdam, The Neatherlands (Virtual/Online).

(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