

報道関係者各位

2022年12月20日
国立成育医療研究センター

**重症アレルギー疾患の発症に繋がる新たな遺伝子変異の発見
～治療に効果がみられない症例では遺伝子異常が原因の可能性も～**

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵 理事長：五十嵐隆）消化器科の新井勝大診療部長・竹内一朗医師、免疫アレルギー感染研究部/アレルギーセンターの森田英明室長、ゲノム医療研究部の要匡部長、柳久美子研究員、好酸球性消化管疾患研究室の野村伊知郎室長らの研究グループは、生後早期から治療に効果がみられないなどの重症アトピー性皮膚炎を含む複数のアレルギー疾患、好酸球性消化管疾患^{*1}、高IgE^{*2}血症、好酸球増多症を伴う患者において、*STAT6* 遺伝子変異を発見し、その遺伝子変異により *STAT6*^{*3} が異常に活性化していることが疾患の原因であることを世界で初めて明らかにしました。

一般的にアレルギー性疾患は、環境要因を含む様々な外的要因と、遺伝的素因が複雑に絡み合って発症する多因子疾患と考えられています。その病態は、外的要因により活性化された細胞から産生されるインターロイキン^{*4}(IL)-4/13 が *STAT6* を活性化することが中心であると考えられています。

一方で、近年の遺伝学および解析技術の発展にともない、生後早期から発症する疾患や重症な炎症を伴う疾患の中には、たった一つの遺伝子の異常で発症する「単一遺伝子疾患」が存在する可能性が示唆されています。しかし、これまでに *STAT6* 遺伝子を原因とする単一遺伝子疾患は報告されていません。今回、研究グループは、全エクソーム解析^{*5} によって *STAT6* 遺伝子の新規遺伝子変異 (p.Asp419Asn) を発見し、変異 *STAT6* 分子が外的要因がない状態でも活性化することで、治療に効果の見られない重症アレルギー疾患、および好酸球性消化管疾患を発症することを明らかにし、*STAT6* 遺伝子を原因とする新たな単一遺伝子疾患を提唱しました。

本件に関する論文は、科学雑誌『*Journal of Allergy and Clinical Immunology*』に2022年12月16日付けで掲載されました。

【プレスリリースのポイント】

- 治療に効果の見られない重症アトピー性皮膚炎を含む複数のアレルギー疾患と、好酸球性消化管疾患を有する症例に対して遺伝子解析を行い、アレルギー性の炎症を調節している *STAT6* の新規遺伝子変異 (p.Asp419Asn) を発見しました。
- 発見された変異型 *STAT6* では外的な刺激要因がない状態においても、活性が上昇することで、重症アレルギー疾患や好酸球性消化管疾患の発症につながっている可能性があります。

- 治療の効果が見られない重症アレルギー疾患患者の中には、本症例のように *STAT6* 遺伝子変異を認める可能性があり、多因子疾患として知られるアレルギー疾患の中でも、治療抵抗性の重症な症例や、生後早期から発症する症例では、このような単一遺伝子疾患の可能性を考慮し、遺伝子解析を行っていくことが望まれます。

【研究分野の背景】

一般的にアレルギー性疾患は、環境要因を含む様々な外的な要因と、遺伝的素因が複雑に絡み合って発症する多因子疾患と考えられています。一方で、近年の遺伝学および解析技術の発展にともない、生後早期から発症する疾患や重症の炎症を伴う疾患の中には、たった一つの遺伝子の異常で発症する「単一遺伝子疾患」が存在する可能性が示唆されるようになりました。本研究は、生後早期から治療の効果が見られない重症アトピー性皮膚炎（真皮コラーゲン線維沈着の増加を伴う）を含む多様なアレルギー疾患と、胃・十二指腸のリンパ濾胞過形成を伴う好酸球性消化管疾患・高 IgE 血症・好酸球増多症を有する症例を対象として、遺伝子解析（全エクソーム解析）を行い、原因遺伝子変異の同定とその機能解析を目的として行われました。

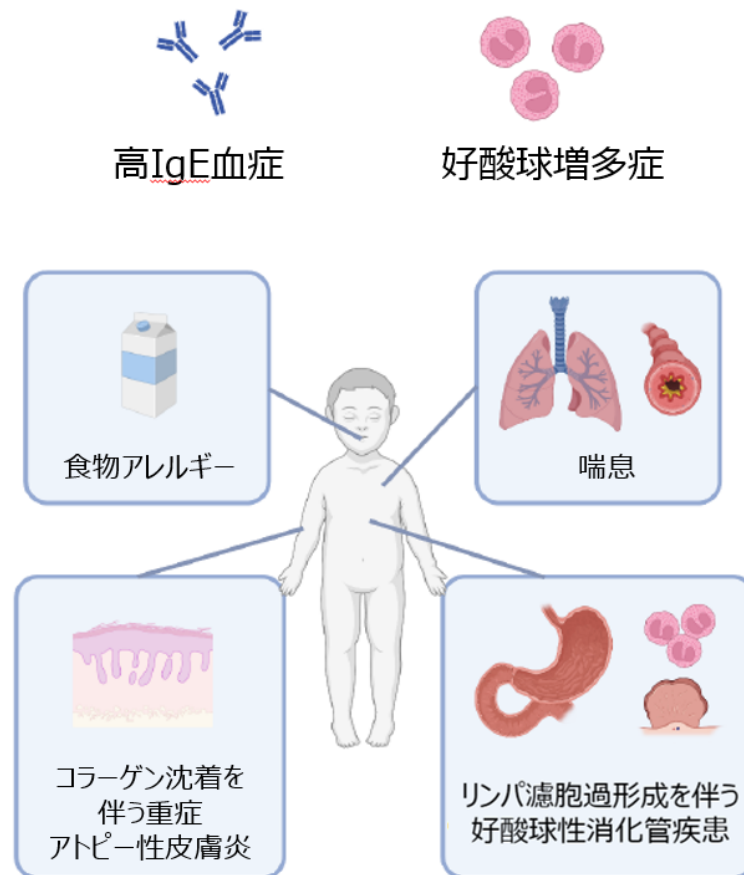


図 1: 本研究で対象となった多様なアレルギー症状を有する男児のイメージ

【研究内容・成果の要点】

患児とその両親のトリオ全エクソーム解析の結果、本症例は *STAT6* 遺伝子変異 (p.Asp419Asn) を有することを明らかにしました。同変異型 *STAT6* に関して、患者細胞、患者組織、遺伝子導入した HEK293 細胞、および遺伝子導入マウスを用いて、その機能を解析しました。

変異型 *STAT6* を導入した HEK293 細胞を用いたルシフェラーゼレポーターアッセイによる解析では、野生型 *STAT6* では IL-4 刺激の存在下のみで転写活性が誘導されるのに対し、変異型 *STAT6* では IL-4 刺激の非存在下でも転写活性が有意に上昇することが示されました。さらに患者由来の不死化細胞を用いた検討では、変異型 *STAT6* は IL-4 非存在下でも核内に存在すること、IL-4 刺激により野生型よりも過剰にリン酸化することが明らかになりました。

また、患者の胃粘膜生検組織を用いたマイクロアレイ解析では、*STAT6* が関与する線維化や胚中心形成に関連する遺伝子の発現が上昇していることが明らかとなりました。さらに、同変異型 *STAT6* を導入したマウスの一部が、アトピー性皮膚炎様の皮膚炎を自然発症すること、皮膚炎の発症の有無に関わらず高 IgE 血症を認めることも明らかになりました。以上より、本症例で発見された *STAT6* 遺伝子変異 (p.Asp419Asn) が、病気の原因であることが証明されました。

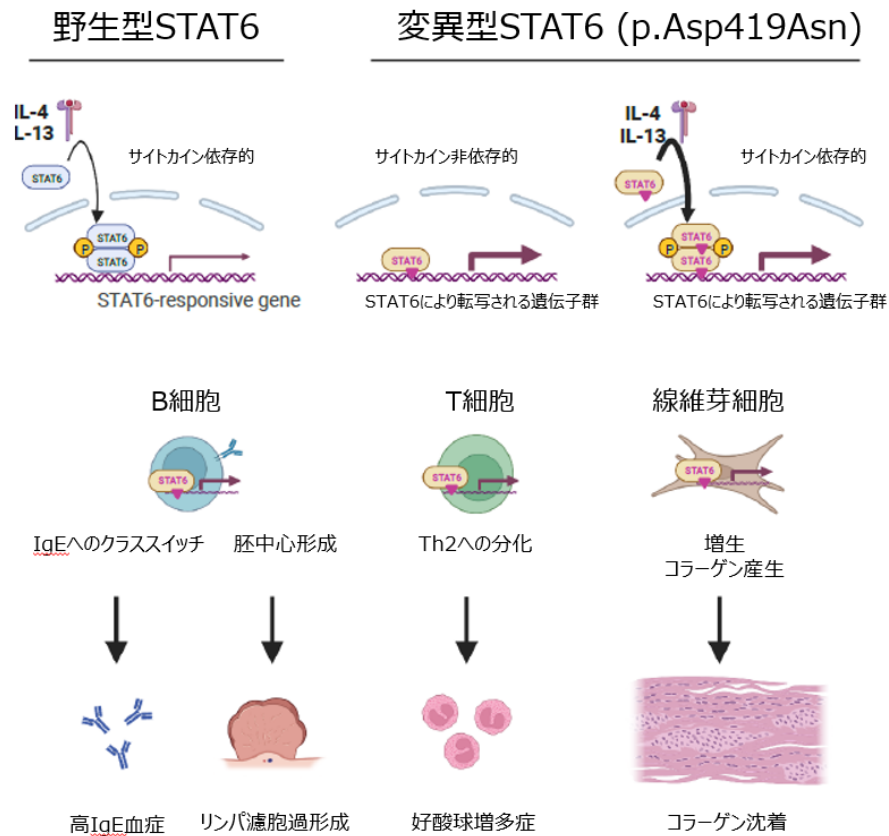


図 2: 男児で同定された変異型 *STAT6* の病態のイメージ

【今後の展開と社会へのアピールポイント】

本研究によって今までに報告されていない *STAT6* 遺伝子を原因とする新しい単一遺伝子疾患が提唱されました。今後、さらなる患者さんが本疾患と診断されることが見込まれ、情報を蓄積することで、治療方法の開発につながることを期待されます。

また、生後早期に重症なアレルギー症状を有する患者さんの中には、本症例のように単一遺伝子疾患が存在することが示唆されます。原因が分かることで、病態に応じた治療戦略・治療開発への道が開け、子どもたちの健全な発育・発達につながる可能性があるため、今後も網羅的な遺伝子解析が求められます。

※ 本研究の一部は、日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業、未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD) : 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究 (JP20ek0109301)、厚生労働科学研究費 (21FE2001)、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業) (20FC1016)、および成育医療研究開発費(2019A-3、2020B-2、2020B-10、2020B-11、#29-2)の支援を受けて行われました。

【用語解説】

※1 好酸球性消化管疾患：好酸球は白血球の一種で、寄生虫などの病原体に対する免疫応答において重要な役割を担う一方で、アトピー性皮膚炎や喘息といったアレルギー性疾患における炎症を引き起こします。好酸球性消化管疾患は、好酸球の異常な活性化によって消化管に慢性的な炎症が生じる疾患です。

※2 IgE：免疫グロブリンの一種で、免疫細胞からヒスタミンやロイコトリエンなどアレルギー症状を引き起こす化学物質を放出させる働きがあります。

※3 *STAT6*：細胞質内に存在するシグナル伝達物質で、*IL-4* などの刺激によってリン酸化されると、細胞核内へ移行して、アレルギー性の炎症を引き起こす遺伝子群の転写を活性化します。

※4 インターロイキン：細胞間の連携に使用される物質のグループで、免疫応答や炎症反応の調節において重要な役割を果たします。

※5 全エクソーム解析：遺伝子の中でタンパクになるエクソン配列のみを網羅的に解析する遺伝子解析の手法です。

【発表論文情報】

論文タイトル：*STAT6* gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms・多様なアレルギー症状の増悪に関与する *STAT6* 機能獲得型多型

雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology

著者：竹内一朗^{1,2)}、柳久美子³⁾、高田修治⁴⁾、内山 徹⁵⁾、五十嵐ありさ^{3,6)}、本村健一郎⁶⁾、林 優佳⁶⁾、長野直子⁶⁾、松岡 諒⁶⁾、杉山弘樹⁶⁾、義岡孝子⁷⁾、斎藤博久⁶⁾、河合利尚⁵⁾、宮地裕美子⁸⁾、犬塚祐介⁸⁾、松原洋一⁹⁾、大矢幸弘⁸⁾、清水俊明²⁾、

松本健治⁶⁾，新井勝大^{1,8)}，野村伊知郎^{8,10)}，要 匡³⁾，森田英明^{6,8)}

- 1) 国立成育医療研究センター消化器科・小児 IBD センター
- 2) 順天堂大学小児思春期発達・病態学
- 3) 国立成育医療研究センターゲノム医療研究部
- 4) 国立成育医療研究センターシステム発生・再生医学研究部
- 5) 国立成育医療研究センター免疫科
- 6) 国立成育医療研究センター免疫アレルギー・感染研究部
- 7) 国立成育医療研究センター病理診断部
- 8) 国立成育医療研究センターアレルギーセンター
- 9) 国立成育医療研究センター研究所
- 10) 国立成育医療研究センター 好酸球性消化管疾患研究室

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.802>

＜本リリースに関する連絡先＞

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
広報企画室 近藤・村上

電話：03-3416-0181（代表） Email: koho@ncchd.go.jp