

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究  
穿孔性皮膚症（反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症）・  
スタージ・ウェーバー症候群の疾患研究と生物統計学研究

研究分担者 川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 役職 教授

研究要旨

穿孔性皮膚症、特に後天性反応性穿孔性膠原症は、 $\mu$ オピオイド受容体が皮膚生検標本の表皮上中層全体に過発現、Dynorphin はカップ状表皮陥凹周囲の真皮上層に過発現していた。ケラチノサイトに $\mu$ オピオイド受容体を含んだプラスミドを導入した細胞を作成し、IL-31、TSLP、IL-33 の発現を RT-PCR や免疫染色で検証した。本細胞は、正常ケラチノサイトと比較して IL-31 が異常な高発現を呈した。TSLP、IL-33 の発現も有意に上昇していた。穿孔性皮膚症は、掻痒が特徴であるが、その機序に内因性オピオイドや IL-31 が関与している可能性が高い。スタージ・ウェーバー症候群は、患者の遺伝子解析を行い、病因を解明している。橋本班での各研究における統計を担当し、確立に貢献する。

A. 研究目的

穿孔性皮膚症は、変性した皮膚成分が表皮を經由して外部に排泄される（経表皮性排泄という）を主徴とする疾患群を指す。キルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患はそれぞれ特徴が異なる疾患であるが、特に、後天性反応性穿孔性膠原症が、臨床的に多い。慢性腎疾患、糖尿病、透析患者での発症も目立つ。その発症機序を解明したい。

母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群を対象とした新規診断基準・重症度分類を完成させた後、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班（研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生）に参加し、検証をすすめる。

B. 研究方法

穿孔性皮膚症重症度分類に準じた中等症から重症の後天性反応性穿孔性膠原症では、 $\mu$ オピオイド受容体が皮膚生検標本の表皮上中層全体に過発現、Dynorphin はカップ状表皮陥凹周囲の真皮上層に過発現していた。そこで、正常表皮細胞であるケラチノサイトを購入し、その細胞に $\mu$ オピオイド受容体を含んだプラスミドを導入した細胞を作成する。さらに IL-31、TSLP、IL-33 の発現を RT-PCR や免疫染色で検証する。

スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の

色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明した。GNAQ 遺伝子異常を含んだ遺伝子異常検討の解析をすすめる。

上記の疾患に加えて、橋本班での各研究における統計を担当し、確立に貢献する。

（倫理面への配慮）

本臨床研究に関するプロトコールを作成し、東北医科薬科大学医学部倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C. 研究結果

後天性反応性穿孔性膠原線維症では、 $\mu$ オピオイド受容体が皮膚生検標本の表皮上中層全体に過発現、Dynorphin はカップ状表皮陥凹周囲の真皮上層に過発現していた。 $\mu$ 受容体は掻痒を誘発するので表皮での過発現は、本疾患の特徴である掻痒と関連性が高いことが推測される。ケラチノサイトに $\mu$ オピオイド受容体を直接、導入した細胞株では、正常ケラチノサイトと比較して IL-31 が異常な高発現を呈した。TSLP、IL-33 の発現も有意に上昇していた。

多施設共同臨床研究として Sturge-Weber 症候群を疑う臨床所見を呈する成人症例での

遺伝子解析と検証を進めている。とくに Sturge-Weber 症候群の原因遺伝子として同定された GNAQ が対象である。しかし対象患者の確保が困難となっている。

#### D. 考察

穿孔性皮膚症の特に後天性反応性穿孔性膠原症は、掻痒が特徴であるが、その機序に内因性オピオイドが関与するデータとなった。ケラチノサイトに  $\mu$  オピオイド受容体を直接、導入した細胞株では、正常ケラチノサイトと比較して IL-31 が異常な高発現を呈した。IL-31 はアトピー性皮膚炎の掻痒機序で注目された物質である。さらなる検証をすすめている。

スタージ・ウェーバー症候群における GNAQ 遺伝子変異の検証から、疾患概念の再編がすすむかもしれない。

#### E. 結論

キルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患および包括した穿孔性皮膚症は、稀な疾患として対応され、十分な考察が行われてこなかった。しかし、実臨床ではしばしば遭遇し、治療に難渋する皮疹や掻痒などが、患者の QOL を著しく低下させている。本穿孔性皮膚症班の検討によって、機序解明、必要な検査、効果的なエビデンスに基づいた治療へと繋がる。

スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討、特にすでに獲得された標本の GNAQ 遺伝子変異を検証し、疾患解明へのアプローチとする。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

山本俊幸、山崎研志、山中恵一、小宮根真弓、川上民裕、山元修、金蔵拓郎、樋口哲也、高橋隼也、松島由明、菊池信之 壊疽性膿皮症診療の手引き 2022 日本皮膚科学会雑誌 132 (6) 1415-1440

##### 2. 学会発表

1. 内山由理、鈴木皓晴、飯村康司、菅野秀

宣、川上民裕、森貞直哉、松尾皇、馬場信平、長坂美和子、瀬戸俊之、土田奈緒美、濱中耕平、藤田京志、輿水江里子、宮武聡子、水口剛、近藤聡英、松本直通 スタージウェーバー症候群の低頻度体細胞バリエーションの効率的な検出法 日本人類遺伝学会第 67 回大会 2022年12月14日-17日 パシフィコ横浜(口演)

#### 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

