

膿疱性乾癬に関する研究

研究分担者	照井 正	日本大学総合科学研究所	教授（研究所）
	池田志孝	順天堂大学医学部皮膚科学講座	教授
研究協力者	下村 裕	山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座	教授
	藤田英樹	日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野	教授
	葉山惟大	日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野	准教授

研究要旨

- ① 昨年度までの研究で、日本人の1名の患者の *MPO* 遺伝子に病的バリエーションをホモ接合型で同定した。令和5年度は新規の患者5名について遺伝子解析を実施し、2名の患者の *MPO* 遺伝子に新規のミスセンスバリエーションをヘテロ接合型で同定した。機能解析の結果から、各バリエーションの機能喪失の程度と臨床型の重症度が相関している可能性が示唆された。
- ② 本邦の汎発性膿疱性乾癬ガイドラインにおける重症度分類（JDA スコア）は皮膚症状だけでなく発熱など患者の全身状態を考慮しており、患者の重症度を反映させやすいと考えられるが、検査項目が多いなど使用しづらい点もある。それに対して海外で使用されている重症度分類（GPPGA、GPPASI）は皮膚症状のみを評価する。本研究ではこれらの重症度を比較し、どの指標が患者の重症度を最も表すかを調べた。その結果、フレアアップの時期には JDA スコアが、退院後の症状が安定している時期には GPPGA、GPPASI のほうが患者の重症度と相関性が高かった。

A. 研究目的

① 汎発性膿疱性乾癬（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次々に明らかになっており、現在までに複数の疾患関連遺伝子が報告されている。過去2年間の研究で、日本人のGPP患者1名の *MPO* 遺伝子に病的バリエーション *p. R590L* をホモ接合型で同定し、報告した。令和5年度は、日本人のGPPの発症における *MPO* 遺伝子バリエーションの関与をさらに明らかにすることを目的とする。

② 我々は以前の調査で本邦においてGPPの治療に地域差が少ないことを示した。これは治療の発達やガイドラインの普及によるものと考えられている。本邦のガイドラインにおける重症度（JDA スコア）は発熱など全身状態を考慮したものであるが、海外での重症度評価は皮膚症状のみで行い大きく異なる。海外のガイドラインは視診、触診以外の検査を必要としないため簡便ではあるが発熱などの全身状態を評価していないため患者の重症度を正確に表していない可能性がある。本研究の目的は日本と海外で使用されているGPPの重症度を比較し、どの指標が患者の重症度を最も表すかを調べることである。

B. 研究方法

① 新規のGPP患者計5名のゲノムDNAを用いてエクソームシーケンスおよびサンガーシーケンスを行い、GPPの疾患関連遺伝子内のバリエーションの有無を検索した。病的バリエーションが疑われた場合は、培養細胞での発現・機能解析を実施した。

② 2014年1月～2024年1月までに日本大学医学部附属板橋病院を受診しGPPと診断され入院した患者を対象とした。GPPの重症度を診療録データから取得した。使用する重症度はJDAスコア（本邦のガイドラインにおけるスコア）、GPPGA（Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment）、GPPASI（Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index）、IGA（主治医の主観的評価、Investigator's Global assessment）である。また、通常診療での診療録データ（年齢、性別、人種、罹病期間、治療歴、皮膚生検による病理検査の結果、遺伝子変異の有無）を取得する。通常診療範囲内で行った全血球計算、AST、ALT、BUN、CRE、CRP、alb、血清Caも診療録データから取得する。入院時、退院時、退院後の初外来のデータを取得し、統計学的に解析した。相関係数はスピアマンの相関係数を用いた。統計ソフトはGraphPad Prism ver9.5.1を用いた。

（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）。

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重症度評価法の比較に関する予備的研究」として承認を

得て実行した。(承認日：2024年2月14日、承認番号 RK-240213-5)

C. 研究結果

①5名のGPP患者の中で、2名のMPO遺伝子に別々のミスセンスバリエーション(p.R604Cおよびp.R511C)がヘテロ接合型で同定された。このうち、p.R604Cバリエーションが同定された患者は比較的軽症だった一方で、p.R511Cバリエーションが同定された患者は重症の臨床像を呈していた。他の3名については、現在までに報告されているGPPの疾患関連遺伝子のいずれにも病的であることが示唆されるバリエーションは同定されなかった。培養細胞を用いた機能解析では、p.R604Cを有するMPO蛋白は部分的な機能喪失を示した一方で、p.R511Cを有するMPO蛋白は完全に機能を喪失していた(図1)。

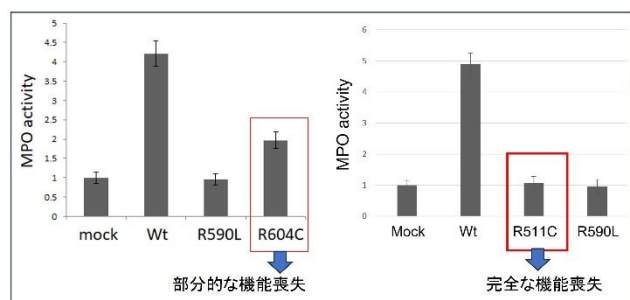


図1. MPO活性を測定するアッセイの結果

②計13名の患者(男性10名、女性3名、平均年齢 55.8 ± 22.4 歳)のデータを取得し解析した。入院回数の総計は23回であり、患者一人当たり平均 1.77 ± 1.12 回入院していた。

入院時のIGAスコアとJDAスコア、GPPGA、GPPASIはそれぞれ正の相関を示した。それぞれの相関係数は $0.5954(p=0.0035)$ 、 $0.4836(p=0.0194)$ 、 $0.6674(p=0.0005)$ であった。

入院日数とJDAスコアは正の相関を示したが($r=0.4816$ 、 $p=0.0232$)、GPPGA、GPPASIは相関を示さなかった[GPPGA($r=0.08495$ 、 $p=0.700$)、GPPASI($r=0.2486$ 、 $p=0.2526$)]。またCRPとBMIも入院日数と正の相関を示した[CRP($r=0.5164$ 、 $p=0.0139$)、BMI($r=0.6122$ 、 $p=0.0019$)]。

退院後初外来のIGAスコアとGPPGA、GPPASIは強い正の相関を示した[GPPGA($r=0.9138$ 、 $p<0.0001$)、GPPASI($r=0.8619$ 、 $p<0.0001$)]。JDAスコアも正の相関を示したが($r=0.4988$ 、 $p=0.0607$)、統計学に有意な数値ではなかった。

D. 考察

①本研究により、MPO遺伝子のバリエーションが日本人におけるGPPの発症に関与するリスク因子であることがさらにハイライトされたと言える。機能解析の結果からは、バリエーションの機能喪失の程度と臨床型の重症度が一致していたことから、遺伝子型と臨床型の相関関係がある可能性が示唆された。

②GPPのフレアアップの時期はJDAスコアの方がIGAスコアとの相関が強かったが、退院後の安定期ではGPPGA、GPPASIの方が相関が強かった。また入院日数はJDAスコアとCRP、BMIと相関していた。

E. 結論

①GPPの発症に最も直接的に関与するのはIL36RN遺伝子と考えられるが、MPO遺伝子も本疾患の強力な疾患感受性遺伝子であることはほぼ確定的であり、今後のさらなる症例の蓄積が待たれる。

②JDAスコアは皮膚以外の炎症を評価に入れているため全身症状が悪化し入院する時期の評価には優れているが、安定期ではGPPGA、GPPASIの方が患者の症状を表しやすい。症例数を増やし長期予後にも当てはまるかの解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Onitsuka M, Farooq M, Iqbal MN, Yasuno S, **Shimomura Y**. A homozygous loss-of-function variant in the MPO gene is associated with generalized pustular psoriasis. **J Dermatol**, 50(5):664-671, 2023.
- Takeichi T, Yoshikawa T, Iqbal MN, Farooq M, Taki T, Muro Y, **Shimomura Y**, Seishima M, Akiyama M. Mild generalised pustular psoriasis patient with a heterozygous hypomorphic MPO variant successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. **Exp Dermatol**, 32(9):1557-1562, 2023.
- Hayama K**, Iwasaki R, Tian Y, Fujita H. Factors associated with generalized pustular psoriasis progression among patients with psoriasis vulgaris in Japan: Results from a claims database study. **J Dermatol**.50(12):1531-1538, 2023
- Ikeda Y, Tsutishashi H, Wada A, Koyama S, Yoshihara N, **Ikeda S**: Evaluation of the Involvement of Coiled-coil alpha-helical Rod Protein 1 (CCHCR1) in Imiquimod-induced

- Psoriasis Models. **Ann Dermatol**. 35: 328-331, 2023
5. Manome-Zenke Y, Denda-Nagai K, Murakami R, Noji M, Tsuneda N, Ishii-Schrade KB, Kanomata N, Arai S, Irimura T, **Ikeda S**: Possible Involvement of Antigen-Presenting Cells Expressing the Macrophage Galactose-Type C-Type Lectin in Inflammatory Skin Diseases. **J Invest Dermatol**. 143: 1834-1838, 2023
 6. Choon SE, Elewski BE, **Fujita H**, Geng S, van de Kerkhof P, Mburu S, Puig L, Romiti R, Venturini M. Diversity in the clinical presentation of generalized pustular psoriasis (GPP): A series of case vignettes from around the world. **Exp Dermatol**. 32(8):1284-1295, 2023
 7. Ikumi N, **Fujita H**: Generalized pustular psoriasis occurring in a patient with multiple sclerosis during the treatment with fingolimod. **Journal of Dermatology**. 50(9): e295-e296, 2023.
 8. Ikumi N, **Fujita H**, Wada T: Generalized pustular psoriasis occurring immediately after the withdrawal of upadacitinib in a patient with plaque psoriasis with inflammatory arthritis. **Journal of Dermatology**. 50: e398-e399, 2023.
 9. Wada S, Namiki T, Ebata A, Takeichi T, Akiyama M, Yamada M, Hijikata A, **Shimomura Y**, Kanegane H, Okiyama N. Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an NFKB2 variant. **J Dtsch Dermatol Ges**, 22(1):118-120, 2024.
 10. Trujillo-Paez JV, Peng G, Le Thanh Nguyen H, Nakamura M, Umehara Y, Yue H, Ikutama R, Takahashi M, **Ikeda S**, Ogawa H, Okumura K, Niyonsaba F: Calcitriol modulates epidermal tight junction barrier function in human keratinocytes. **J Dermatol Sci**. 2024 Feb 7: S0923-1811(24)00015-X.
 11. 井汲菜摘, **藤田英樹**: 抗 IL-36 レセプター抗体薬; スペソリマブ. **日本臨床** 81: 1916-1921, 2023.
2. 学会発表
4. 原田和恵, 栗栖卓哉, 久本岳史, 杉本紘子, 山口道也, **下村 裕**. 治療に難渋した膿疱性乾癬の1例. 第191回日本皮膚科学会山口地方会 (2023年7月2日).
 5. **Koremasa Hayama**, Hideki Fujita, **Tadashi Terui**. Investigation of regional differences in medical care for generalized pustular psoriasis in Japan. 32nd EADV Congress (2023年10月11-14日)
 6. **葉山惟大**, 藤田英樹, **照井 正**. 本邦における汎発性膿疱性乾癬医療の地域差の調査. 第87回日本皮膚科学会東京支部学術大会 (2023年11月18-19日)
- 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
市民公開講座
1. **藤田英樹**: 膿疱性乾癬. あいちサイエンスフェスティバル2023 サイエンストーク 難治性皮膚疾患に挑む! —皮膚病の原因と最新療法とは?—, 名古屋市 (Web講演) (2023年10月11日)