

令和元年7月2日

多中心性細網組織球症（MRH）の発症メカニズムを発見 ～ 今後の新規治療法開発への期待 ～

名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション科の西田 佳弘 病院教授、同医学部附属病院ゲノム医療センターの奥野 友介 病院講師、整形外科の酒井 智久 医員、同大学医学部医学系研究科小児科学の村上 典寛 大学院生らの研究グループは、多中心性細網組織球症（MRH）の2名の患者の遺伝子解析を行い、その成果を報告しました。

MRH は多発性の皮膚腫瘍・軟部腫瘍と全身の関節に関節リウマチに類似した破壊性関節炎^{*1}をきたす自己免疫性疾患^{*2}の一種と考えられていました。1937年に初めて報告されて以降、これまでに世界でわずか200-300例程度しか報告のない、非常にまれな疾患です。これまで、関節リウマチに対して行われるような免疫抑制療法や生物学的製剤を用いた治療が行われていましたが、特に重症例では、破壊性関節炎の進行により人工関節を入れる手術が必要となり、患者さんの生活の質（ADL）^{*3}が大きく損なわれてしまうことが問題となっていました。本研究グループは2例のMRH患者さんについて、次世代シーケンサー^{*4}という強力な解析法を駆使し、様々な遺伝学的解析を行いました。その結果、関節を破壊している免疫細胞の中に、1例でFGFR1融合遺伝子、1例でMAP2K1（MEK1）の活性化型変異という、いずれも肺がんや悪性黒色腫などのがんで認められる遺伝変異を発見しました。これにより、MRHはこれまで考えられていたような関節リウマチに似た自己免疫疾患ではなく、腫瘍の一種である可能性が示唆されました。

この結果に基づいて、1名の患者さんに抗がん剤を用いた治療を行ったところ、皮下腫瘍・関節炎の改善が認められました。この研究成果を生かすことで、今後、本疾患に対する新たな治療アプローチを開発することができ、治療の向上が期待されます。

本研究成果は、2019年6月6日付のヨーロッパ血液学会（European Hematology Association）から発行されている科学誌『Haematologica』電子版に掲載されました。

ポイント

- 関節リウマチのように、免疫細胞が自分を攻撃してしまう病気（自己免疫疾患）と考えられていた多中心性細網組織球症（MRH）の原因遺伝子として、多くのがんで報告されている FGFR1 融合遺伝子、MAP2K1（MEK1）の活性化変異を発見しました。この研究結果より、MRH は自己免疫疾患ではなく、腫瘍の一種である可能性が考えられました。
- 1 人の MRH 患者さんに抗がん剤を用いた治療を行ったところ、症状の改善が認められました。
- 決め手となる治療法がなかった MRH に対する新たな治療アプローチの開発が期待されます。

1. 背景

MRH は多発性の皮下腫瘍と全身の関節に関節リウマチに類似した破壊性関節炎をきたす疾患で、患部に免疫細胞（組織球^{*5}）が増殖するため、自己免疫性疾患の一種と考えられていました。1937 年に初めて報告されて以降、これまで、世界でわずか 200-300 例程度しか報告のない非常にまれな疾患です。現在に至るまで、まとまった症例に対する遺伝子解析は行われておらず、本疾患の原因はいまだ不明のままです。

これまで、関節リウマチに対して行われるような免疫抑制療法や生物学的製剤を用いた治療が行われていましたが、特に重症例では破壊性関節炎の進行により人工関節を入れる手術が必要となり、患者さんの ADL が大きく損なわれてしまうことが問題となっていました。

2. 研究成果

本研究グループは、MRH の分子生物学的病因を明らかにするため、2 例の MRH 患者について、次世代シーケンサーという強力な解析法を駆使し、全エキソーム解析^{*6}、RNA シーケンス解析^{*7}を行いました。その結果、1 例で FGFR1 融合遺伝子（図 1）、1 例で MAP2K1（MEK1）の活性化変異を発見しました。

FGFR1 は受容体型チロシンキナーゼと呼ばれるたんぱく質をコードする遺伝子です。肺がんや乳がんなど多くのがんで、FGFR1 チロシンキナーゼが関連した融合遺伝子が原因となることが知られています。一方の MAP2K1（MEK1）は RAS 経路^{*8}に関連した遺伝子です。こちらも悪性黒色腫や急性骨髄性白血病など多くのがんで、この遺伝子の異常な活性化を引き起こす遺伝子変異（活性化変異）が原因となることが知られています。このように、今回遺伝子解析した 2 例とも、がん発症に関連した遺伝子異常を認めたことから、MRH はこれまで考えられていたようなリウマチ性疾患ではなく、腫瘍の一種である可能性が示唆されました。

この結果から、MRH 患者に対し、抗がん剤を用いた化学療法を行うことが症状の改善につながることを期待されました。また、本疾患と似た疾患に、組織球が異常増殖する疾患にランゲルハンス細胞組織球症（LCH）があげられます。この疾患もかつては自己免疫疾患の一種と考えられていましたが、遺伝子解析の結果、MRH でも認められた MAP2K1 の遺伝子変異等、複数のがんに関連した遺伝子変異が発見されました。そのため、現在では腫瘍の一種と考えられており、抗がん剤を用いた治療が標準治療となってきました。

以上のような経緯を踏まえると、重篤な関節炎の進行による ADL の低下が大きく問題になっている MAP2K1 遺伝子に変異を認めた MRH 患者に対し抗がん剤を用いた治療を行うことにより、この患者の関節炎症状を改善し、さらなる人工関節を入れる手術を回避できる可能性が考えられまし

た。この内容を患者さん本人に対し説明し、同意を得た上で、抗がん剤を用いた化学療法を行いました。化学療法の開始後、多発性の皮下腫瘍の縮小、Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET[®])にて破壊性関節炎の改善が認められました (図 2)。

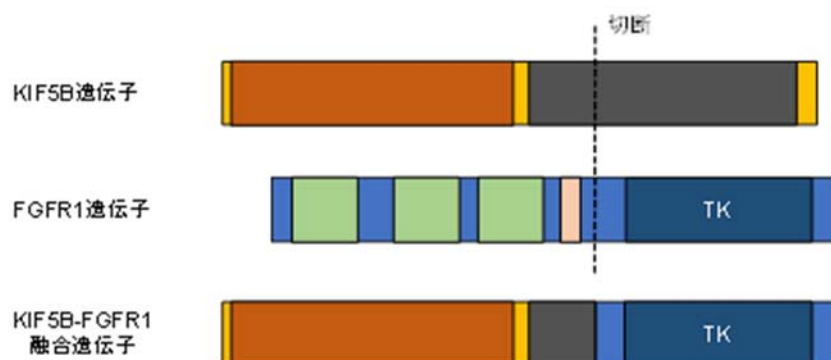


図 1. FGFR1 関連融合遺伝子

同定された KIF5B-FGFR1 融合遺伝子は FGFR1 チロシンキナーゼの後部と KIF5B 遺伝子の前部が融合した構造をしている。TK：チロシンキナーゼ

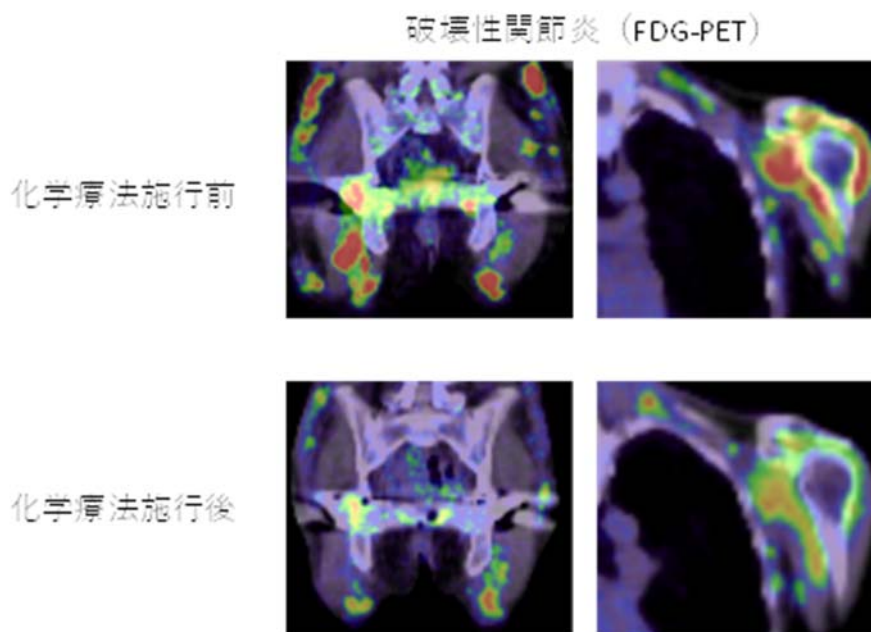


図 2. MAP2K1 変異陽性患者に対する化学療法前後の症状の経過

MAP2K1 変異陽性患者に対して抗がん剤を用いた化学療法を行ったところ、多発皮下腫瘍の縮小と、FDG-PET にて関節炎の改善が認められた。

3. 今後の展開

本研究成果により、MRH が腫瘍の一種である可能性が示されたため、今後、抗がん剤を用いた化学療法により、本疾患の治療の改善が期待されます。また今回同定された遺伝子異常は、すでに他のがんで標的治療が行われていることから、MRH でも同様の標的治療の実用化が期待されます。

4. 用語説明

1. 破壊性関節炎：関節内での慢性的な炎症が原因で、徐々に関節が破壊されてしまう症状です。関節リウマチ等のリウマチ性疾患でよくみられます。
2. 自己免疫性疾患：細菌やウイルスなどの異物を認識し攻撃するための免疫機能の異常により、自分自身の正常な細胞に対して過剰反応し、自分の体を攻撃してしまう疾患の総称です。リウマチ性疾患とも呼ばれます。
3. ADL：activities of daily living（日常生活動作）とは食事、排泄、歩行など日常生活に必要な運動機能のことです。関節炎の進行によりこのような日常生活に必須の動作がうまく行えなくなることが問題となります。
4. 次世代シーケンサー：DNAなどの塩基配列を読み取る装置をシーケンサーといいます。「次世代シーケンサー」は従来の「第1世代シーケンサー」と対比させて使われる用語です。次世代シーケンサーでは従来のものと比べて大量の塩基配列を低コストで迅速に解析することが可能です。
5. 組織球：細菌やウイルスなどの異物に対する免疫反応に関わる白血球の一種で、主に血管の外の組織の中に認められます。
6. 全エクソーム解析：次世代シーケンサーを用いてDNA上の全遺伝子の塩基配列のうち、遺伝子をコードするエクソン領域を網羅的に解析する手法を指します。ヒトの全遺伝子の変異の大部分を同定することができます。
7. RNAシーケンス解析：次世代シーケンサーを用いてRNAの塩基配列を網羅的に解析する手法を指します。融合遺伝子の網羅的な検出や、網羅的な遺伝子発現定量解析を行うことができます。
8. RAS経路：細胞増殖に関連した細胞内のシグナル伝達経路の一つで、多くのがんでRAS経路に関連した遺伝子異常により、RAS経路が異常活性化されることが、がん発症の原因となることが知られています。
9. FDG-PET：陽電子検出を利用したコンピュータ断層撮影の一種です。CTとは異なりがんや関節炎の活動性を評価することができる検査です。

5. 発表雑誌

雑誌名：Haematologica (米国東部標準時間 2019 年 6 月 6 日の電子版に掲載)

論文タイトル：Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis

著者：Norihito Murakami¹, Tomohisa Sakai², Eisuke Arai², Hideki Muramatsu¹, Daisuke Ichikawa¹, Shuji Asai², Yoshie Shimoyama³, Naoki Ishiguro², Yoshiyuki Takahashi¹, Yusuke Okuno⁴, and Yoshihiro Nishida⁵

所属：¹Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

²Department of Orthopedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

³Department of Pathology and Laboratory Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan. ⁴Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan. ⁵Department of Rehabilitation, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

DOI：[10.3324/haematol.2019.218735](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.218735)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Haem_190702en.pdf