

指定難病である汎発性膿疱性乾癬の発症に、 家族性地中海熱の疾患関連遺伝子でもある「MEFV」のバリエントが 関与していることを発見

【ポイント】

- ・汎発性膿疱性乾癬は厚生労働省の難治性疾患克服研究事業における臨床調査対象疾患の 1 つです(指定難病 37)。
- ・汎発性膿疱性乾癬患者 24 例(日本人)の遺伝子変異解析と統計解析を行った結果、患者集団では一般人と比べて 2 つの MEFV 遺伝子バリエント^{※1} を持つ頻度が高いことがわかりました。
- ・汎発性膿疱性乾癬の発症に、MEFV 遺伝子バリエントの関与が示唆されました。
- ・MEFV 遺伝子バリエントを有する汎発性膿疱性乾癬患者に対して、MEFV 遺伝子が関与する炎症経路を標的とした原因治療の開発が期待されます。

【要旨】

名古屋大学医学部附属病院 皮膚科の吉川 剛典(よしかわ たけのり)病院助教、名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野の秋山 真志(あきやま まさし)教授、武市 拓也(たけいち たくや、責任著者)准教授らの研究グループは、汎発性膿疱性乾癬の疾患関連遺伝子として、MEFV 遺伝子を世界で初めて報告しました。

汎発性膿疱性乾癬(generalized pustular psoriasis: GPP)は、発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱^{※2}が多発する、時に致死的な慢性炎症性皮膚疾患で(図 1)、患者は日本を含め世界中にみられます。日本国内では指定難病の 1 つで、医療費受給の対象疾患であり、令和 3 年度の特定医療費受給証所持者数は約 2,000 人です(出典:厚生労働省 令和 3 年度衛生行政報告例)。2011 年に IL36RN 遺伝子が GPP の疾患関連遺伝子として報告されてから、これまでに計 6 種類の遺伝子が疾患関連遺伝子として報告され、病態解明が徐々に進んでいます。しかし、これらの遺伝子にバリエントを持たない患者も多く、さらなる疾患関連遺伝子が模索されてきました。

本研究グループは、GPP 患者 24 例(日本人)の網羅的遺伝子バリエント解析を行いました。その結果、GPP 患者集団では、一般人と比べて、2 つの MEFV 遺伝子バリエント(p.Arg202Gln^{※3}と p.Ser503Cys^{※4})を持つ頻度が高いことがわかりました。パイリンインフマソーム^{※5}の構成タンパク質であるパイリンをコードする MEFV 遺伝子は代表的な自己炎症性疾患である家族性地中海熱の疾患関連遺伝子です。

本研究により、日本人の GPP 患者の約 21%が p.Arg202Gln を、約 13%が p.Ser503Cys の MEFV 遺伝子バリエントを持っていることが示されました(図 2)。今回の研究結果から、MEFV 遺伝子変異を持つ GPP 患者では、MEFV 遺伝子バリエントが関与するパイリンインフマソーム関連の炎症経路を標的とした抗炎症療法の有効性が期待できます。

本研究成果は、米国の医学雑誌「Journal of the American Academy of Dermatology」(2023 年 12 月 19 日付の電子版)に掲載されました。

1. 背景

乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患です。GPP は乾癬の一亜系に分類されます。GPP は厚労省の難治性疾患克服研究事業における臨床調査研究対象疾患の 1 つで、小児期と 30 歳代に発症することが多い疾患です。国内では指定難病の 1 つで、医療費受給の対象疾患であり、令和 3 年度の特定医療費受給証所持者数は約 2,000 人です(出典:厚生労働省 令和 3 年度衛生行政報告例)。GPP の患者では、発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発し(図 1)、再燃と寛解を年余にわたり繰り返す症例が多く見られます。経過中に全身性炎症に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、重篤な合併症により稀に死に至ることもあります。病理組織学的には、皮膚表面の表皮における、多数の好中球から構成される膿疱を特徴とします。2011 年に *IL36RN* 遺伝子が GPP の疾患関連遺伝子と報告されてから、これまでに計 6 種類の遺伝子(*IL36RN*, *CARD14*, *AP1S3*, *SERPINA3*, *MPO*, *BTN3A3*)が疾患関連遺伝子として報告され、病態解明が徐々に進んでいます。しかし、これらの遺伝子変異にバリエーションを持たない患者も多く、さらなる疾患関連遺伝子が模索されてきました。

MEFV 遺伝子は代表的な自己炎症性疾患である家族性地中海熱の疾患関連遺伝子であり、パイリンインフマソームの構成タンパク質であるパイリンをコードしています。家族性地中海熱では、*MEFV* 遺伝子にバリエーションがあることで、パイリンインフマソーム関連の炎症が異常亢進し、様々な組織に好中球が集まる(遊走する)と考えられています。



図1

2. 研究成果

本研究グループは、GPP 患者 24 例(日本人)を全国から集積し、網羅的遺伝子バリエーション解析を行い、患者集団での、*MEFV* 遺伝子バリエーションを持つ頻度を一般人における頻度と比較しました。その結果、GPP 患者集団では、2 つの *MEFV* 遺伝子バリエーション(p.Arg202Gln※2n と p.Ser503Cys※3)を持つ頻度が高いことがわかりました。日本人の GPP 患者の約 21%が p.Arg202Gln を、約 13%が p.Ser503Cys の *MEFV* 遺伝子バリエーションを持っていることが示されました(図 2)。さらに、この 24 例に加え、その他の無菌性膿疱を形成する膿疱性皮膚疾患(急性汎発性発疹性膿疱症、稽留性肢端性皮膚炎など)を加えた 34 例(GPP24 例+GPP 以外の膿疱性皮膚疾患 10 例)でも同様の解析を行ったところ、この集団でも、上述の 2 つの *MEFV* 遺伝子バリエーションを持つ頻度が高いことがわかりました。この研究結果をもとに本研究グループは、GPP の疾患関連遺伝子として、*MEFV* 遺伝子を世界で初めて報告しました。また、GPP 以外の無菌性膿疱を形成する疾患との関連性も示唆されました。

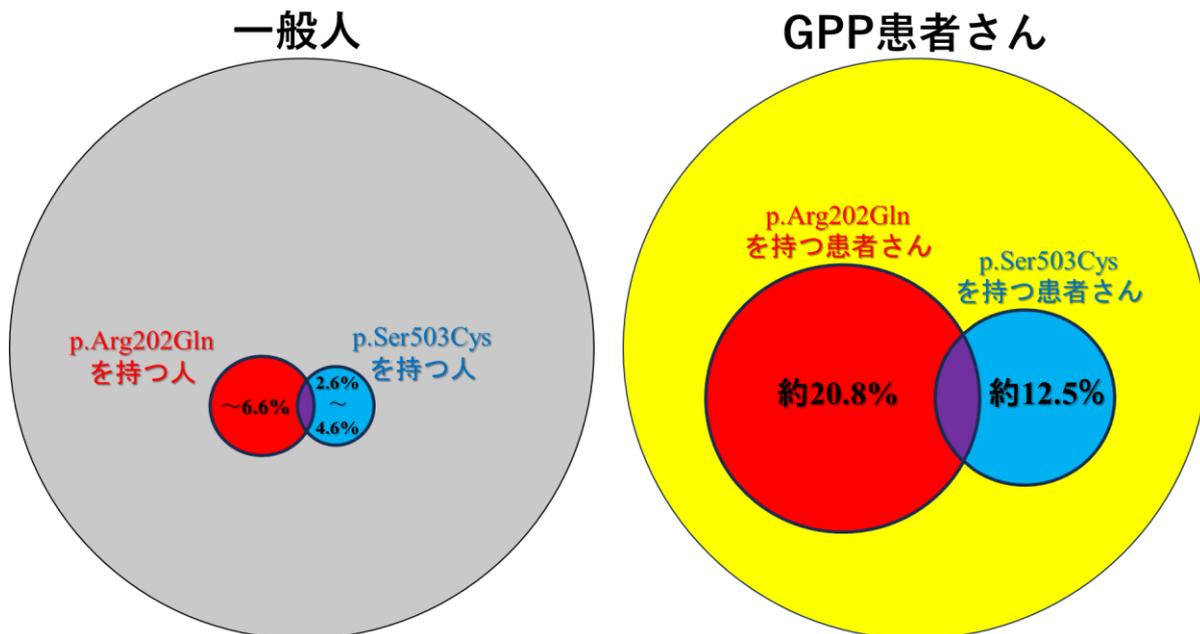


図2

3. 今後の展開

今回の発見により、*MEFV* 遺伝子変異を持つ GPP 患者は、パイリンインフマソーム関連の炎症経路の異常とその結果としてのインターロイキン 1 β やインターロイキン 18 の産生の上昇などの発症メカニズムを有する可能性が示されました。さらに今回の研究結果から、*MEFV* 遺伝子変異を持つ GPP 患者では、*MEFV* 遺伝子バリエーションが関与するパイリンインフマソーム関連の炎症経路を標的とした抗炎症療法の有効性が期待されます。

4. 用語説明

※1 遺伝子バリエーション:一般的に DNA の塩基配列の違いのことです。もっとも頻度の高い(一般的な)塩基配列(野生型、wildtype)と塩基配列が異なることを意味します。必ずしも、疾患の原因になるとは限りません。

※2 無菌性膿疱:細菌感染がないのに産生された膿が貯まった病変を無菌性膿疱と呼びます。いわゆる“膿”は、細菌と戦うために集まった白血球(主に好中球)で形成されますが、GPP では、細菌感染がないにも関わらず皮膚に好中球が集まり、無菌性膿疱を形成します。

※3 p.Arg202Gln:MEFVでコードされるタンパク質、パイリンでは、本来の野生型(wildtype)のアミノ酸配列の場合、202 番目のアミノ酸は、アルギニン(Arg)ですが、このバリエーションでは、グルタミン(Gln)に変わっていることを意味します。

※4 p.Ser503Cys:MEFVでコードされるタンパク質、パイリンでは、本来の野生型(wildtype)のアミノ酸配列の場合、506 番目のアミノ酸は、セリン(Ser)ですが、このバリエーションでは、システイン(Cys)に変わっていることを意味します。

※5 パイリンインフラマソーム:インフラマソームは、一連の細胞内タンパク質複合体であり、病原体の感染や組織傷害を感知して活性化し、炎症反応を惹起します。構成要素として、パイリンというタンパク質を持つインフラマソームが、パイリンインフラマソームです。パイリンは特定の病原体や毒素を感知するセンサーの様な役割を担っています。パイリンインフラマソームは病原体や毒素等の侵入を察知して活性化し、それらを排除するべく組織の炎症を惹起し、生体を守ります。しかし、パイリンの遺伝子変異により過剰な炎症が生じると、様々な不調が起こります。家族性地中海熱の他にも、パイリンインフラマソームの過剰活性化により発症する疾患はいくつか知られています。

【論文情報】

雑誌名:Journal of the American Academy of Dermatology

論文タイトル:MEFV variants are a predisposing factor for generalized pustular psoriasis

著者名・所属名:

Takekuni Yoshikawa¹, Takuya Takeichi^{1,*}, Kazuki Nishida², Yumiko Kobayashi², Hozumi Sano³, Akitaka Shibata⁴, Haruka Koizumi¹, Reiko Tsutsumi⁵, Ryo Fukaura¹, Masahiro Hayashi⁶, Akiko Imanishi⁷, Kenta Nakamura⁸, Yasutomo Mikoshiba⁸, Eisaku Ogawa⁸, Shinya Sano⁹, Manao Kinoshita⁹, Takashi Okamoto⁹, Reiko Kageyama¹⁰, Yuko Sano¹¹, Sakae Kaneko¹², Jun Aoi¹³, Toshihide Hara¹⁴, Yaei Togawa¹⁵, Mari Kishibe¹⁶, Yuichi Yoshida⁵, Hiroaki Yagi¹¹, Tetsuya Honda¹⁰, Kazumitsu Sugiura¹⁷, Shigetoshi Sano³, Tamio Suzuki⁶, Tomoo Ogi¹⁸, Yoshinao Muro¹, and Masashi Akiyama¹

¹Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

³Department of Dermatology, Kochi Medical School, Kochi University, Nankoku, Japan

⁴Department of Dermatology, Prefectural Tajimi Hospital, Tajimi, Japan

⁵Division of Dermatology, Department of Sensory and Motor Organs, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

⁶Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Yamagata University, Yamagata, Japan

⁷Department of Dermatology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

⁸Department of Dermatology, Shinshu University, Nagano, Japan

⁹Department of Dermatology, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

¹⁰Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

¹¹Department of Dermatology, Shizuoka General Hospital, Shizuoka, Japan

¹²Department of Dermatology, Masuda Red Cross Hospital, Shimane, Japan

¹³Department of Dermatology and Plastic Surgery, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

¹⁴Department of Dermatology, Japan Community Health care Organization, Isahaya General Hospital, Isahaya, Japan

¹⁵Department of Dermatology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

¹⁶Department of Dermatology, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan

¹⁷Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

¹⁸Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

DOI: [10.1016/j.jaad.2023.10.070](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.10.070)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_240111en.pdf