

平成 28 年 10 月 20 日

これまで病因が不明であった毛孔性紅色靴糠疹 5 型について、CARD14 遺伝子変異によって引き起こされる自己炎症性皮膚疾患であることを発見

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋 雅英）皮膚科学の秋山 真志（あきやままさし）教授、同大学附属病院（病院長・石黒 直樹）皮膚科の武市 拓也（たけいちたくや）助教、藤田保健衛生大学病院皮膚科の杉浦 一充（すぎうらかずみつ、責任著者・前名古屋大学大学院医学系研究科准教授）教授らの研究グループは、毛孔性紅色靴糠疹 5 型が、CARD14 遺伝子変異によって引き起こされる自己炎症性皮膚疾患であることを確立しました。

毛孔性紅色靴糠疹(pityriasis rubra pilaris: PRP)は毛孔性角栓、融合傾向のある毛孔周囲性紅斑、掌蹠の過角化および頭部靴糠疹を特徴とする、炎症性角化症の一つと定義される疾患です。極めて稀な病気ですが、患者は生涯に渡って、皮疹、掻痒や掌蹠の亀裂による疼痛に悩まされます。若年型では常染色体優性遺伝形式をとることがあり、近年、この家族性 PRP 家系において、CARD14 遺伝子の変異が見られることが報告されました。しかしながら、PRP の患者のうち、どのくらいの頻度の患者が CARD14 遺伝子の変異を持つのか、またどのような臨床像の患者が CARD14 遺伝子変異と関連があるのかは、明らかにされていませんでした。

本研究グループは、様々な病型の PRP 患者 22 例を全国から集積し、網羅的に CARD14 の遺伝子診断を行いました。その結果、5 型(幼小児期発症の非典型例)に分類される 3 例の患者のうち、3 例全てに CARD14 遺伝子の変異を同定しました。一方、他の病型では、2 例が CARD14 遺伝子の稀な variant を持っていました。さらに、詳細な臨床情報の解析の結果、遺伝子変異を持っていた 5 型の 3 例には、類似した特徴的な色素斑が多数みられました。

本研究により、PRP の患者のうち、5 型に分類される患者が CARD14 遺伝子の変異を持っていることが示唆されました。また PRP の 5 型は、CARD14 の遺伝子変異によって引き起こされる自己炎症性皮膚疾患である、という疾患概念を確立しました。今回の発見により、PRP の 5 型の患者には、CARD14 を標的とした抗炎症療法が、有望な治療薬となり得ることが明らかになりました。

本研究成果は、科学雑誌「JAMA Dermatology」（2016 年 10 月 19 日付）に掲載されました。

これまで病因が不明であった毛孔性紅色秕糠疹 5 型について、CARD14 遺伝子変異によって引き起こされる自己炎症性皮膚疾患であることを発見

ポイント

- 様々な病型の毛孔性紅色秕糠疹の 22 例の患者のうち、5 型に分類される 3 例全てに CARD14 遺伝子の変異を同定しましたが、他の病型の 19 例には CARD14 遺伝子変異がありませんでした。
- 毛孔性紅色秕糠疹の患者のうち、5 型に分類される患者が CARD14 の遺伝子変異によって引き起こされる自己炎症性皮膚疾患であることが示唆されました。
- 詳細な臨床情報の解析の結果、遺伝子変異を持っていた毛孔性紅色秕糠疹 5 型の 3 例には、類似した特徴的な色素斑が多数みられました。

1. 背景

毛孔性紅色秕糠疹(pityriasis rubra pilaris: PRP)は毛孔性角栓、融合傾向のある毛孔周囲性紅斑、掌蹠の過角化および頭部秕糠疹を特徴とする炎症性角化症と定義される病気です。本症の発症機構はいまだ明らかではありません。小児期と 40~50 歳代に発症のピークがあり、若年型と成人型に分類されます。若年型では常染色体優性遺伝形式をとることがあり、近年、この家族性 PRP 家系において、CARD14 (caspase recruitment domain family member 14)遺伝子の変異が見られることが報告されました。家族性 PRP 患者は、生涯に渡って、皮疹、掻痒や掌蹠の亀裂による疼痛に悩まされますが、未だに有効な治療法は確立されていません。

CARD14 とは、NFκB と呼ばれる転写因子を活性化して、様々なケモカインを誘導し、炎症を引き起こす分子です。CARD14 遺伝子に変異がある患者では、表皮の角化細胞でこの NFκB の活性が亢進し、炎症が過剰に惹起されると考えられています(図 1)。しかしながら、PRP の患者のうち、どのくらいの頻度の患者が CARD14 遺伝子の変異を持つのか、またどのような臨床像の患者が CARD14 遺伝子変異と関連があるのかは、明らかにされていませんでした。

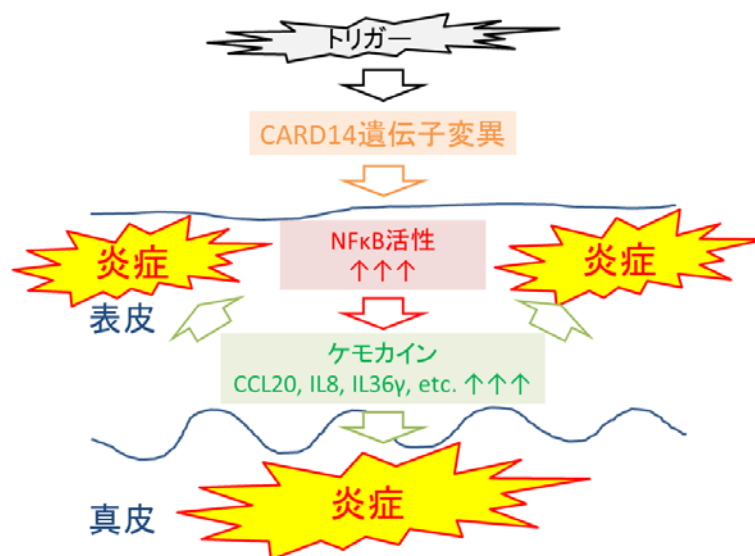


図 1

2. 研究成果

本研究グループは、様々なタイプの PRP 患者 22 例を全国から集積し、網羅的に CARD14 の遺伝子診断を行いました。全ての患者において、詳細な臨床的特徴を分析しました。その結果、5 型（幼小児期発症の非典型例）に分類される 3 例の患者のうち、3 例全てに CARD14 遺伝子の変異を同定しました。同定された全ての変異が、これまでに報告されている CARD14 の病原性ドメインの近傍にありました。また、同定された変異の病原性予測解析の結果から、それらが病因と機能的に関連していることが示唆されました。一方、他の病型では、2 例が稀な variant を持っていました。さらに、詳細な臨床情報の解析の結果、遺伝子変異を持っていた 5 型の 3 例には、類似した特徴的な色素斑が多数みられました。

3. 今後の展開

本研究により、PRP の患者のうち、5 型に分類される患者が CARD14 遺伝子の変異を持っていることが示唆されました。また PRP の 5 型は、CARD14 の遺伝子変異によって引き起こされる自己炎症性皮膚疾患である、という疾患概念を確立しました。今回の発見により、PRP の 5 型の患者には、CARD14 を標的とした抗炎症療法が、有望な治療薬となり得ることが明らかになりました。



図 2

4. 用語説明

・自己炎症性皮膚疾患：

自然免疫関連遺伝子の変異を原因とし、発熱、発疹、関節炎、消化器症状などを伴う、炎症を主病態とする疾患概念。近年、炎症性角化症の一部も、皮膚を炎症の主体とし、時として全身炎症を来す、自己炎症性皮膚疾患という新しい疾患概念として括られるようになってきた。

4. 発表雑誌

Takuya Takeichi, Kazumitsu Sugiura, Toshifumi Nomura, Taiko Sakamoto, Yasushi Ogawa, Naoki Oiso, Yuko Futei, Aki Fujisaki, Akiko Koizumi, Yumi Aoyama, Kimiko Nakajima, Yutaka Hatano, Kei Hayashi, Akemi Ishida-Yamamoto, Sakuhei Fujiwara, Shigetoshi Sano, Keiji Iwatsuki, Akira Kawada, Yasushi Suga, Hiroshi Shimizu, John A. McGrath, Masashi Akiyama. Pityriasis rubra pilaris type V as an auto inflammatory disease by *CARD14* mutations. *JAMA Dermatology*(2016 年 10 月 19 日の電子版に掲載)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2016/prp_20161020en.pdf