

次世代シーケンス技術を用いた先天性魚鱗癬様紅皮症の 包括的病態解明と、新規治療法への挑戦



名古屋大学医学部附属病院 助教 武市 拓也

〈研究の背景〉

先天性魚鱗癬様紅皮症とは、生まれた時から皮膚の皮がめくれて赤くなったり、皮膚がガサガサと分厚くなったりする病気です。この病気は、これまでに10種類の原因となる遺伝子が報告されており、常染色体劣性遺伝形式で病気が発生することが分かっています。患者さんによって程度の違いはありますが、皮膚の症状は生涯続きます。本研究では、この病気のさらなる病態の解明と、新規治療法へ繋がる発見をするために、原因が分かっていない患者さんの血液や唾液などから遺伝子を抽出して、次世代シーケンス技術と呼ばれる、網羅的に遺伝子異常を調べる方法を用いた研究を行いました。

〈研究の方法〉

先天性魚鱗癬様紅皮症の患者さんのうちで、現在までの方法で原因となる遺伝子変異が見つからない人の血液や唾液等から抽出したDNAを用いて、全エクソーム解析という方法で、原因遺伝子の変異があるかどうかを、網羅的に調べました。また、全エクソーム解析で原因が見つかった患者さんの皮膚組織の解析をして、その病態の解明を行いました。

〈結 果〉

患者さんは、72歳の女性です。生まれてまもなくより、魚鱗癬の症状が見られました。レチノイドの内服治療が試みられましたが、効果に乏しく、皮膚症状は悪化していました。患者さんの血液中のDNAを用いて、全エクソーム解析を行った結果、SDR9C7遺伝子の変異を見つけました。

次に、患者さんの皮膚組織を、抗SDR9C7抗体で免疫染色をしたところ、健常の人に比べて、SDR9C7蛋白の染色が弱くなっていました。また、皮膚組織の電子顕微鏡での観察では、角層が密になっており、角層細胞の間の脂質の減少がみられました。さらに、層板顆粒の細胞膜への癒合は正常でしたが、層板顆粒内の層状構造物は明らかに減少していました（右図）。

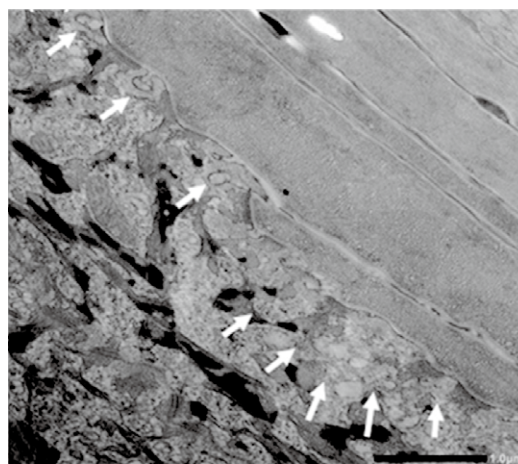
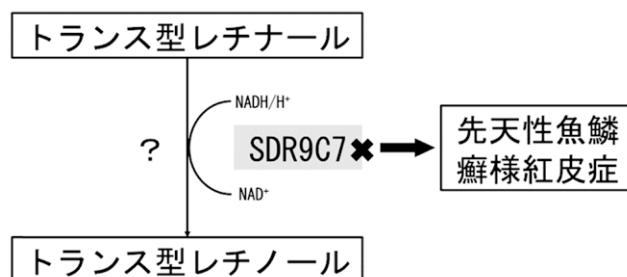


図 電子顕微鏡を使用した、病変部の観察
層板顆粒（矢印）内の層状構造物が減少している。

〈考 察〉

今回の研究で、私たちはSDR9C7遺伝子の変異を持つ患者さんを報告いたしました。SDR9C7遺伝子が先天性魚鱗癬様紅皮症の原因遺伝子であることは、2016年にレバノン人の患者さんで初めて報告されたばかりで、私たちの研究は、世界でも二番目の、SDR9C7遺伝子による先天性魚鱗癬様紅皮症の報告になりました。私たちの報告により、他の日本人の魚鱗癬の患者さんの中にも、この遺伝子の異常で病気になっている患者さんがいることが示唆されました。

SDR9C7という蛋白質については、2009年に、ビタミンAの代謝に関与している（右図）、という報告がありますが、まだ十分に研究がなされておらず、SDR9C7が私たちの体の中でどのような役割をしているかは、ほとんど何も解明されておられません。今回の発見を元にして、SDR9C7の機能について、さらに研究を深めていきたいと考えております。



〈成果論文〉

1. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms.

Takeichi T, Akiyama M. *J Dermatol*. 2016 Mar ; 43 (3) : 242-51. Review.

2. Large intragenic KRT1 deletion underlying atypical autosomal dominant keratinopathic ichthyosis.

Takeichi T, et al. *J Invest Dermatol*. 2016 Oct ; 136 (10) : 2095-8.

3. Congenital ichthyosis and recurrent eczema associated with a novel ALOXE3 mutation.

Takeichi T, et al. *Acta Derm Venereol*. 2017 Apr 6 ; 97 (4) : 532-533.

4. Deficient stratum corneum intercellular lipid in a Japanese patient with lamellar ichthyosis by a homozygous deletion mutation in SDR9C7.

Takeichi T, et al. *Br J Dermatol*. 2017 Jan 23. doi: 10.1111/bjd.15315.

〈謝 辞〉

本研究の遂行にあたり、多大なご支援をいただきました、公益財団法人難病医学研究財団と、事務局および関係者の方々、そしてご寄付をくださった多くの皆様に、心より感謝申し上げます。