次世代シークエンサーを用いた常染色体劣性先天性魚鱗癬の 新規病因遺伝子の検索と包括的病態解明および新規治療法 の研究



名古屋大学医学部附属病院 助教 棚橋 華奈

〈研究の背景〉

常染色体劣性先天性魚鱗癬は常染色体劣性遺伝形式で発生する病気で、幼小児期から全身の皮膚の バリア機能が障害され、著明に乾燥して厚く硬くなります。

この病気には、道化師様魚鱗癬、葉状魚鱗癬、先天性魚鱗癬様紅皮症という三つのタイプの病型が含まれますが、最も症状の重い道化師様魚鱗癬というタイプは、全身の皮膚が非常に厚く硬くなり新生児から集中治療が必要となることも稀ではありません。常染色体劣性先天性魚鱗癬にはこれまでに12種類の原因となる遺伝子が報告されており、病因となる遺伝子変異の種類もたくさんあります。さらに、従来の遺伝子解析の方法では原因遺伝子の特定ができていない患者さんも大勢いらっしゃいます。本研究ではそのような原因遺伝子が明確にわ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、次世代シークエンス技術と呼ばれる網羅的に遺伝子変異を調べる方法を用いた研究を行いました。本研究は、患者さんの原因遺伝子を明らかにすることで本疾患の病態をより明らかにして、まだ根治療法のないこの病気の治療法の開発に向けて進めていくことを目的としています。

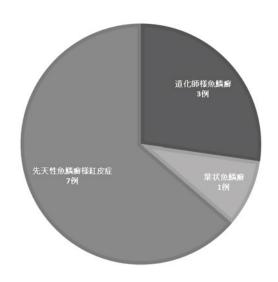
〈研究の方法〉

常染色体劣性先天性魚鱗癬と診断された患者さんの中で、従来のサンガーシークエンス法という方法で原因となる遺伝子変異が確定できていない方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、人の持つ2万個ほどの蛋白の遺伝子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毛髪から抽出したRNAの解析をして、健常な方の皮膚と比較して遺伝子の発現に変化がないかどうかも調べました。

〈結 果〉

今回、新しい病気の原因である遺伝子は残念ながら見つかりませんでした。しかし、11名の方について、これまで従来のサンガーシークエンス法では遺伝子変異の場所の特定をするのが大変であった ABCA12という遺伝子について、本研究の全エクソーム解析により、遺伝子変異を突き止めることができました。11名のうち、道化師様魚鱗癬の方は3名、葉状魚鱗癬の方は1名、先天性魚鱗癬様紅皮症の方は7名でした(図)。また、その中で毛髪をいただくことのできた方については、毛髪から抽出したRNAを用いた解析をしたところ、皮膚の細胞の成長や増殖、分化に関わる遺伝子、その他の皮膚バリア機能に関わる遺伝子、皮膚の炎症に関わる遺伝子など様々な遺伝子の発現が、健常な人と比較して、強かったり、逆に弱くなったりしているものがあることがわかりました。

図 本研究の全エクソーム解析によりABCA12変異が明らかとなった11例の内訳



〈考 察〉

今回の研究で、これまで原因遺伝子変異がはっきりとわからなかった患者さんの中で、11名の方に ABCA12遺伝子が原因であるとの結果を出すことができました。本研究では、さらに、毛髪から抽出したRNAを解析することで、ABCA12遺伝子に変異のある方はそうでない方と比べて、発現が異なる遺伝子がありましたが、調べることのできた患者さんの数が限られていますので、現在、常染色体劣性先天性魚鱗癬のモデルマウスを用いて、改めて解析しています。様々な遺伝子がどのように関与して、病気の症状を起こしているのか、あるいは、悪化させているのかを詳しく調べています。特に、炎症に関連する遺伝子の関与をより詳しく調べて、炎症をコントロールすることで治療に結び付けられないかどうかを今後詳しく調べていく予定です。

ABCA12遺伝子は、前述の、最重症型である道化師様魚鱗癬の原因ともなる遺伝子です。本遺伝子が原因となる患者さんの症状や経過、皮膚に起こっていることを詳しく調べることで、最も重篤な道化師様魚鱗癬の治療法開発に貢献できることを期待しています。

〈謝 辞〉

本研究の遂行にあたり、研究に協力して頂いた患者さんとそのご家族の皆様、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の皆様、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。