

Klippel-Trenaunay症候群におけるPI3K経路の遺伝子変異解析



北海道大学病院形成外科・助教 石川 耕資

背景と目的

Klippel-Trenaunay症候群は、皮膚のポットワイン母斑（毛細血管奇形）、静脈瘤（静脈奇形）、患肢の骨軟部組織肥大の3徴をもつ疾患として報告されました。毛細血管奇形、動静脈瘻、患肢の過成長を伴うParkes Weber症候群と混同されることが多いですが、自然経過や治療法が異なることから明確な鑑別診断が求められます。しかし、幼小児期におけるKlippel-Trenaunay症候群とParkes Weber症候群の区別は困難な場合が多く、両者を包含したクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群（指定難病281）という病名が慣用的に用いられています。いずれも過成長を伴う混合型脈管奇形ですが、原因遺伝子の違いが明らかになってきています。

近年、細胞増殖やエネルギー代謝に重要なPhosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) /AKT/mTOR経路（図）の上流に位置する酵素PI3K α をコードするPIK3CA遺伝子の体細胞性活性化突然変異により、一連の疾患が生じることがわかり、それらはPIK3CA関連過成長スペクトラム（PIK3CA-related overgrowth spectrum：PROS）と呼ばれ、Klippel-Trenaunay症候群もPROSの一疾患として捉えられるようになりました¹⁾。2018年PROSに対するPI3K α 阻害薬の有効性がフランスから報告²⁾されましたが、遺伝子変異の人種間における違いは明らかになっていません。そこで、日本人のKlippel-Trenaunay症候群における遺伝子変異を明らかにし、新たな薬物療法の適応を明らかにするべく本研究を行いました。

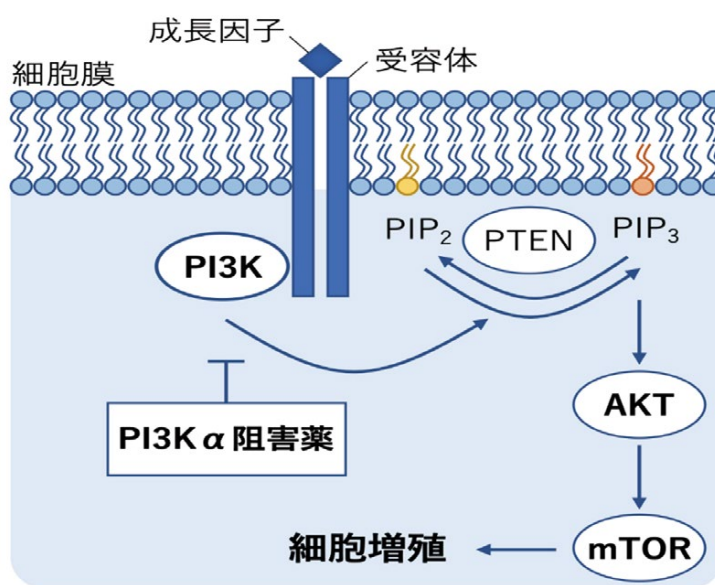


図. PI3K/AKT/mTOR 細胞内シグナル伝達経路

方法と結果

2011年～2020年にクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の病名登録がなされ、その手術を受けたISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) 分類2018の診断基準による下肢Klippel-Trenaunay症候群のうち、研究に対して文書による同意を得られた14症例を対象としました。過去の手術により得られたホルマリン固定パラフィン包埋組織標本よりDNAを抽出し、*PIK3CA* 全エクソンを対象にデザインしたカスタムパネルを用いて次世代シーケンスによる遺伝子変異解析を行いました。結果、対象となった14例のうち、12例で*PIK3CA* 遺伝子変異を認めました(論文投稿準備中)。

考察・今後の展望

欧米からの既報^{3, 4)}と同様に、日本人のKlippel-Trenaunay症候群を対象とした本研究でも、86%の症例で*PIK3CA* 遺伝子変異を確認できました。現在、遺伝型と表現型の関係性の解析を進め、表現型から遺伝型を推測できないか検討しています。

2022年4月5日、米国食品医薬品局 (FDA) によりPI3Ka阻害薬であるAlpelisibが2歳以上のPROSに対して承認されました。本研究成果により、日本人のKlippel-Trenaunay症候群においてもPI3Ka阻害薬が有効である可能性が示され、我が国においてもPROSがPI3Ka阻害薬による薬物療法の適応疾患として承認されることが期待できます。

謝 辞

本研究は公益財団法人難病医学研究財団の令和2年度医学研究奨励助成事業により実施することができました。本助成事業にご支援賜りました皆様に深く感謝申し上げます。今回の研究内容をさらに発展させ、新規治療の発展に貢献できればと考えております。

参考文献

- 1) Vahidnezhad H, et al: Exp Dermatol 25: 17-9, 2016
- 2) Venot Q, et al: Nature 558: 540-6, 2018
- 3) Luks VL, et al: J Pediatr 166: 1048-54 e1-5, 2015
- 4) Brouillard P, et al: Orphanet J Rare Dis 16: 267, 2021