

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	武市 拓也
研究機関名	名古屋大学
所属部署名	大学院医学系研究科
役職名	講師
研究課題名	完全な炎症制御による先天性魚鱗癬の克服
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

集積した先天性魚鱗癬症例のゲノミクス解析の結果、本邦で初めてとなる *AP1B1* 遺伝子の病的バリエーションによる MEDNIK (mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis and keratoderma)-like 症候群を報告した。本成果により、日本における未診断の魚鱗癬症候群患者の中にも、*AP1B1* 遺伝子の異常に起因する MEDNIK-like 症候群の患者が存在することが示唆された。

また、2 例の self-healing collodion baby 患児に行ったゲノミクス解析の結果、*CYP4F22* 遺伝子の病的バリエーションを複合ヘテロ接合体で同定した。Self-healing collodion baby とは、コロジオン児として出生するが生後数週間～1 歳までに皮膚の炎症が消退し、ほぼ正常皮膚となる先天性魚鱗癬の稀な病型で、症例が自然治癒を起こすかどうかは患児の原因遺伝子により傾向がある。患児の角層を使ったリピドミクス解析で、健常児と比較して、アシルセラミドや ω 位が水酸化された脂肪酸を含むセラミド、そして結合型セラミドの低下を示した。培養細胞を用いた酵素活性測定では、患児の有する *CYP4F22* の酵素活性の低下を確認した。生後すぐに採取した患児の皮膚組織を用いた免疫組織化学では、インターロイキン-17C/36 γ と TNF- α の発現亢進が見られ、自然治癒する前の皮膚では確かに炎症が存在していた。ゲノミクス解析とリピドミクス解析を組み合わせることで、self-healing collodion baby の正確な診断を迅速に行うことができた。

さらに、魚鱗癬症候群の一型である Conradi-Hünemann-Happle 症候群の症例に、インターロイキン-4/13 経路を阻害するデュピルマブが奏功し、魚鱗癬による皮膚症状を改善できたことを報告した。インターロイキン-4/13 は 2 型炎症におけるキーとなるサイトカインである。世界に先駆けて行った本報告は、Conradi-Hünemann-Happle 症候群の皮膚バリア機能障害が皮膚の 2 型炎症と密接に結びついており、その炎症経路を制御することによって先天性魚鱗癬患者の疾患コントロールが可能であることを示す成果である。

他にも、表在性表皮融解性魚鱗癬の遺伝型／表現型相関、魚鱗癬症候群の一型であるシェーグレン・ラルソン症候群の角層脂質分析の結果を報告した。