

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860925

研究課題名(和文) 家族性慢性膿皮症の発症機序の解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism underlying familial hidradenitis suppurativa and development of novel therapeutic strategies

研究代表者

乃村 俊史 (Nomura, Toshifumi)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：50399911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性膿皮症は、頭頸部、腋窩、臀部、外陰部などに、慢性再発性に細菌感染による炎症性病変を繰り返す難治性疾患である。長らくその病因は不明であったが、最近、家族性慢性膿皮症が「セクレターゼ遺伝子の変異により発症することが明らかにされた。しかし、変異を持たない症例の報告も少なくなく、本症の病態の全容は未だに解明されていない。本研究では、NCSTN遺伝子に新規変異を同定し、さらに喫煙が本症の発症に重要な役割を果たしている可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory skin disease characterized by repeated bacterial infections on the scalp, axillae, buttocks and groins. Recently, loss-of-function mutations in the genes encoding gamma-secretase have been identified as a cause of the disease. However, most of the patients do not carry any pathogenic mutations in the genes. In this study, we identified a novel nonsense mutation in the NCSTN gene in a family with hidradenitis suppurativa. Moreover, we showed that smoking could predispose to the disease.

研究分野：皮膚科学

キーワード：慢性膿皮症 ガンマセクレターゼ

1. 研究開始当初の背景

慢性膿皮症は、頭頸部、腋窩、臀部、外陰部などに、慢性再発性に細菌感染による炎症性病変を繰り返す難治性疾患である (図1)。

図1: 家族性慢性膿皮症の臨床像



本症のほとんどは孤発性に発症するが、一部の症例では常染色体優性遺伝し、家族性に発症する (家族性慢性膿皮症)。本症は、患部に癬痕と瘻孔の形成を繰り返す患者に整容面での多大な苦痛を与え、また、癬痕上に有棘細胞癌を発症することが多く生命予後にも大きな影響を与えるため、病因の解明が強く希求されていたが、その病因はこれまで不明であった。しかしながら、2010年10月、家族性慢性膿皮症の中国人家系の遺伝子解析により、同症がγセクレターゼ遺伝子の変異により発症することが明らかにされた (Wang B, et al, Science 330: 1065, 2010)。その後、研究代表者のグループは他のグループに先駆けて、家族性慢性膿皮症の中国人家系の遺伝子解析を行い、γセクレターゼ遺伝子に新規変異を同定することに成功した (Nomura Y, et al. Br J Dermatol, 2013)。しかし我々のデータでは、興味深いことにγセクレターゼ遺伝子に変異を持たない症例も少なくなく、本症の病態の全容は未だに解明されていない。

2. 研究の目的

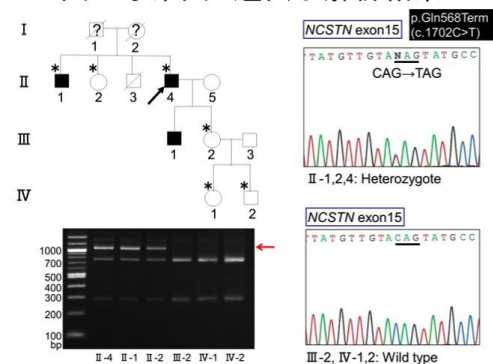
そこで、本研究では、本症発症におけるγセクレターゼ遺伝子の関与をさらに解明し、そ

の他の発症因子の解明も目指すことにした。

3. 研究の方法

(1) 家族性慢性膿皮症の新規家系の同定、サンプル収集ならびにγセクレターゼ遺伝子解析・・・典型的な慢性膿皮症の症状を呈する62歳男性の末梢血からDNAを抽出した。患者の兄、息子も同様の症状があり、家族性慢性膿皮症と考えられたため、この家系から罹患者2名、非罹患者4名の合計6名からDNAを抽出した (図2)。

図2: 家系図と遺伝子解析結果



DNA抽出は、血液または唾液から行い、それぞれQIAamp DNA Blood Maxi KitとOragene DNA Self-Collection Kitを用いた。γセクレターゼをコードする6個の遺伝子 (*Presenilin-1 (PSEN1)*, *Presenilin-2 (PSEN2)*, *Presenilin enhancer-2 (PSENEN)*, *Nicastrin (NCSTN)*, *Anterior pharynx defective 1a (APH1A)* and *Anterior pharynx defective 1b (APH1B)*) の変異解析を行い、全エクソンならびにエクソンイントロン境界部の塩基配列を決定した。制限酵素切断 (*BsrGI*) により、同定した変異の存在をさらに確認した。

(2) Co-segregation analysis・・・変異の有無と臨床症状の有無の相関について家系内で検討した。

4. 研究成果

(1) *NCSTN* に新規のナンセンス変異 c.1702C>T (p.Gln568Term (p.Q568X)) を同定

した(図2)。患者はヘテロ接合性にこの変異を有していた。この変異は早期終止コドンをもたらす変異であること、dbSNPに存在しないこと、また、正常コントロール50例には1例も認めなかったことから、病原性があると判断した。さらに制限酵素切断(*BsrGI*)によりこの変異の存在を確認した(図2)。なお、その他の5つの遺伝子(*PSEN1*, *PSEN2*, *PSENE1*, *APH1A* and *APH1B*)には変異を認めなかった。以上から、本家系の病因が、*NCSTN*のナンセンス変異であると結論づけた。

(2) Co-segregation analysis・・・家系内でのこの変異の保有状況を解析した。興味深いことに、患者の兄(罹患者)と姉(非罹患者)に同様の変異を認めた。その他の非罹患者には変異を認めなかった。本変異は病原性がある変異と考えられるが、患者の姉には明らかな皮疹を認めておらず、本症の発症には遺伝子変異のほかに環境因子が関与している可能性が示唆された。解析した2名の罹患者は喫煙者であるのに対し、非罹患者の姉は非喫煙者であり、喫煙等が発症因子の1つであることが予想された。これまで、 γ セクレターゼ遺伝子に変異を持ちながら、高齢者になっても慢性膿皮症を発症していない個体は報告されておらず、遺伝要因と環境要因の両面から本症の病態を検討していく必要があると考えた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計22件)

1. Suzuki S, Nomura T, Mizuno O, Fujita Y, Shimizu H. Identification of previously unknown *SERPINB7* splice variants in patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis reveals the importance of the CD-loop of *SERPINB7*. Br J Dermatol, in press, 査読有
2. Miyauchi T, Fujita Y, Takashima S, Morita Y, Suzuki S, Mizuno O, Saito N, Nomura T, Shimizu H. Pruritic papules following lumbar corset use: a quiz. Acta Derm Venereol, in press. 査読有
3. Nomura T, Moriuchi R, Takeda M, Suzuki S, Kikuchi K, Ito T, Shimizu H, Shimizu S. Low-dose etretinate shows promise in management of punctate palmoplantar keratoderma type1: case report and review of the literature. J Dermatol, in press. 査読有
4. Mizuno O, Nomura T, Ohguchi Y, Suzuki S, Nomura Y, Hamade Y, Hoshina D, Sandilands A, Akiyama M, McLean WH, Abe R, Shimizu H. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin underlie a Japanese family with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. J Eur Acad Dermatol Venereol 29: 805-808, 2015. 査読有
5. Takashima S, Fujita Y, Miyauchi T, Nomura T, Nishie W, Shimizu H. Dermoscopic observation in adenoma of the nipple. J Dermatol 42: 341-342, 2015. 査読有
6. 乃村俊史: アトピー性皮膚炎のバリア異常とフィラグリン遺伝子. Mebio, 32: 10-15, 2015. 査読無
7. Nomura T, Yoneta A, Pohler E, Suzuki S, Osawa R, Mizuno O, Ohguchi Y, Nomura Y, Yamashita T, McLean WHI, Shimizu H. Punctate palmoplantar keratoderma type 1: a novel AAGAB mutation and efficacy of etretinate. Acta Derm Venereol 95: 110-111, 2015. 査読有
8. Horie K, Izumi K, Nishie W, Nomura T, Nomura Y, Arita K, Shimizu H. Deep

- venous thrombosis in patients with Behcet's disease. *J Dermatol* 42: 101-102, 2015. 査読有
9. Yoshida K, Kubo A, Yokouchi M, Ishii K, Kawasaki H, Nomura T, Shimizu H, Kouyama K, Ebihara T, Nagao K, Amagai M. Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 134: 856-864, 2014. 査読有
10. Saito N, Qiao H, Yanagi T, Shinkuma S, Suto A, Fujita Y, Suzuki S, Nomura T, Nakamura H, Nagao K, Obuse C, Shimizu H, Abe R. An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med* 6: 245ra95, 2014. 査読有
11. Mizuno O, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Ohguchi Y, Fujita Y, Nishie W, Sugiura K, Akiyama M, Shimizu H. Highly prevalent *SERPINB7* founder mutation causes pseudodominant inheritance pattern in Nagashima-type palmoplantar keratosis. *Br J Dermatol* 171: 847-853, 2014. 査読有
12. Ohguchi Y, Nomura T, Suzuki S, Mizuno O, Nomura Y, Nemoto-Hasebe I, Okamoto H, Sandilands A, Akiyama M, McLean WH, Shimizu H. A new filaggrin gene mutation in a Korean patient with ichthyosis vulgaris. *Eur J Dermatol* 24: 491-493, 2014. 査読有
13. Tsujiwaki M, Abe R, Ohguchi Y, Hoshina D, Murata J, Fujita Y, Nomura T, Ambo M, Shimizu H. Recurrent Course and CD30 Expression of Atypical T lymphocytes Distinguish Lymphomatoid Papulosis From Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic CD8+ Cytotoxic T-cell Lymphoma. *Acta Derm Venereol* 94: 613-614, 2014. 査読有
14. 乃村俊史: バリアとアトピー性皮膚炎. 別冊 *BIO Clinica*, 3: 28-33, 2014. 査読無
15. Ito T, Nomura T, Fujita Y, Abe R, Shimizu H. Tubular apocrine adenoma clinically and dermoscopically mimicking basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 71: e45-46, 2014. 査読有
16. Nomura Y, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Mizuno O, Ohguchi Y, Abe R, Murata Y, Shimizu H. A novel NCSTN mutation alone may be insufficient for the development of familial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci* 74: 180-182, 2014. 査読有
17. Kono M, Nomura T, Ohguchi Y, Mizuno O, Suzuki S, Tsujiuchi H, Hamajima M, McLean WHI, Shimizu H, Akiyama M. Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy* 69: 537-540, 2014. 査読有
18. Horie K, Abe R, Homma E, Murata J, Nomura T, Shimizu H. Solitary tumor on the neck. A Quiz. *Acta Derm Venereol* 94: 619-622, 2014. 査読有
19. Muramatsu K, Nomura T, Ito T, Hamade Y, Hirata Y, Fujita Y, Abe R, Shimizu H. Repeated skin sampling and prolonged incubation period identified cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection on the face in an immunocompetent man. *Br J Dermatol* 170: 471-473, 2014. 査読有
20. Ito T, Fujita Y, Nomura T, Abe R, Shimizu H. Dermoscopy of

- pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastosis. *J Am Acad Dermatol* 69: e202-203, 2013. 査読有
21. Sassa T, Ohno Y, Suzuki S, Nomura T, Nishioka C, Kashiwagi T, Hirayama T, Akiyama M, Taguchi R, Shimizu H, Itohara S, Kihara A. Impaired epidermal permeability barrier in mice lacking the *Elovl1* gene responsible for very long-chain fatty acid production. *Mol Cell Biol* 33: 2787-2796, 2013. 査読有
 22. McElroy SP, Nomura T, Torrie LS, Warbrick E, Gartner U, Wood G, McLean WH. A lack of premature termination codon read through efficacy of PTC124 (Ataluren) in a diverse array of reporter assays. *PLoS Biol* 11: e1001593, 2013. 査読有

[学会発表] (計 6 件)

1. Nomura T: Discovery of the genetic cause of Nagashima-type palmoplantar keratosis and punctate palmoplantar keratoderma. The 25th Annual Meeting of the Korean Society for Investigative Dermatology, Yonsei University (Seoul, South Korea), 2015. 3. 27
2. 乃村俊史: フィラグリンとアトピー性皮膚炎. 第 78 回日本皮膚科学会東部支部学術大会, ホテル青森 (青森市), 2014. 10. 5
3. 乃村俊史, 荒木敦子, 竹田真依, 鈴木翔多朗, 宮下ちひろ, 池野多美子, 佐々木成子, 秋山真志, 岸 玲子, 清水 宏: 北海道スタディ出生コホートをを用いたアレルギー疾患とフィラグリン遺伝子変異の関連解析. 第 29 回角化症研究会. 東京商工会議所 (東京), 2014. 8. 2
4. 乃村俊史: フィラグリン変異とアトピー疾患. 第 113 回日本皮膚科学会総会, 国立京都国際会館 (京都市), 2014. 5. 31
5. 乃村俊史: ここまでわかったアトピー性皮膚炎. 2014 年アレルギー週間記念講演会, 帯広厚生病院 (帯広市), 2014. 5. 17
6. 乃村俊史, 米田明弘, 木花いづみ, 末廣晃宏, 秋山真志, W.H. Irwin McLean, 清水 宏: AAGAB 遺伝子変異を認めた点状掌蹠角化症の 3 家系. 第 28 回角化症研究会. 東京商工会議所 (東京), 2013. 7. 27

[図書] (計 1 件)

1. 乃村俊史, 文光堂, 遺伝子検査. 定番皮膚科外来検査のすべて, 2015, 165-167.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

乃村 俊史 (NOMURA TOSHIFUMI)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号: 50399911

(2) 研究分担者

なし