

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17802

研究課題名(和文) 弾性線維性仮性黄色腫患者における重症度および予後因子の研究

研究課題名(英文) Study of severity and prognostic factors in patients with pseudoxanthoma elasticum

研究代表者

岩永 聡 (IWANAGA, Akira)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教

研究者番号：00621947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：日本人弾性線維性仮性黄色腫患者50名と、健常人20名の血液を用いて、石灰化の阻害作用をもつ4つのタンパク質の血液中の濃度を測定した。その結果、3つのタンパク質について患者血液中の濃度が低下していた。また、それら3つのタンパク質と、遺伝子変異および重症度について、統計学的に解析したが、関係性はみられなかった。本研究では、重症度を予測する因子を明らかにすることはできなかったが、この結果から、弾性線維性仮性黄色腫の重症度を決める原因が一つではなく、複数あるのではないかと可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

弾性線維性仮性黄色腫患者において、血液中のタンパク質の濃度を測定した結果、複数のタンパク質の血液中の濃度が低下していた。これらのタンパク質は石灰化を防ぐはたらきをしており、それらが低下したことで血管の石灰化をきたし、重症となってしまうのではないかと考えた。今後、これらのタンパク質がなぜ低下するのかを明らかにすることができれば、重症となる患者を予想でき、治療の開発に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We measured the blood concentrations of four proteins which prevented calcification in 50 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum and 20 normal controls. As a result, the blood concentrations of the three proteins in patients were reduced. In addition, statistical analysis was performed on these three proteins and gene mutations and severity, but no relationship was found. In this study, we can't clarify the factors to predict severity. But, from this result, we found that there were maybe multiple factors to determine the severity of pseudoxanthoma elasticum.

研究分野：皮膚科学

キーワード：Pseudoxanthoma elasticum

## 1. 研究開始当初の背景

弾性線維性仮性黄色腫 (PXE) は、弾性線維に変性、石灰化をきたす常染色体劣性の遺伝性疾患である。典型的な皮膚症状として頸部や腋窩部、肘窩部、臍部、鼠径部などに黄白色調の丘疹や皮膚弛緩をきたす。皮膚真皮浅層の弾性線維の変性や石灰化を特徴とし、皮膚だけではなく、眼や心血管、消化管など弾性線維に富む組織が障害される。臨床的には、網膜下出血による血管新生の結果、失明に至ることがあり、動脈中膜内への石灰化により虚血性心疾患をきたし、間歇性跛行や狭心症、心筋梗塞、脳梗塞のリスクが高くなることが問題となる。

2000年に16番染色体に位置する *ABCC6* 遺伝子が責任遺伝子であることが明らかとなり、この *ABCC6* 遺伝子は、MRP6 という膜輸送タンパクをコードすることがわかっている。さらに、近年の研究により、肝臓の MRP6 が ATP 介在性に血中のピロリン酸濃度を維持していることが明らかとなってきた。ピロリン酸は異所性石灰化の主要な制御因子であり、PXE 患者では血中のピロリン酸濃度が低下していることが知られている。また、PXE 患者では、強力な抗石灰化因子である fetuin-A の血中濃度も低下しているとの報告もあるが、これらの抗石灰化因子の血中濃度低下と PXE の重症度との間に相関性がみられるとする報告はなく、PXE の重症度を規定する因子は未だ不明である。代表者の所属する研究室では、derm-score という皮膚病変の分布をスコアリングする独自のシステムを考案し、derm-score と心血管疾患に関連があることを明らかにした。また、日本人 PXE 患者において日本人特有の遺伝子変異が存在することを報告し、遺伝子型と心血管疾患に関連性がある可能性を見出している。

## 2. 研究の目的

代表者の所属する研究室では、2010年より PXE の遺伝子解析を立ち上げ、これまで170人を超える遺伝子検査を行い、疫学調査の結果から診断基準、重症度分類を作成し、診療ガイドラインの作成を行ってきた。しかしながら、今現在なお、PXE 患者の治療法は確立されていない。モデルマウスにおける第一世代ビスフォスフォネートであるエチドロネートの経口投与や高マグネシウム食による異所性石灰化を抑制する試みが行われているが、吸収効率が悪く高用量となってしまうこと、安全性の問題から治療法として実現化されていない。

代表者は、これまでの疫学調査の結果、遺伝子解析の成果を生かし、『PXE 治療に際して重症度あるいは予後規定因子の解明を行うことでハイリスク患者を特定し、さらに新たな治療を開発することで早期の治療介入を行いたい』と考えている。そこで、代表者は抗石灰化因子として知られている fetuin-A、matrix gla protein、osteocalcin、ankylosis protein に着目した。これらの血中濃度を測定し、臨床的な重症度や遺伝子型との相関性を調べることで、重症度規定因子や予後予測因子となり得ないかを確認することを目的としている。重症度規定因子や予後予測因子を明らかにすることで、新たな検査法や治療法の開発も目指している。

## 3. 研究の方法

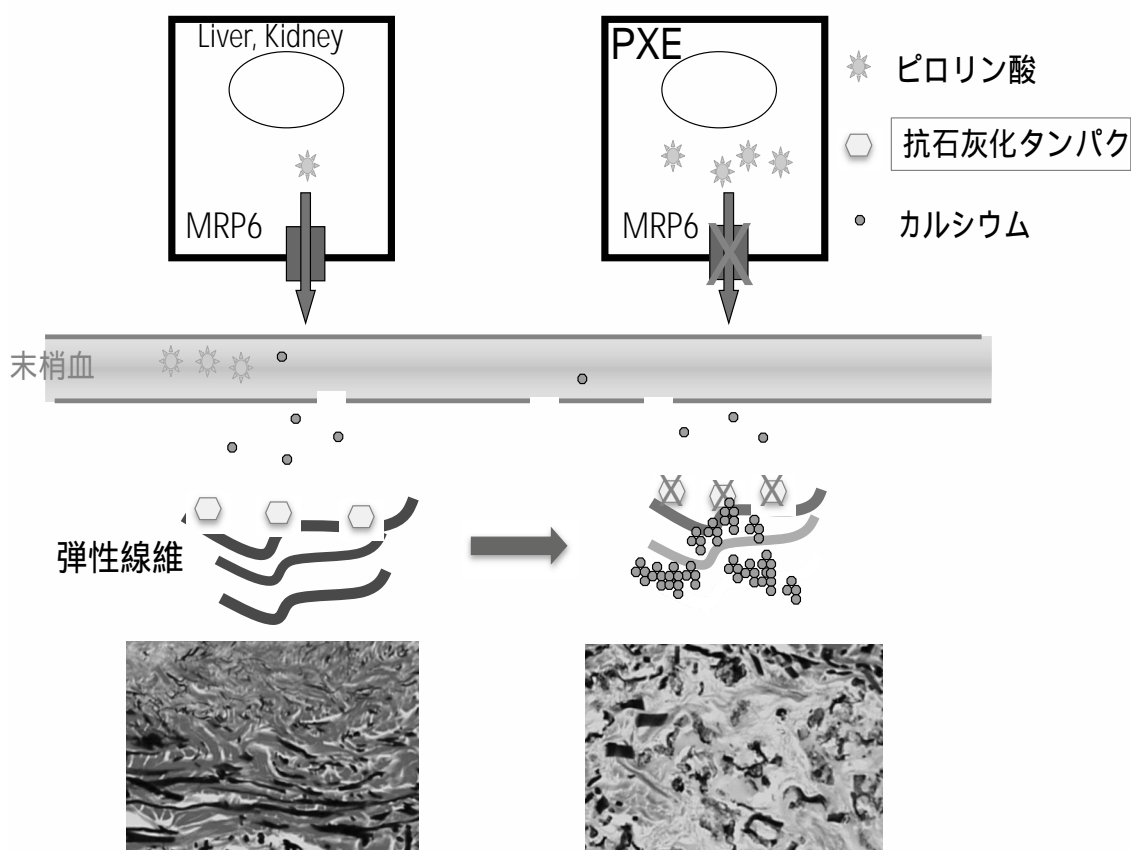
本研究では、PXE で弾性線維に石灰化が起こるメカニズムとして、図1のような仮説を立て、PXE 患者における重症度を規定する因子の解明を目標とした。すなわち、健常人では、組織の弾性線維の石灰化をピロリン酸や何らかの抗石灰化タンパクが阻害しているが、PXE 患者では、こ

のピロリン酸の血中濃度が低下するだけでなく、何らかの抗石灰化タンパクの血中濃度が低下することで、組織中の弾性線維に石灰化が生じるのではないかという仮説である。

代表者はこれまで nonsense 変異を homozygous に有する PXE 症例と missense 変異を homozygous に有する症例との臨床重症度を比較し、遺伝子型と重症度に相関性が無いことを報告しており、PXE 患者の臨床重症度を規定する他の因子が存在する可能性を考えている。

これらの候補として抗石灰化作用を有するタンパクとして知られている、fetuin-A、matrix gla protein、osteocalcin、ankylosis protein に着目し、これらのタンパクと臨床重症度や *ABCC6* 遺伝子の遺伝子型との相関性について、国際的に使用されている Phenodex score と本邦独自の derm-score および重症度分類を用いて統計学的に解析した。

図1 MRP6の変異と弾性線維変性・Ca沈着の因果関係仮説



#### 4. 研究成果

日本人PXE患者50名および健常コントロールとして20名の血漿を用いて、抗石灰化作用を有するタンパクである、fetuin-A、matrix gla protein、osteocalcin、ankylosis proteinの4つのタンパクの測定を行った。fetuin-A、matrix gla protein、osteocalcinについては、健常人と比較してPXE患者では有意に血中濃度の低下を認めたが、ankylosis proteinについては有意差はみられなかった。また、Phenodex scoreや本邦の重症度分類、derm-scoreを用いて統計学的な解析を行ったが、相関性は認めなかった。本研究では、PXEの重症度を規定する因子や予後予測因子を明らかにすることはできなかった。これは、PXEの重症度を規定する因子が単一ではなく、複数の因子より決定されることを示唆しているものと考えられる。そこで、今後はPXEの病態を明らかにすべく、*ABCC6*遺伝子を介したシグナル伝達ネットワークモデルの構築を試みる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 岩永聡, 小池雄太, 室田浩之	4. 巻 107
2. 論文標題 皮疹(皮膚所見)からの診断と治療へのアプローチ<部位別> 頸部 首の白いぶつぶつ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 診断と治療【内科医のための皮膚疾患アトラス-日常診療における部位別皮疹の診かた-】	6. 最初と最後の頁 136-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩永聡, 小池雄太	4. 巻 148
2. 論文標題 弾性線維性仮性黄色腫[指定難病166].	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌【指定難病ペディア2019】	6. 最初と最後の頁 S146-S147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩永聡, 室田浩之	4. 巻 20
2. 論文標題 遺伝子診断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Visual Dermatology	6. 最初と最後の頁 410-413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中島 真帆, 石川 博士, 三浦 史郎, 伊東 正博, 岩永 聡, 室田 浩之	4. 巻 83
2. 論文標題 弾性線維性仮性黄色腫に合併した蛇行性穿孔性弾力線維症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 西日本皮膚科	6. 最初と最後の頁 93~94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2336/nishinohonhi fu.83.93	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Yuki, Iwanaga Akira, Koike Yuta, Sato Tomohito, Murota Hiroyuki, Takeuchi Masaru, Satoh Takahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 A possible case of pseudoxanthoma elasticum (PXE) with histopathological features of PXE like papillary dermal elastolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15859	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石橋智、佐々木駿、荻原麻里、平野彩、岩永聰、室田浩之、永田茂樹	4. 巻 63
2. 論文標題 遺伝子検索でヘテロ接合型変異が確認された弾性線維性仮性黄色腫の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 皮膚科の臨床	6. 最初と最後の頁 656-660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岩永聰
2. 発表標題 【シンポジウム 結合組織の遺伝性疾患】日本人弾性線維性仮性黄色腫患者における遺伝子解析
3. 学会等名 第52回日本結合組織学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uemura M, Nozaki H, Sakai N, Ando S, Kanazawa M, Kondo H, Iwanaga A, Murota H, Ikeuchi T, Mizuta I, Mizuno T, Onodera O
2. 発表標題 Frequencies of genetic cerebral small vessel disease in adult-onset leukoencephalopathy
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高橋健造、佐伯秀久（分担執筆：岩永聡）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 340
3. 書名 皮膚疾患最新の治療2021-2022（分担：弾性線維性仮性黄色腫）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

長崎大学皮膚科で弾性線維性仮性黄色腫（PXE）の遺伝子変異解析を担当し、全国からの遺伝子検査に対応している。 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班（研究代表者：秋山真志）に研究分担者の室田浩之とともに参加して弾性線維性仮性黄色腫の研究を担当し、2019年度班会議では「弾性線維性仮性黄色腫における新たな臨床研究の試み」を、2020年度班会議では「弾性線維性仮性黄色腫の病態解明に向けて」の発表を行った。
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------