

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16231

研究課題名（和文）弾性線維性仮性黄色腫の病態解明の研究ならびに重症度および予後因子の研究

研究課題名（英文）Study of pathophysiology and study of severity and prognostic factors of 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） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：弾性線維性仮性黄色腫の病態メカニズムを明らかにするために、トランスクリプトーム解析という研究手法に着目して、患者の病変部皮膚と非病変部皮膚、健常コントロールの皮膚からRNAを抽出し、シーケンスすることで発現している遺伝子を比較した。比較の結果、発現過多となっているいくつかの遺伝子群を同定した。各々の関連性を調べるため、iDEP.93というプログラムを用いて解析を行っているが、現時点では病態メカニズムの解明には至っていない。今後も、病態解明のための研究を続けていく。

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においては、未だ有効な治療法が存在せず、対症療法を行うしかないことが現状である。強力な抗石灰化因子であるピロリン酸の血中濃度が低下することが知られているが、予後や重症度と相関するとする報告はなく、病態メカニズムも明らかにされてはいない。本研究で病態メカニズムが明らかとなれば、今後新たな治療法の開発に繋がるだけでなく、重症度と予後を予測する因子の同定も可能になるのではないかと考える。

研究成果の概要（英文）：We focused on the research method of transcriptome analysis to identify the pathophysiological mechanism of pseudoxanthoma elasticum. We extracted and sequenced RNA from lesional and non-lesional skin with PXE patients and healthy control skin to compare the expressed genes. As a result of the comparison, we identified several gene groups that were overexpressed. In order to investigate each relationship, we are analyzing using a program called iDEP.93, but at this time, the pathophysiological mechanism has not been elucidated. We will continue our research to elucidate the pathology.

研究分野：皮膚科学

キーワード：Pseudoxanthoma elasticum Transcriptome

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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。病理組織学的な特徴として、皮膚真皮浅層の弾性線維の変性や石灰化をきたす。臨床的には、眼や心血管、消化管など弾性線維に富む組織が障害され、網膜下出血による血管新生の結果、失明に至るほか、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にされ、この *ABCC6* 遺伝子は、MRP6 という膜輸送タンパクをコードしている。また、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、ピロリン酸が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わかってきた。さらに、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こともわかっている。しかしながら、なぜ弾性線維に富む組織が障害されるのか、詳しいメカニズムは明らかになっておらず、PXE の重症度や予後を予測する因子など不明な点も多い。

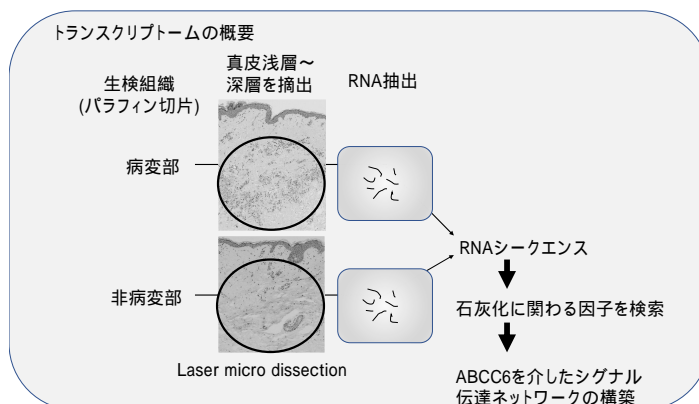
研究代表者の教室では、2010年より PXE の遺伝子解析を開始し、疫学調査の結果から診断基準、重症度分類を作成し、診療ガイドラインの作成を行ってきた。しかしながら、臨床重症度と遺伝子型には相関性を認めなかった。重症度を規定する因子を探索するために、抗石灰化作用を有するタンパクである、FetuinA、Matrix gla protein (MGP)、Osteocalcin (OC)に着目し、血中濃度と重症度との間に相関性がみられるかどうかの調査研究を行った。解析の結果、PXE 患者において健常人と比較して、血中の FetuinA、MGP、OC 濃度が低下していることを確認したが、抗石灰化タンパクと重症度との間に統計学的な相関性はみられなかった。

2. 研究の目的

研究代表者は重症度や予後が多因子により規定されている可能性を考え、トランスクリプトーム解析という研究手法に着目して重症度、予後予測因子の同定および病態メカニズムの解明を目的とした。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、早期に治療介入することで QOL や生命予後を改善できるのではないかと考え、さらに未知の病態メカニズムを解明することで新たな治療の開発につながるのではないかと考えている。

3. 研究の方法

研究代表者が着目したトランスクリプトーム解析は、皮膚の病変部をレーザーマイクロダイセクションにより採取した組織から RNA を抽出し、この RNA をシーケンシングするものである。PXE 患者の石灰化を伴う皮膚と、石灰化を伴わない皮膚、あるいは健常者の皮膚から採取した RNA の発現を比較することで、*ABCC6* を介したシグナル伝達ネットワークモデルを構築する(図)。加えて、遺伝子型と重症度と



の相関性も検討することで、病態メカニズムを明らかにするだけでなく、遺伝子型から重症度、合併症を予測し、早期の治療介入が可能につながることを期待される。

4. 研究成果

PXE 患者、対照コントロールにおいてトランスクリプトーム解析を試みた。組織から採取した mRNA は、非常に不安定で分解されている状態のものが多く、解析に十分な量の mRNA の確保は困難を極めた。何度も採取を試み、最終的に mRNA シークエンスを行うことができた。解析結果から多数の候補となる遺伝子群を同定しているが、未だシグナル伝達ネットワークの構築には至っていない。今後も実際の組織を用いた遺伝子群のタンパク発現状況を確認し、*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続ける予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Iwanaga Akira, Utani Atsushi, Koike Yuta, Okubo Yumi, Kuwatsuka Yutaka, Endo Yuichiro, Tanizaki Hideaki, Wataya Kaneda Mari, Hatamochi Atsushi, Minaga Kosuke, Ogi Tomoo, Yamamoto Yosuke, Ikeda Satoshi, Tsuiki Eiko, Tamura Hiroshi, Maemura Koji, Kitaoka Takashi, Murota Hiroyuki	4. 巻 49
2. 論文標題 Clinical practice guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e91-e98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16301	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 岩永聡, 室田浩之	4. 巻 20
2. 論文標題 【フレッシュャーズ特集: 日常診療のコツとヒント-基本に立ち返って考えよう】(Part2)ベテランも復習したい検査の基本とコツ(解説13) 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 Uemura M, Hatano Y, Nozaki H, Ando S, Kondo H, Hanazono A, Iwanaga A, Murota H, Osakada Y, Osaki M, Kanazawa M, Kanai M, Shibata Y, Saika R, Miyatake T, Aizawa H, Ikeuchi T, Tomimoto H, Mizuta I, Mizuno T, Ishihara T, Onodera O	4. 巻 94
2. 論文標題 High frequency of HTRA1 AND ABCC6 mutations in Japanese patients with adult-onset cerebral small vessel disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 74 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2022-329917	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Iwanaga Akira, Murota Hiroyuki	4. 巻 49
2. 論文標題 Author reply to comment on “Clinical practice guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017)” : The importance of mutation analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16379	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 48
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 e265-e266
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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岩永聰, 室田浩之
2. 発表標題 弾性線維性仮性黄色腫の遺伝子解析結果と現状について
3. 学会等名 日本皮膚科学会第403回福岡地方会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 岩永聰 (分担: 【先天性結合組織疾患】弾性線維性仮性黄色腫 p.599-600)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1160
3. 書名 今日の皮膚疾患治療指針 第5版	

1. 著者名 岩永聡（分担：弾性線維性仮性黄色腫 p.181）	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	

〔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、2021年度、2022年度班会議で、弾性線維性仮性黄色腫の病態解明についての発表を行った。

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