

皮膚の遺伝病、網状肢端色素沈着症

(reticulate acropigmentation of Kitamura) の原因遺伝子を解明

—日本人によって 70 年前に初めて報告された病気の病因を明らかにし、治療法開発を目指す—

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）皮膚病態学の秋山真志（あきやままさし）教授、河野通浩（こうのみちひろ）講師らの研究チームは、遺伝性色素異常症の 1 つである網状肢端色素沈着症の原因遺伝子が ADAM10 であることを突き止めました。

この病気は、幼少時から手足から腕やもも、首にかけて網目状の皮膚のシミができ、広がってくる病気です。70 年前に日本人皮膚科医、北村包彦らにより初めて報告され、欧米では報告者の名を冠して呼ばれています。しかし、初めての報告から 70 年経過しても、この病気の原因は全く分かっていませんでした。

この研究チームは、ヒトのすべてのタンパク質の遺伝情報を解読するため、最近実用化された次世代シーケンサーを用いて、患者さんご一家のゲノム DNA を解析し、蛋白分解酵素 ADAM10 の遺伝子変異がこの病気の原因であることを世界に先駆けて突き止めました。

実は ADAM10 はアルツハイマー病や自閉症の発症に関連することで注目されている重要なタンパク質です。今後は、この研究成果によって、この病気の起こる仕組みや治療法の開発のための研究が加速することが期待されます。

本研究成果は、平成 25 年 5 月 10 日に英国の科学雑誌「Human Molecular Genetics」のオンライン版に掲載されました。

皮膚の遺伝病、網状肢端色素沈着症

(reticulate acropigmentation of Kitamura) の原因遺伝子を解明

—日本人によって 70 年前に初めて報告された病気の病因を明らかにし、治療法開発を目指す—

ポイント

- 70 年前に日本人皮膚科医により報告された、原因不明の皮膚の遺伝病、網状肢端色素沈着症（北村）の病因が蛋白分解酵素 ADAM10 の遺伝子変異であることを解明した。
- 今回の研究では、ヒトの体を構成するタンパク質についての全遺伝情報を解読する、次世代シーケンサーによるエクソーム解析を用いた。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）皮膚病態学の秋山真志（あきやままさし）教授、河野通浩（こうのみちひろ）講師らの研究チームは、遺伝性色素異常症の 1 つである網状肢端色素沈着症の原因遺伝子が ADAM10 であることを突き止めました。

網状肢端色素異常症（RAK）は、常染色体優性遺伝形式の遺伝性色素異常症のひとつです。手背、足背を中心にわずかに陥凹した色素斑が網目状にひろがる皮膚症状が特徴です。思春期までに発症し、徐々に四肢体幹に広がっていきます。この原因遺伝子を同定するために、RAK の日本人 1 家系で次世代シーケンスによるエクソーム解析を行いました。53 変異が候補変異として見つかりましたが、同じ家系の別の 4 人の変異の有無と病気の有無を比較することにより、ADAM10 が原因遺伝子であると特定しました。さらに別家系の 4 患者の ADAM10 遺伝子を調べたところ、それぞれ別々の変異を認めました。これまで同じ病気かどうか問題になっていた Dowling-Degos disease の原因遺伝子である KRT5 遺伝子には変異は認めませんでした。つまり、Dowling-Degos disease とは別の独立した疾患であることが明らかになりました。

1. 背景



図1 網状肢端色素沈着症

手背、足背を中心にわずかに陥凹した色素斑が網目状にひろがる皮膚症状が特徴です。思春期までに発症し、徐々に四肢体幹に広がっていきます。

網状肢端色素異常症（RAK）は、1943 年北村らによって報告された疾患です。当初は日本での報告が主でしたが、その後、世界中で報告されるようになり、現在までに国内外に報告があります。

症状は手足を中心に点状から網目状の色素沈着です。患者の 7 割ほどが 20 歳までに発症しており、徐々に肘膝や首にも拡大します。中年になるまで皮膚症状は拡大し、その後ようやく拡大が止まります。そのほか掌蹠の点状の陥凹も見られます。病理組織学的には、色素斑部は表皮突起が延長して、その先端に色素沈着を認めます。炎症細胞浸潤はわずかです。

Dowling-Degos disease (DDD) は、発症年齢、皮疹の分布と出現順序に RAK との差異が見られます。また、DDD

は連鎖解析によって KRT5 が原因遺伝子であると明らかになっています。網状肢端色素異常症 (RAK)

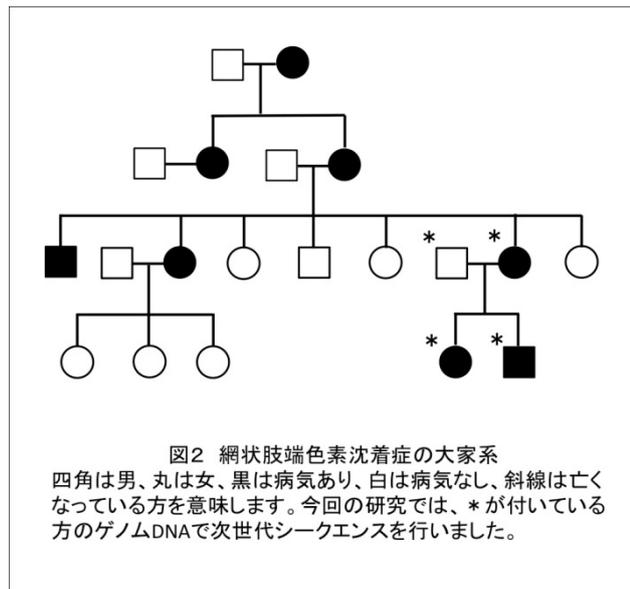
は、1943年北村らによって報告された疾患です。当初は日本での報告が主でしたが、その後、世界中で報告されるようになり、現在までに国内外に報告があります。

症状は手足を中心に点状から網目状の色素沈着です。患者の7割ほどが20歳までに発症しており、徐々に肘膝や首にも拡大します。中年になるまで皮膚症状は拡大し、その後ようやく拡大が止まります。そのほか掌蹠の点状の陥凹も見られます。病理組織学的には、色素斑部は表皮突起が延長して、その先端に色素沈着を認めます。炎症細胞浸潤はわずかです。

Dowling-Degos disease (DDD)は、発症年齢、皮疹の分布と出現順序にRAKとの差異が見られます。また、DDDは連鎖解析によってKRT5が原因遺伝子であると明らかになっています。

2. 研究成果

はじめにRAKの日本人1家系で次世代シーケンスによるエクソーム解析を行いました。ゲノムDNAには約20,000遺伝子があります。そのなかでも実際に人の体を構成するタンパク質の設計図は、遺伝子の中のエクソンという領域にあり、遺伝病の多くがこの部分に異常をきたして発病しています。遺伝病に強く関係する、このエクソン領域というのは約18万領域あり、全エクソンの塩基配列を次世代シーケンスという装置で解読し、そのなかから異常(変異)を見つけ出すことをエクソーム解析といいます。

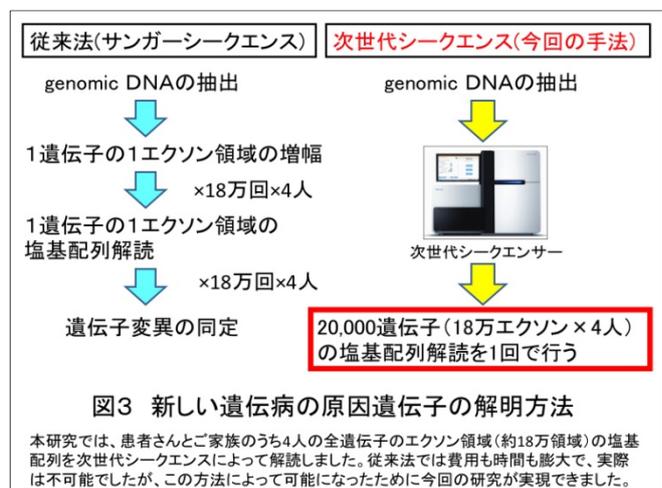


実際にこのエクソーム解析を4人のゲノムDNAで行ってみると、53遺伝子がこの病気の原因遺伝子の候補として見つかりましたが、同じ家系の別の4人の変異の有無と病気の有無を比較することにより、ADAM10が原因遺伝子であると特定しました。次世代シーケンスというのは、従来のサンガー法と呼ばれる方法に比べて次の世代であるという意味です。次世代シーケンスでは、従来の方法では費用も時間も膨大なため実際は不可能であった全エクソンの塩基配列解読を可能にしました。

本研究では、患者さんとご家族のうち4人の全遺伝子のエクソン領域(約18万領域)の塩基配列を次世代シーケンスによって解読しました。

さらに別家系の4患者のADAM10遺伝子を調べたところ、それぞれ別々の変異を認めました。本研究で合計5変異を認めました。今回明らかになった遺伝子型と表現型に明らかな関連性はありませんでした。

今回研究に参加した患者さんにはDDDの原因遺伝子であるKRT5には変異は認めませんでした。つまり、RAKとDDDは異なる疾患であ



ると結論できました。

3. 今後の展開

この病気の原因は全く分かっておらず、治療法もありませんでした。今回原因遺伝子を明らかにしたことが、病態の解明と治療法の開発の端緒となることは間違いありません。また、ADAM10は皮膚で様々な基質タンパク質の一部を切断することが分かっていますが、本疾患を発症するための基質タンパク質は明らかではありません。今後、基質タンパク質を同定することを今後の目標の1つとして病態の詳細な解明を行い、その結果により、効果的な治療法の開発を行います。

【論文名】

Whole-exome sequencing identifies ADAM10 mutations as a cause of reticulate acropigmentation of Kitamura, a clinical entity distinct from Dowling–Degos disease.

※平成 25 年 5 月 10 日英国の科学雑誌「Human Molecular Genetics」のオンライン版に掲載。