

## 皮膚の難病で見られる自然治癒のしくみを解明

～ロリクリン角皮症のあたらしい治療法開発に期待～

### ポイント

- ・皮膚の難病である”魚鱗癬（ぎょりんせん）”の症状の一部が自然治癒することを発見。
- ・魚鱗癬の原因である遺伝子異常が”組換え”と呼ばれるしくみで皮膚の細胞から消えることを証明。
- ・遺伝性の難病に対するあたらしい治療法の開発に期待。

### 概要

北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室の鈴木翔多朗研究員と乃村俊史講師らの研究グループは、旭川医科大学と名古屋大学との共同研究により、皮膚の難病である魚鱗癬\*<sup>1</sup>のひとつ、ロリクリン角皮症\*<sup>2</sup>では、病気の原因である遺伝子異常が、加齢とともに体細胞組換え\*<sup>3</sup>というしくみにより身体の一部の皮膚から消失して自然に治癒していくことを、世界で初めて解明しました。

一般的に、遺伝子異常により発症する病気には、根本的な治療法がないことがほとんどです。これは、ヒトの体内から特定の遺伝子異常を取り除くことが困難なためであり、ロリクリン角皮症もこれまで対症療法\*<sup>4</sup>しか存在しませんでした。

今回の研究では、まずロリクリン角皮症患者の皮膚の一部に、正常に見える領域が点在することを見出し、その部分の皮膚の細胞の形態が正常化していることを確認しました。次に、それら正常化した皮膚から DNA を抽出し遺伝子を解析したところ、驚くことに患者が生来持っているはずのロリクリン遺伝子の変異が体細胞組換えというしくみで消失していました。ロリクリン遺伝子の変異が細胞から失われると細胞の増殖能力が高まることから、変異が消えて正常化した細胞が皮膚に現れると、周りの変異をもつ細胞よりも生存に有利なため正常化した皮膚領域が拡大し、肉眼で確認できる大きさにまで育つと考えられました。

これらの結果から、ロリクリン角皮症の皮膚の細胞には相同組換えを使って遺伝子変異を消失させるしくみが備わっている可能性が示唆され、今後その詳細が解明されれば、体細胞組換えを人為的に誘導してほかの遺伝性疾患をも治療できる可能性があると考えられます。

なお、本研究成果は、英国時間 2019 年 2 月 4 日（月）公開の Life Science Alliance 誌に掲載されました。

## 【背景】

ロリクリン角皮症は、生まれたときから全身の皮膚が高度に乾燥する魚鱗癬とよばれる病気のひとつで、ロリクリン遺伝子の変異によって発症します。変異により異常なロリクリンが皮膚の細胞内に蓄積すると、皮膚バリアに重要な角質の形成に異常が生じます。全身の皮膚が赤く乾燥するほか、手足の皮膚がとても硬くなるので、外見上の問題を含め、日常生活に大きな支障をきたします。根本的な治療がまったく存在しない難病のひとつであり、治療の手がかりすらつかめていない状況でした。

## 【研究手法】

今回の研究では、患者の皮膚を詳細に長期間観察しました。すると、患者の皮膚に、明らかに病気の皮膚とは異なる”正常に見える”領域が点在することがわかりました。そこで、これらの領域から皮膚を採取し、組織学的な評価を行うと同時に、表皮と真皮に分離してから DNA を抽出し、ロリクリン遺伝子変異の有無を解析しました。さらに、表皮から抽出した DNA を用いて、一塩基多型などの染色体マーカーを数百万個解析し、体細胞組換えの有無について検討しました。また、正常なロリクリンをもつ細胞と異常なロリクリンをもつ細胞をそれぞれ作成し、細胞の増殖能力やコロニー形成能力を測定しました。

## 【研究成果】

肉眼的に正常に見える皮膚領域は、組織学的にも正常化していました。さらに、その領域の表皮では、体細胞組換えによりロリクリン遺伝子変異が消失していました。一度生じた正常な皮膚領域は、少なくとも数年間以上、同じ場所に維持されることから、表皮の幹細胞(次々と細胞を生み出す細胞)レベルで遺伝子変異が消失していることが示唆されました。また、正常なロリクリンをもつ細胞は、異常なロリクリンをもつ細胞と比べて、増殖能力が高くコロニーを形成しやすいこと、すなわち、生存競争に勝ちやすい性質があることが明らかになりました。

## 【今後への期待】

今回の研究により、これまでまったく治療法が存在しない難病と考えられていたロリクリン角皮症に、“自然治癒”する性質があることがはじめて明らかになりました。この性質を利用することで、ロリクリン角皮症に対するあたらしい治療法の開発が期待できます。また、自然治癒するメカニズム、すなわち、体細胞組換えが表皮の細胞で頻繁におこるメカニズムがさらに解明されれば、ほかの遺伝性疾患で苦しむ多くの人の治療にも応用できる可能性があります。

## 論文情報

|     |  |
|-----|--|
| 論文名 | Somatic recombination underlies frequent revertant mosaicism in lorixin keratoderma (ロリクリン角皮症では体細胞組換えにより復帰変異モザイクを生じる)  |
| 著者名 | 鈴木翔多朗 <sup>1</sup> , 乃村俊史 <sup>1</sup> , 宮内俊成 <sup>1</sup> , 竹田真依 <sup>1</sup> , 藤田靖幸 <sup>1</sup> , 西江 渉 <sup>1</sup> , 秋山真志 <sup>2</sup> , 山本明美 <sup>3</sup> , 清水 宏 <sup>1</sup> (1北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室, 2名古屋大学大学院医学研究科皮膚病態学分野, 3旭川医科大学医学部皮膚科学教室) |
| 雑誌名 | Life Science Alliance (生命科学の専門誌)   |
| DOI | 10.26508/lsa.201800284   |
| 公表日 | 英国時間 2019年2月4日(月)(オンライン公開)   |

### お問い合わせ先

北海道大学病院皮膚科 講師 乃村俊史 (のむらとしふみ)

T E L 011-706-7387 F A X 011-706-7820 メール nomura@huhp.hokudai.ac.jp

U R L <http://www.derm-hokudai.jp/jp/>

### 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

### 【用語解説】

- \*1 魚鱗癬 … 角質（皮膚の一番外側にあたる部分）の形成にかかわる遺伝子の異常により、角質が厚くなり、皮膚がときに魚の鱗（うろこ）のように見える難病。異常をきたす遺伝子の種類により、多くの亜型に分類される。
- \*2 ロリクリン角皮症 … ロリクリン遺伝子の変異により発症する皮膚の難病のこと。魚鱗癬の一種で、全身の皮膚の乾燥、手のひらや足の裏の肥厚（厚くなること）、様々な程度の紅斑（皮膚の赤み）や指の変形を生じる。常染色体優性遺伝と呼ばれる性質をもち、患者の子も50%の可能性で発症する。
- \*3 体細胞組換え … 体細胞でおこる相同組換えのこと。相同組換えは、DNAに生じた損傷を修復するしくみのひとつ。
- \*4 対症療法… 塗り薬などで症状を少しだけ和らげる治療のこと。完治は期待できない。