

皮膚の遺伝病で見られる自然治癒現象のしくみを解明

～遺伝病に対する新しい治療法開発に一步前進～

ポイント

- ・皮膚の遺伝病である”角化症（かくかしょう）”で、症状の一部が自然に治癒することを発見。
- ・原因となる遺伝子異常は DNA 複製の途中で起こる”組換え”というしくみで消えることを証明。
- ・皮膚に限らず、遺伝病全般に対するあたらしい治療法の開発に期待。

概要

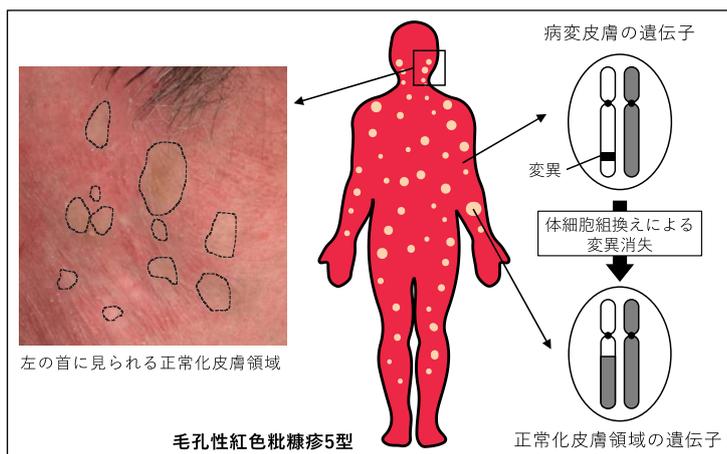
北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室の宮内俊成助教と乃村俊史講師（当時、現筑波大学医学医療系皮膚科教授）らの研究グループは、皮膚の遺伝性角化症^{*1}のひとつである毛孔性紅色秕糠疹 5 型^{*2}において、病気の原因である遺伝子異常が、体細胞組換え^{*3}というしくみにより皮膚の一部から消失して自然に治癒することを世界で初めて発見し、さらにそのメカニズムの一端を解明しました。

遺伝子の異常により発症する遺伝病には、一般的に根本的な治療法がありません。そのため、症状を少しだけ和らげる治療や処置を行うしかないのが現状です。一方、一部の遺伝病ではその遺伝子異常が体の一部で自然に消えて症状がなくなる自然治癒現象が知られています。同研究グループではこれまでに複数の皮膚遺伝病で自然治癒現象を発見し、遺伝子異常が消えるしくみとして体細胞組換えというステップが重要であることを報告してきました。

今回の研究では、まず CARD14 遺伝子異常で発症する毛孔性紅色秕糠疹 5 型患者の皮膚に、正常に見える領域がたくさんあることを見つけ、その部分の皮膚や遺伝子の異常が消えて正常化していることを確認しました。次に遺伝子変異が消えた理由を解析したところ、過去に解析した他の病気と同じ体細胞組換のステップを経ていることがわかりました。さらに、CARD14 遺伝子異常と体細胞組換の関連を調べたところ、CARD14 遺伝子異常に伴う DNA 複製^{*4}の変化が組換え現象の誘導に重要である可能性が示されました。

この研究により自然治癒現象を生じる疾患が新たに見つかり、さらに DNA 複製の過程で生じる体細胞組換が重要な役割を果たす可能性が示唆されました。今後、より詳細なメカニズムが解明されれば、体細胞組換をうまく利用して多くの遺伝病を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、2021年5月17日（月）公開の American Journal of Human Genetics 誌にオンラインで先行掲載されました。



毛孔性紅色秕糠疹 5 型では全身で赤いガサガサした皮膚症状が見られるが、その中に体細胞組換えにより遺伝子変異が消失した正常化皮膚領域が多数出現する。

【背景】

遺伝子異常（変異）により発症する遺伝病では一般的に根治的な治療法がありません。一方で、一部の遺伝病では患者の体の一部で病原遺伝子異常が消失し、正常化した細胞や組織が点在する「自然治癒現象」が知られています。これまでに約 50 種類の病気でこの自然治癒現象が報告されていますが、北海道大学皮膚科学教室の研究グループでもこれまでに複数の遺伝性皮膚疾患でこの自然治癒現象を発見し、報告してきました。それらに共通していたのは病気につながる遺伝子異常が「体細胞組換え」というステップを介して消失しているという点でした。このことから、自然治癒に至る過程で体細胞組換えが重要な役割を担っていることがうかがえます。

根本的な治療法がない遺伝病に対して自然に治る現象というのは非常に魅力的で、この現象に至る過程を明らかにする意義は大きいと考えられます。しかし、世界中で自然治癒現象を生じた病気の解析が行われているものの、なぜ自然に治癒するのか？あるいは、なぜ体細胞組換えが起こるのか？という疑問点に関しては研究がすすんでおらず、謎に包まれたままでした。

【研究手法】

今回研究の対象としたのは CARD14 遺伝子の変異で発症する毛孔性紅色秕糠疹 5 型という疾患です。生まれつき全身の皮膚が赤くガサガサになり、強いかゆみを生じます。また皮膚の硬さ（角化）故に指が曲がって伸ばせなくなるなどの症状も伴います。遺伝性角化症のひとつで、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が、他の遺伝病同様に有効な治療法がなく、対症療法を行うことしかできません。

今回の研究では、まず毛孔性紅色秕糠疹 5 型の患者 2 名に関する皮膚の解析を行いました。両者とも全身が赤くガサガサですが、その中に正常に見える皮膚領域が複数カ所ありました。こ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、CARD14 遺伝子に関する分子生物学的解析を行いました。さらに正常な CARD14、あるいは異常な CARD14 を産生する細胞をそれぞれ作製し、その細胞の解析を通じて変異消失に至るメカニズムを探りました。この解析では DNA の損傷やその修復、あるいは DNA 複製や複製が阻害された時の対処法などといった点に注目して評価を行いました。

【研究成果】

患者 2 名で見られた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から抽出した DNA を調べると体細胞組換えにより CARD14 変異が消失していました (p1.図)。この結果から、毛孔性紅色秕糠疹 5 型でも自然治癒現象が生じうることで世界で初めて証明されました。

CARD14 変異が体細胞組換えを促すメカニズムを探るために CARD14 を産生する細胞を用いて解析を進めると、異常な CARD14 が存在しても DNA が直接損傷を受けたり、その修復過程が変化したりするわけではないことがわかりました。一方で、DNA 複製に注目すると、CARD14 の変異に伴い、DNA 複製が何らかの外的要因により阻害された時の反応、あるいは修復経路が変化することが確認されました。この変化は患者で見られる体細胞組換えにつながる変化であり、自然治癒現象の背景として DNA 複製やその調節機構が大きく関わるということが明らかとなりました。

【今後への期待】

今回の研究により自然治癒現象が起こりうる病気を新たに発見するとともに、なぜ自然に治ってくるのかという点に関しても踏み込むことができました。これまでにたくさんの病気の解析を通じて

「自然治癒現象の発見と蓄積」という面が積み重ねられてきましたが、今後本研究を皮切りに「自然治癒現象に至るメカニズム」の側面がより詳細に解明されることが望まれます。そしてそのメカニズムの解明は、皮膚の病気に限らず、遺伝病全般に通じる新規治療の開発に応用できる可能性があります。

論文情報

論文名 Altered replication stress response due to *CARD14* mutations promotes recombination-induced revertant mosaicism (CARD14 遺伝子変異に伴う DNA 複製ストレス反応の変化が体細胞組換えによる復帰変異モザイクを促進させる)

著者名 宮内俊成¹, 鈴木翔多朗¹, 竹田真依¹, Jin Teng Peh¹, 相庭昌之¹, 夏賀 健¹, 藤田靖幸¹, 武市拓也², 坂本泰子³, 秋山真志², 清水 宏¹, 乃村俊史^{1,4} (現所属) (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坂本医院, 4筑波大学医学医療系皮膚科)

雑誌名 American Journal of Human Genetics (人類遺伝学の専門誌)

DOI 10.1016/j.ajhg.2021.04.021

公表日 2021年5月17日(月)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 皮膚科学教室 助教 宮内俊成 (みやうちとしなり)
TEL 011-706-7387 FAX 011-706-7820 メール miyauchi@med.hokudai.ac.jp
URL <https://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)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 遺伝性角化症 … 表皮(皮膚の一番表面の層)の構造や機能に関わる遺伝子の異常により皮膚が分厚く変化し、赤くガサガサした皮膚症状を呈する先天性疾患のこと。異常をきたす遺伝子の種類により、多数の亜型に分類される。
- *2 毛孔性紅色秕糠疹5型 … 遺伝性角化症に含まれる疾患のひとつ。CARD14 遺伝子の異常により発症し、皮膚で常に炎症を生じた状態が続く。生まれつき皮膚が赤くガサガサして、強い痒みを伴う。手足の皮膚の硬さが目立つ症例では、その硬さ故に指が動かせなくなるような症状も見られる。
- *3 体細胞組換え … 人の体を構成する体細胞の中で生じる相同組換えのこと。相同組換えは各細胞の核内にある DNA が損傷を受けた際に修復する経路のひとつである。
- *4 DNA 複製 … 人の体を構成する細胞ではそれぞれの細胞内にある DNA を正確に2倍に増幅(複製)し、増幅し終わった段階で、2つの細胞に分裂する機能を備えている。この一連の流れを一定の周期で繰り返すことで組織を構成する細胞の新陳代謝を行いつつ、一定の細胞数を確保している。