

「体細胞エピゲノム異常モザイクの疾患概念確立と病態形成メカニズム解明」

神戸大学大学院医学研究科

久保 亮治

1 研究の背景と目的

汗孔角化症 (porokeratosis) は、円形や環状の形をした赤色～褐色の皮疹が生じる皮膚病です。一度できた皮疹は治ることがなく、徐々に数が増え、ひとつひとつの皮疹が大きくなっていきます。特に皮疹ができた初期に強い痒みを伴います。中年以降に全身に多発するタイプ、子どもの時から身体の一部に線状に現れるタイプ、大きな皮疹が1つまたは数個現れるタイプ、などが知られています。

本研究グループは2019年に、汗孔角化症の皮疹を作っている細胞では、原因遺伝子のいずれかに「ツーヒット」が起こっていることを発見しました。私たちは遺伝子を2セット持っています。1つは父親から、もう1つは母親から受け継ぎます。汗孔角化症の患者さんは、原因遺伝子の1つが生まれつき欠失していますが、もう1つの遺伝子が働いているため、それだけでは何も起こりません。しかし、紫外線による遺伝子の変化などによりもう1つの遺伝子も欠失してしまったツーヒット細胞が生まれると、その細胞が汗孔角化症の皮疹を作るのです (図1)。

この発見の発表を読んで、50人以上の患者さんが慶應義塾大学病院と神戸大学病院の皮膚科を受診し、遺伝学的診断を受けました。その中から、汗孔角化症の原因として知られている4つの遺伝子のいずれにも異常がない患者さんが8人見つかり、その全員がこれまでに知られている汗孔角化症に比べて皮疹全体の紅みが強いという特徴的な症状を示していました (図2)。そこで我々の研究グループは、汗孔角化症には未知の原因があると確信し、新しい原因を探し始めました。

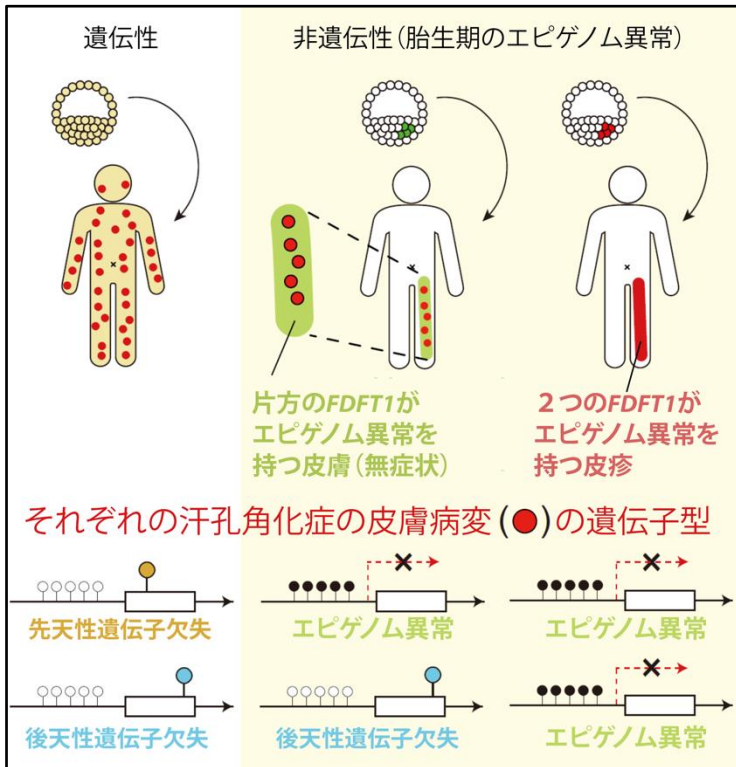


図1: 汗孔角化症の皮膚病変ができるしくみ  
 遺伝性の汗孔角化症では、全ての皮膚の細胞が生まれつきの遺伝子の変化を1つ持っており、それに加えて後天的に2つ目の遺伝子の変化が起こったツーヒット細胞が現れて皮疹を作る(左図)。一方、胎生期に *FDFT1* 遺伝子に生じたエピゲノム異常が原因の非遺伝性の汗孔角化症では、ほとんどの皮膚は遺伝子の変化を持たないが、皮膚の一部に *FDFT1* 遺伝子の片方にエピゲノム異常を持つ細胞からできた皮膚(中図の緑色の皮膚)が存在しており、その中からもう片方の *FDFT1* 遺伝子が欠失してツーヒットとなった細胞が現れると、その細胞が汗孔角化症の皮疹を作る(中図)。または、遺伝子の変化を持たない皮膚の一部に、*FDFT1* 遺伝子の2つともが胎生期に起こったエピゲノム異常により欠失してツーヒットとなった細胞が線状に分布して、線状の汗孔角化症となる(右図)。

## 2 研究方法・研究内容

研究グループはまず、大豆ぐらいの大きさの紅い皮疹が全身に多発している汗孔角化症について調べました。2万数千個ある全ての遺伝子を調べたところ、*FDFT1* という遺伝子において、2セットある遺伝子の片方に先天性の変化が見つかりました。次に患者さんの皮疹の細胞を調べたところ、*FDFT1* 遺伝子のもう片方に後天的変化が起こって、*FDFT1* 遺伝子が両方とも働かなくなっていました。すなわち、これまでに知られている汗孔角化症と同じように、ツーヒット細胞が皮疹を作っていました。研究グループは、汗孔角化症の新しい原因遺伝子 *FDFT1* を発見したのです。

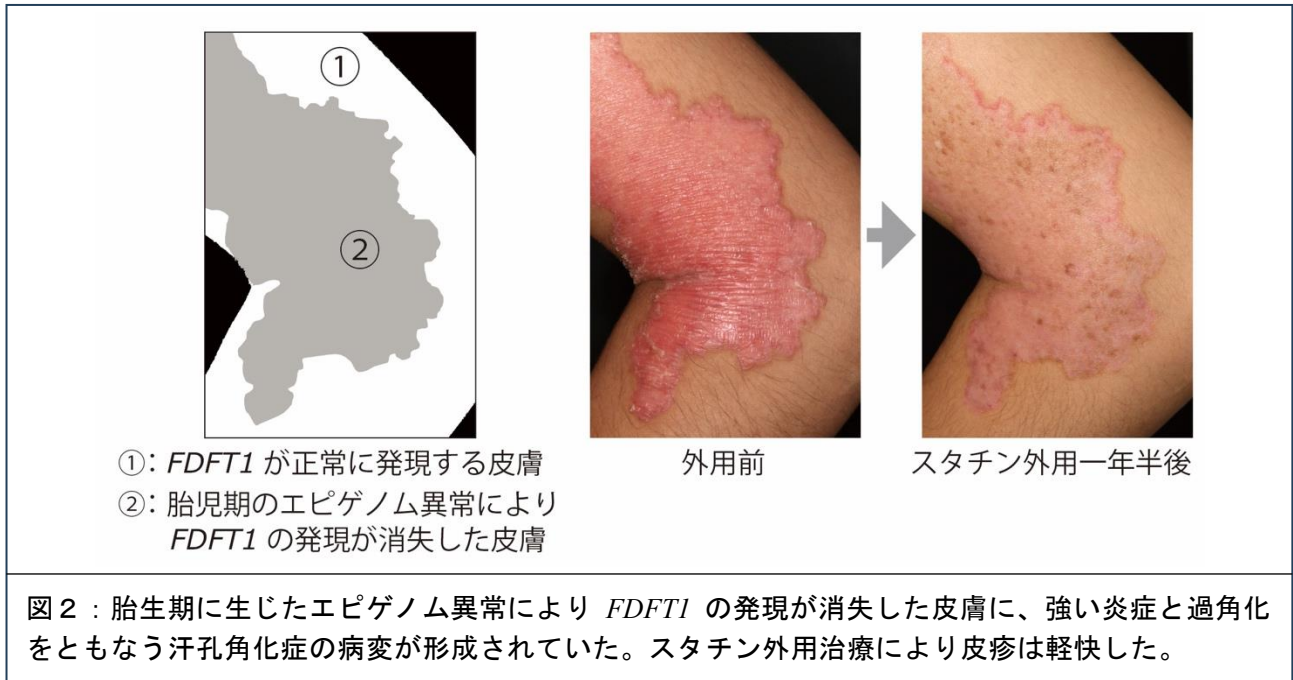
ところが、幼少期から身体の一部に線状に皮疹があるタイプや、1～数個の大きな皮疹があるタイプでは、*FDFT1* 遺伝子に後天的変化が1つ見つかるのですが、生まれつきの変化はどれほど調べても見つかりませんでした。つまり、ツーヒットの2つ目の変化は見つかるのですが、存在するはずの1つ目の変化が見つからないのです。これらの解析結果から、「ツーヒットの1つ目の変化は、*FDFT1* 遺伝子のゲノム配列の変化ではなく、エピゲノム異常なのではないだろうか？」という仮説に至りました。

エピゲノム異常とは、遺伝子の暗号自体には変化がないのに、遺伝子が働かなくなってしまう現象です。遺伝子にメチル化という「しるし」が付けられ、その「しるし」の付いている遺伝子からはタンパクが作られなくなってしまうのです。つまり、エピゲノム異常では遺伝子の働きスイッチがオフになるという変化が起きます。研究グループがこれらの患者さんの皮疹を作っている細胞のエピゲノムを解析すると、まさに予想どおりのことが起こっていました。患者さんの皮膚の一部の細胞が、*FDFT1* 遺伝子の1つに胎生期に起こったエピゲノム異常を持っていて、その細胞にツーヒットが起こって汗孔角化症の皮疹が生じていたのです。このタイプの汗孔角化症では、エピゲノム異常がツーヒットの1つ目の変化だったのです。

今回の発見をまとめると、次のようになります。

汗孔角化症を発症するためには、いずれかの原因遺伝子において、2つある遺伝子が2つとも欠失したツーヒット細胞が生じる必要があります。1つ目の欠失は、親から受け継いだ遺伝子の変化、または胎生期に生じたエピゲノム異常です。エピゲノム異常が原因の汗孔角化症患者さんの皮膚は、エピゲノム異常を持つ細胞と正常な細胞とが混ざり合ったモザイクの状態になっていますが、それだけでは見た目には何の症状もありません。次に、遺伝子のもう片方が欠失して、原因となる遺伝子を2つとも欠失したツーヒット細胞が皮膚に生まれると、その細胞が増殖して広がって汗孔角化症の皮疹を作ります。これまでに知られていた原因遺伝子も、新しく見つかった *FDFT1* 遺伝子も、細胞がコレステロールを合成するための反応を司る酵素をコードしています。ツーヒット細胞は自分自身ではコレステロールを合成することができないだけでなく、コレステロール合成反応が途中で止まることにより、何らかの異常な代謝産物が細胞に蓄積してしまっ症状を引き起こすと考えられます。

これらの発見から様々な興味深いことが分かりました。第1に、スタチン軟膏の外用による治療が、*FDFT1* の欠失による汗孔角化症の紅みや痒みの症状に効果的でした(図2)。これはスタチンがコレステロール合成経路の上流を遮断することにより、上記の異常な代謝産物の蓄積が抑えられて効果を発揮したと考えられました。第2に、汗孔角化症の原因が *FDFT1* のエピゲノム異常かそれ以外かを調べることによって、汗孔角化症になる体質が遺伝するリスクがあるかどうかを診断することができます。遺伝性の疾患と考えられていた汗孔角化症の中に、遺伝するものと遺伝しないものがあることが分かったことは、遺伝カウンセリングのために重要な発見です。



### 3 研究成果

今回の研究を通じて、大きく3つの新しい発見がありました。

- ✓ エピゲノム異常という、遺伝子の働きのスイッチがオフになる変化が原因で起こる皮膚病 (*FDFT1* 遺伝子のエピゲノム異常による汗孔角化症) を発見しました。これは遺伝子特異的なエピゲノム異常が原因で起こることが分かった初めての皮膚病です。
- ✓ 汗孔角化症に遺伝性のもので非遺伝性のものであることが初めて明らかになりました。今回発見されたエピゲノム異常による汗孔角化症は子どもには遺伝しないと考えられるため、今後、遺伝学的診断にもとづいて、汗孔角化症が子どもに遺伝する心配があるかどうかを診断できるようになります。
- ✓ 遺伝学的診断にもとづいた、スタチン軟膏の外用による汗孔角化症治療への第一歩が踏み出されました。

### 4 生活や産業への貢献および波及効果

胎生期に生じたエピゲノム異常によって起こる皮膚病を初めて発見しました。同じ仕組みで起こる病気としては他に、大腸がんを引き起こすリンチ症候群が知られている程度です。まだ原因が分かっていない疾患の中に、エピゲノム異常が原因の疾患が隠されている可能性があります。本発見に引き続いて、エピゲノム異常による遺伝子のスイッチオフが原因となる疾患が他にも見つかることが期待されます。

## 共同研究グループ

神戸大学大学院医学研究科 内科系講座皮膚科学分野

久保 亮治 教授 (兼任：慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室 非常勤講師)

慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室

齋藤 苑子 助教、佐藤 尚武、青木 里美 研究員、藤田 春美 特任助教(研究当時)、  
伊東 可寛 専任講師、小野 紀子 助教、舩越 建 准教授、天谷 雅行 教授

国立成育医療研究センター 周産期病態研究部

中林 一彦 室長、河合 智子 室長、秦 健一郎 シニアフェロー

慶應義塾大学医学部 内科学 (消化器) 教室

斎藤 優樹 共同研究員

慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター

鈴木 寿人 特任准教授、小崎 健次郎 教授

慶應義塾大学医学部 百寿総合研究センター

佐々木 貴史 専任講師

慶應義塾大学医学部 内科学 (血液) 教室

片岡 圭亮 教授

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング (J-TEC)

田中 朋代 研究開発部マネージャー、井家 益和 執行役員

## 論文情報

- ・ タイトル Gene-specific somatic epigenetic mosaicism of FDFT1 underlies a non-hereditary localized form of porokeratosis
- ・ 著者 Sonoko Saito, Yuki Saito, Showbu Sato, Satomi Aoki, Harumi Fujita, Yoshihiro Ito, Noriko Ono, Takeru Funakoshi, Tomoko Kawai, Hisato Suzuki, Takashi Sasaki, Tomoyo Tanaka, Masukazu Inoie, Kenichiro Hata, Keisuke Kataoka, Kenjiro Kosaki, Masayuki Amagai, Kazuhiko Nakabayashi, and Akiharu Kubo
- ・ 掲載誌 The American Journal of Human Genetics  
DOI : 10.1016/j.ajhg.2024.03.017