

主論文の要旨

Updated allele frequencies of *SERPINB7* founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma

〔 本邦および東アジアの長島型掌蹠角化症患者における、
SERPINB7 創始者変異のアレル頻度の検討 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
運動・形態外科学講座 皮膚科学分野

(指導：秋山 真志 教授)

伊藤 靖敏

【緒言】

長島型掌蹠角化症 (Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma: NPPK, OMIM_#615598) は、serine protease inhibitors (SERPINs) の一つ、SERPINB7 をコードする遺伝子 *SERPINB7* を原因遺伝子として、手掌や足底に高度な過角化を来す常染色体劣性遺伝形式をとる疾患で、*SERPINB7* の c.796C>T (p.Arg266*) が創始者変異として報告されている。日本人では創始者変異 c.796C>T の変異アレルの保有率は 0.9%であった。しかしながら、日常診療においては、創始者変異を有する NPPK 患者は多いものの、実際には創始者変異以外の *SERPINB7* 変異をもつ症例もしばしば経験する。本研究では、本邦および東アジアの NPPK 患者の中で、どのくらいの患者が *SERPINB7* の創始者変異を持つのかを明らかにすることを目的とした。

また、NPPK は掌蹠の過角化に加えて、手背や足背、アキレス腱にまで紅斑が及び、時には肘・膝にも過角化がおきることがある。そのため、しばしばアトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis: AD) と誤診されていたり、NPPK が見逃されていることがある。本研究では、AD 合併の NPPK 症例と AD の疾患感受性遺伝子である *FLG* の変異との関連性も検討した。

【方法】

NPPK 患者 14 例を全国から集積し、Sanger 法、全エクソームまたは全ゲノム解析法を用いて、網羅的に *SERPINB7* 変異解析を行った。*FLG* 変異については日本人で報告されている 10 種類の変異について、real-time PCR-based genotyping を用いて包括的スクリーニング解析を行った。

新規変異については予測サイトを用いてその病原性を検討し、*SERPINB7* 蛋白発現の免疫組織化学的検討を行なった。さらに、本邦、中国と韓国で過去に報告のある *SERPINB7* 変異を持つ NPPK 患者 75 家系について、文献的考察を行った。使用した文献は *SERPINB7* 変異が初めて報告された 2013 年から 2020 年までの間に報告された 20 報の論文を用いた。

【結果】

解析を行なった 14 例の NPPK 患者について、新規変異の c.434G>C (RefSeq: NM_003784.4) を含めて複合ヘテロあるいはホモ接合体で *SERPINB7* 変異を同定した (Table 1)。NPPK、14 例中、AD 合併例は 4 例であった。その 4 例中、*FLG* 変異を有する症例は 1 例 (25%) であり、これは、一般の日本人における AD 患者の *FLG* 変異の保有率である 27%に近い値であった。

新規変異アレルについて病原性を評価した。データベース、1000 Genomes Project と gnomAD には未報告であった。また、この新規変異を有する患者のもう片方の *SERPINB7* アレルは NPPK 患者で既報告の c.830C>T の変異アレルであった。複数の病原性予測サイトで病原性を示した (Protein Variation Effect Analyzer (PROVEAN; score -12.76, deleterious)、Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT; score 0, damaging)、Combined

Annotation Dependent Depletion (CADD; Phred 24.5)、Polymorphism Phenotyping v2 (Polyphen2; score 0.889, possibly damaging)。ACMG(American College of Medical Genetics and Genomics)ガイドライン 2015 では likely pathogenic であった。全ゲノムシーケンシングを行い、他の変異やゲノムの広範な欠失やコピー数多型がないことを確認した。免疫組織化学的検討を行い、健常者の SERPINB7 蛋白を染色したものと比較して、新規の変異をもつ NPPK の症例(c.434G>C/c.830C>T)は相対的に染色が低下しており、これは病原性バリエーションを有する症例(c.796C>T/c.796C>T)についての報告における染色性と同様に低下していた(Figure 1)。以上より、今回の新規変異は病原性ありと評価した。

自験 14 例における *SERPINB7* 変異のアレル頻度については、創始者変異である c.796C>T のアレル頻度は 0.536(15/28 アレル)であった(Table 2)。

東アジアで報告されている NPPK の 75 家系と自験 14 家系での *SERPINB7* 変異を持つ家系の割合については、自験 14 家系を含めた日本人における、創始者変異 c.796C>T を持つ家系の割合が 85.9%(55/64 家系)であった(Table 3)。自験 14 家系のみでは、創始者変異を持つ家系の割合は 78.6%(11/14 家系)であった。また報告されている中国人、韓国人の NPPK 患者の中で、創始者変異をもつ家系の割合は 92%(23/25 家系)であった。

また、c.796C>T と c.455G>T の変異を持つ家系は日本人と中国人の両方にみられたが、c.218_219del2ins12、c.455-1G>A、c.830C>T、c.366+2T>G、c.382C>T、c.434C>T、c.635delG の 7 種の変異は日本人の家系にしかみられなかった。その内の c.218_219del2ins12、c.455-1G>A、c.830C>T を持つ家系の割合は日本人の中で創始者変異に次いで 2 番目から 4 番目に多い割合であった。一方で、c.122_127delTGGTC、c.271delC、c.522dupT、c.650_653delCTGT の 4 種の変異は日本人の家系にはみられず、中国人の家系でのみみられた(Table 3)。

【考察】

本研究において、自験 NPPK 症例、14 例での創始者変異 c.796C>T をもつ家系の割合(78.6%)は、日本人における創始者変異を持つ家系の割合(85.9)と比較して低く、中国人・韓国人の創始者変異を持つ家系の割合(92%)と比較しても低かった。要因として、geographic effect が考えられ、患者が中部地方以西出身に偏っていたことがあげられる。

NPPK の患者は掌蹠の過角化のみだけでなく、肘や膝、アキレス腱にも過角化がみられることがある。それゆえ、NPPK 患者に掌蹠の過角化があっても、四肢の症状からアトピー性皮膚炎と誤診されてしまうことがある。実際に、本研究での Case 7 は幼少期に掌蹠の過角化の症状がでていたにも関わらず、21 歳までアトピー性皮膚炎のみ診断され、NPPK と診断されていなかった。

【結語】

東アジアにおいて *SERPINB7* の創始者変異 c.796C>T (p.Arg266*) を有する NPPK 患者の割合は高いものの、本邦と中国、韓国では c.796C>T (p.Arg266*) が占める割合は異なり、本邦では創始者変異以外の *SERPINB7* 変異を持つ NPPK 症例も一定数存在することが明らかになった。NPPK の遺伝学的検査を行うときは最もアレル頻度の高い *SERPINB7* の c.796C>T (p.Arg266*) 以外の変異の可能性も考えて、すべての exon を検索する必要があると考えた。