

主論文の要旨

Novel and recurrent *ATP2A2* mutations in Japanese patients with Darier's disease

日本人 Darier 病患者における、
新規および既報告の *ATP2A2* 遺伝子変異

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
運動・形態外科学講座 皮膚病態学分野

(指導：秋山 真志 教授)

野田 香菜

[背景と目的]

ダリエー病は *ATP2A2* 遺伝子の変異によって生じる常染色体優性遺伝性の皮膚疾患である。角化亢進や疣贅状皮疹を特徴とし、まれに精神症状を伴う。

ATP2A2 遺伝子は Sarcoendoplasmic reticulum calcium-ATPase (SERCA2) をコードしており、主に皮膚と脳に発現する。SERCA2 は生体膜上のポンプを通してイオン濃度を調整している。2つのカルシウムイオンが1つのATPを加水分解し、2つもしくは3つの水素イオンが互換される。動物細胞にとって、カルシウムの細胞内輸送は重要なシグナル伝達である。つまり、細胞内のカルシウムイオンの往復を促進し、それによって筋収縮や神経伝達、細胞死や細胞成長を調整する。

ダリエー病患者の皮膚では棘融解した細胞に異常なデスモゾームが分布するため、表皮ケラチノサイトの細胞間接着に異常が生じると考えられている。文献的に *ATP2A2* 遺伝子の変異とダリエー病の臨床的な表現型は相関があることが示唆された。

5つの独立した家系の5人のダリエー病患者について5つの遺伝子変異を解析した。遺伝子変異部位と臨床的な重症度の相関を考察することが本研究の目的である。

[対象と方法]

対象

過去5年間に名古屋大学医学部附属病院皮膚科を受診もしくは紹介された5人のダリエー病患者を対象とした。5症例の年齢、性別は以下である。症例1、40歳、女；症例2、43歳、男；症例3、40歳、女；症例4、66歳、男；症例5、84歳、男。5人はそれぞれ独立した5つの家系由来であった。

変異検出

対象者とその家族の末梢血から抽出した genome DNA を全エクソーム解析もしくはサンガー法によって解析した。*ATP2A2* 遺伝子の変異部位とその結果について Table 1 に示した。

臨床症状の重症度判定

ダリエー病の重症度判定は過去の文献に則っておこなった。角化丘疹が限局するものを軽症、丘疹が広く分布し疣贅状皮疹が局在するものを中等症、角化亢進と浸軟した皮疹を伴い摩擦部位に肥厚した角質を伴うものを重症とした。

[結果]

臨床像

5人中3人（症例1, 2, 4）が中等症、2人（症例3, 5）が軽症であった。

変異検出

症例1は全エクソーム解析によって新規報告の遺伝子変異を検出した。

c.2255-2257del,P.Ile752-Tyr753delinsAsn は患者および患者の父と妹からも検出され、サンガー法で検出することによって変異部位を確定した (Fig. 1)。症例 2 - 5 はサンガー法によって遺伝子変異を同定し、既報告の変異であった。

3つはミスセンス変異 (症例 2, 3, 4)、1つはナンセンス変異 (症例 5)、1つは欠失変異 (症例 1) であった (Table 1)。

[考察]

今回我々は独立した 5 家系からのダリエー病患者、5 症例において 5 つの *ATP2A2* 遺伝子変異を検出した。

ATP2A2 遺伝子のコードする SERCA2b は広く全身に分布しているが、とくにケラチノサイトに強く発現している。SERCA2b は 11 個の膜貫通ドメイン (TM) を持ち、それらは TM1 から TM11 と呼ばれる。中でも TM4, 5, 6, 8 の中には 9 つの calcium binding residue (CBR) と呼ばれるカルシウムイオンの結合するアミノ酸が存在する。SERCA2b には 3 つの細胞内球状ドメインがあり、それぞれ anchor domain (A ドメイン)、phosphorylation domain (P ドメイン)、nucleotide domain (N ドメイン) である。カルシウムイオンが放出され、新規にカルシウムイオンが取り込まれる際には 3 つのドメインが一塊になり TM も大きくその構造を変化させる。

症例 1 は stalk domain における欠失変異を有していた。stalk domain は N ドメインと hinge ドメインの後方に存在する。症例 2、症例 5 はそれぞれミスセンス変異、ナンセンス変異でどちらも A ドメインのアミノ酸に影響を与える。とくに症例 5 のナンセンス変異は SERCA2b ペプチドの大半の欠損につながる重大な truncation mutation であったが、臨床像は軽症であった。症例 5 の患者は 70 歳を過ぎてからの高齢発症で、症状も今回の 5 症例の中で最も軽症と考えられる。症例 3 での遺伝子変異は SERCA2b の機能にとって重要な役割を持つ、カルシウム結合部位である CBR における 1 アミノ酸置換であったが、その臨床像は軽症であった。今回の症例の中で最重症と考えられた症例、症例 4 はダリエー病関連と思われる統合失調症を併発していたが、病因変異は SERCA2b の機能にとってそれほど重要ではない部位と思われる stalk domain での 1 アミノ酸置換であった。

In vivo の実験で、重症のダリエー病患者に認められる *ATP2A2* 遺伝子変異による SERCA2b 変異体は、内因性の野生型 SERCA2b や共発現させた野生型 SERCA2b の機能に拮抗的に働くという報告がある。もし、そのような機構が患者ケラチノサイトで実際に働いているのであれば、患者の表皮ケラチノサイトでの SERCA2b の総合的な活性を、単純に病因変異の性状、部位から予測することは困難と考えられる。

[結論]

今回の 5 症例では *ATP2A2* 遺伝子変異性状、部位と臨床像に明らかな相関は認められなかった。