

主論文の要約

**Compound heterozygotes for filaggrin gene mutations
do not always show severe atopic dermatitis**

（ フィラグリン遺伝子変異を複合ヘテロ接合体で有していても
必ずしも重症のアトピー性皮膚炎とはならない ）

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 皮膚病態学分野

（指導：秋山 真志 教授）

関谷 徳子

【緒言】

フィラグリンの前駆蛋白であるプロフィラグリンをコードするフィラグリン遺伝子 (*FLG*)の変異は尋常性魚鱗癬 (IV) の病因であるとともにアトピー性皮膚炎 (AD) 発症の重要な要因の一つであり、また、AD を合併する気管支喘息 (AS) とも有意な相関がみられている。IV では *FLG* 変異は常染色体半優性遺伝の形式を示し、*FLG* 変異を複合ヘテロ接合体で有すると重症の IV となるが、*FLG* 変異を複合ヘテロ接合体で有する症例における AD の発症率や重症度に関しては結論が出ていない。

FLG 変異は民族ごとに固有の変異が認められており、日本人、またはアジア人固有の *FLG* 変異が同定されている。近年、我々は日本人固有の 10 変異を迅速にスクリーニングするために、real-time polymerase chain reaction (PCR)による *FLG* 変異の同定法を確立した。今回、このスクリーニング法を利用し、*FLG* 変異を複合ヘテロ接合体で有し、フィラグリンの完全に欠如した 6 人の患者を同定し、詳細な検討を行った。

【対象および方法】

対象患者の *FLG* の遺伝子型と臨床症状を表 1 に示した。

対象

Family A 9 歳日本人男児 (患者 A-II-1) は乾燥肌と掌蹠の皮膚紋理の増強、葉状の落屑、湿疹があり、AD、IV と診断されている (図 1 a)。6 歳の弟 (患者 A-II-2) も AD、IV であり、乾燥肌、掌蹠皮膚紋理の増強、葉状落屑を認めた (図 1 b, c)。35 歳の母親 (患者 A-I-2) も IV であり、乾燥肌や掌蹠皮膚紋理の増強、葉状落屑を認めたが、湿疹病変はなく AD に罹患していなかった (図 1 d, e)。罹患児の父親 (患者 A-I-1) も AD ではなかった。

Family B 11 歳日本人女児 (患者 B-II-5) は幼少期より AD があり、乾燥肌と掌蹠の皮膚紋理の増強、葉状の落屑を認めたため IV の合併と診断された (図 1 f, g)。13 歳の兄 (患者 B-II-4) も乾燥肌、掌蹠皮膚紋理の増強、葉状落屑、湿疹を認め、AD および IV と診断された (図 1 h, i)。彼らの両親も IV、AD であった。

Family C 28 歳日本人女性 (患者 C-I-1) は乾燥肌と掌蹠の皮膚紋理の増強、葉状の落屑があり、幼少期より AD を患っていた。

FLG 変異の検索

各患者の genomic DNA サンプルを用いて real-time PCR により、日本人固有の 10 変異 (p.R501X, c.3321delA, p.S1695X, p.G1701X, p.S2554X, p.S2889X, p.S3296X, p.K4022X, p.Q1790X, c.441-442delA) について遺伝子型を決定した。

臨床症状の評価

各患者の IV および AD の典型的な症状を詳細に診察し、魚鱗癬スコア (IS) および Eczema Area and Severity Index (EASI) を評価した。また、血中 IgE、thymus and activation-regulated chemokine (TARC) の測定を行った。

【結果】

FLG 変異

Family A 患者 A-II-1 は p.Q1790X、p.S3296X、患者 A-II-2 は p.Q1790X、p.S2889X、患者 A-I-2 は p.S2889X、p.S3296X の複合ヘテロ接合体であった。患者 A-I-1 は p.Q1790X の変異をヘテロで有していた。

Family B 患者 B-II-5、B-II-4 は p.Q1701X、p.S2889X の複合ヘテロ接合体であった。患者 B-I-2 は p.S2889X、患者 B-I-1 は p.Q1701X の変異をヘテロで有していた。

Family C 患者 C-I-1 は c.3321delA、p.S2889X の複合ヘテロ接合体であった。

臨床症状

Family A 患者 A-II-1、A-II-2、A-I-2 の IS は各々 26.5、26.5、17 であった。AD の重症度である EASI は各々 11.6、4.6、0 であった。患者 A-II-1 は花粉症 (HF)、アレルギー性鼻炎 (AR)、アレルギー性結膜炎 (AC) を合併しており、幼少期に食物アレルギー (FA) の既往があった。血中 IgE 値は 2456 U/ml (基準値: 0-170)、TARC は 2417 pg/ml (基準値: 0-450) であった。患者 A-II-2 は HF、AR を合併しており、幼少期に FA の既往があった。血中 IgE 値は 1641 U/ml、TARC は 1507 pg/ml であった。患者 A-I-2 は AD、FA、HF、AC のいずれも発症しておらず、血中 IgE 値は 81.7 U/ml、TARC は 400 pg/ml であった。

Family B 患者 B-II-5、B-II-4 の IS はともに 27 で、EASI は各々 5.6、6.4 であった。2 人ともに FA、AS、HF、AR を合併しており、血中 IgE 値は患者 B-II-5 で 9633 U/ml、患者 B-II-4 で 9485 U/ml であった。

Family C 患者 C-I-1 の IS は 32、EASI は 18.4 で、FA、AS、HF、AR、AC を合併していた。血中 IgE 値は 20136 U/ml、TARC は 1743 pg/ml であった。

臨床症状のまとめ

6 人中 5 人の IS は中等度で (IS 26.5-32)、IV としてはかなり重症であった。残る 1 人の IS は 17 で IV としては中等症であった。AD 症例 5 人のうち、2 人は中等症の AD で (EASI 11.6-18.4)、3 人は軽症の AD (EASI 4.6-6.4) であった。残る 1 人は AD ではなかった。

AD 症例 5 人は FA があり、非 AD 症例は FA を合併しなかった。

AD 症例のうち 3 人は AS を合併しており、その 3 人全員が FA の症状を現在も有していた。

AD 症例 5 人は HF、AR、AC を合併していたが、非 AD 症例は HF、AC とともに合併していなかった。

【考察】

FLG 変異を複合ヘテロ接合体で有する患者の 70% が AD を発症するという報告もあるが、今回は 6 人中 5 人 (83%) で AD を合併していた。今回の非 AD 症例では AD 症例 5 人より IV が軽症であった。

FLG 変異と湿疹病変のある AS が関連することは知られており、今回の我々の研究においても、AD 症例のうち 3 人は AS を合併していた。一方、今回の症例の中で、非

AD 症例では AS を含め、種々のアレルギー性疾患を合併しなかった。以前からの報告同様、今回の研究でも AD 症例は幼少期に AD を発症しており、種々のアレルギー性疾患を合併していた。

FLG 変異を有する AD 患者では血清 IgE 値が高値になる傾向があるとの報告もあるが、自験例では AD 患者としては特に高値とは言えない値であった。今回の研究の AD 症例では患者の年齢が上昇するとともに血清 IgE 値も高値となる傾向が認められた ($p=0.0833$, $r=0.9000$)。

5 人の AD 症例は皮膚科専門医により治療され、AD の症状は安定している。これらのデータから、*FLG* 変異を複合ヘテロ接合体で有する AD 患者においても適切に治療を行うことで良好な状態を保つことができる可能性が示唆される。

【結語】

FLG 変異を複合ヘテロ接合体で有していても必ずしも AD を発症するわけではなく、また、発症しても重症となるわけではない。