

主論文の要旨

**Homozygous variant p.Ser427Pro in PNPLA1 is a
preventive factor from atopic dermatitis**

〔 PNPLA1 のバリエント p.Ser427Pro のホモ接合体であることは
アトピー性皮膚炎の発症予防因子となる 〕

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)

渡邊 直樹

【緒言】

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) は小児期より発症し、慢性に経過する最も一般的な皮膚疾患の一つであり、本邦の小児の 8-19%が罹患するという報告もある。AD の発症にはアレルゲンなどの環境要因とアトピー素因と呼ばれる遺伝的素因が関与している。遺伝的素因としてはフィラグリン遺伝子 (*FLG*) 変異による皮膚角層のバリア機能異常が報告されているが (Palmer et al. Nat Genet 2006)、本邦において *FLG* 変異を有する AD 患者は全体の約 27%であり (Nemoto-Hasebe et al. Br J Dermatol 2009)、それ以外の発症因子の存在が考えられていた。フィラグリン以外で角層のバリア機能に重要な因子としては、corneocyte lipid envelop (CLE) がある。これは角層細胞の表面に主に超長鎖脂肪酸を持つセラミドが結合し一層の脂質層を形成しているものであり、*ABCA12*, *ALOXE3*, *ALOX12B* など CLE の形成に関連している遺伝子群の一部は、角層の形成異常とバリア機能障害を病態として有する魚鱗癬、魚鱗癬症候群の原因遺伝子として報告されている。このため CLE は角質のバリア機能に極めて重要であると考えられるが、CLE 形成に関連する遺伝子について、AD の発症に注目して行われた研究はなかった。今回我々は CLE に関わる遺伝子群のバリエーションが、AD の発症に関与している可能性について検討した。

【対象及び方法】

健常群 143 人、AD 群 124 人を解析の対象とした。過去の文献を参考とし、CLE の形成に関与している 20 の遺伝子を抽出した。これらの遺伝子に存在する SNP のうち、5%以上のアレル頻度を持ちミスセンス変異またはナンセンス変異を引き起こすものをデータベース (Human Genetic Variation Database) を用いて検索した。最終的に 5 遺伝子 (*ALOXE3*, *PNPLA1*, *SLC27A4*, *NIPAL4* and *ELOVL4*) にある 7SNPs (rs3027232, rs74946910, rs34598813, rs12199580, rs12197079, rs4713956, rs2240953, rs6860507, rs3812153) を解析の対象とした。ここで得られた SNPs について PCR ダイレクトシーケンシング法および 2 色蛍光プローブ法により遺伝子型を決定し、統計学的に解析した。また AD 群については *FLG* 変異を有する群と有さない群それぞれについて、血清 IgE 値、血清 TARC 値、また AD の重症度スコアである IGA score についてサブグループ解析を行った。

【結果】

PNPLA1 遺伝子の SNP の 1 つである rs4713956 で、AD 群において遺伝子型 CC の出現頻度が有意に低かった (AD 群, CC:CT+TT=26:84; 健常群, CC:CT+TT=54:88; $p = 0.015$, odd ratio 0.665, 95% confidence interval 0.469-0.945) (Table)。この傾向は *FLG* 変異をもたない群では維持されていたが (AD 群, CC:CT+TT=20:67; $p=0.018$)、*FLG* 変異を有する群では見られなかった (AD 群, CC:CT+TT=6:17; $p=0.27$)。また同様の傾向は血清 IgE が中等度上昇 (171-10,000 UA/mL) している群 (AD 群, CC:CT+TT=5:30; $p=0.008$)、血清 TARC が中等度上昇 (451-10,000 IU/mL) している

群 (AD 群, CC:CT+TT=8:35; $p=0.018$)、IGA スコア 3 の群でも維持されていた (AD 群, CC:CT+TT=2:15; $p=0.032$)。以上より、AD 患者群では PNPLA1 の 427 番目のアミノ酸がプロリンのホモ接合体である割合が有意に少ないことが示された。

【考察】

PNPLA1 は patatin-like phospholipase domain-containing protein (PNPLA) ファミリーメンバーに属し、8 つの exon、533 のアミノ酸で構成される (Hirabayashi T et al. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2019)。N 末側に活性中心であり PNPLA ファミリーで保存された patatin domain と、C 末側に PNPLA1 のみが持つ Pro-rich hydrophobic region を有している (Figure)。PNPLA1 は常染色体劣性遺伝性魚鱗癬 (ARCI) の原因遺伝子として報告されている (Grall A et al. *Nat Genet* 2012) が、その機能としてはアシルセラミドの生成過程でトランスアシラーゼとして働き、CLE の形成に関与していると考えられている (Hirabayashi et al. *Nat Commun* 2017, Pichery et al. *Hum Mol Genet* 2017) (Figure)。今回の研究により、AD 患者群では PNPLA1 の 427 番目のアミノ酸がプロリンのホモ接合体である割合が有意に少ないことが明らかとなった。このことから PNPLA1 の 427 番目のアミノ酸がプロリンである場合、酵素活性が高まり、CLE の形成がより強固となることで、AD の発症が抑制されている可能性が考えられた。また、常染色体劣性先天性魚鱗癬を来たす遺伝子変異のほとんどが patatin domain に存在しているのに対し、427 番目のアミノ酸は Pro-rich hydrophobic region 上に存在していた。Pro-rich hydrophobic region は機能未知の領域であるが、patatin domain の酵素活性の調節に働いている可能性が考えられた。

【結語】

本研究により、PNPLA1 の遺伝子多型による酵素活性の違いが、AD の発症に関与している可能性が示唆された。さらに機能解析を進めることで AD の病態解明や新規治療法の開発につながることを期待される。