

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	武市 拓也
研究機関名	名古屋大学
所属部署名	大学院医学系研究科
役職名	准教授
研究課題名	完全な炎症制御による先天性魚鱗癬の克服
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

表皮融解性魚鱗癬は表皮細胞の細胞骨格として働く *KRT1* または *KRT10* 遺伝子の病的バリエーションにより発症する。一部の患者では、病変部皮膚の表皮細胞において *KRT1* や *KRT10* 遺伝子の病的バリエーションが消失し、正常な野生型に戻る復帰変異が生じることがあり、病的バリエーションを持たない表皮細胞が認められる。この特徴的な表現型は ichthyosis with confetti (IWC) と呼ばれる。IWC 患者の正常皮膚部分の表皮では、体細胞組換え (revertant somatic mosaicism: RSM) によって病因遺伝子の病的バリエーションが消失する。また、IWC 患者の皮膚組織で見られる炎症は他の魚鱗癬の病型と比較して相対的に強いことが知られている。RSM 部位の表皮細胞の機能について調べるために、IWC 患者の体細胞復帰変異によるモザイク健全皮膚由来培養表皮シートの表皮細胞について、シングルセル RNA-seq 解析を行った。基底幹細胞マーカー、細胞周期マーカー、細胞増殖マーカーの遺伝子発現量を、患者から作成した培養表皮シートと健常人コントロールの培養表皮細胞間で比較し、培養表皮シートの細胞が野生型の表皮細胞と同等の細胞増殖能を有し、安全性にも問題がないことを確認した。

さらに、皮膚バリア障害と炎症の因果関係を明らかにするため、炎症性皮膚疾患のモデルマウス (*Card14* 遺伝子ノックインマウス) を作製解析し、そのバリア機能を評価した。*Card14* 遺伝子にコードされる CARD14 は自己炎症に関連する分子であり、*Card14* 遺伝子の機能獲得型バリエーションは毛孔性紅色糠疹 5 型の原因として知られ、バリエーションを有する患者は魚鱗癬様の臨床像を引き起こすことがある。樹立した *Card14* 遺伝子の機能獲得型バリエーションをノックインしたマウスでは皮膚バリア機能の低下が認められ、さらにこのマウスに IL-17 経路の阻害剤を投与することで、炎症および皮膚病変の改善が得られた。