



TITLE:

Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Nakagawa, Kenji

CITATION:

Nakagawa, Kenji. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19886>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏名	中川 権史
論文題目	<p>Somatic <i>NLRP3</i> mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes (マックルウェルズ症候群における <i>NLRP3</i> 体細胞モザイクについて; クリオピリン関連周期熱症候群の異なる表現型で共有される遺伝的発症機序)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>クリオピリン関連周期熱症候群 (Cryopyrin-associated periodic syndrome ; CAPS) は、<i>NLRP3</i> 遺伝子の機能獲得型変異により IL-1β の過剰産生が惹起され、炎症を生じる自己炎症性疾患である。CAPS には、類似の表現型を取るが臨床的重症度が異なる 3 つの症候群、すなわち最軽症の家族性寒冷蕁麻疹 (FCAS)、中間型の Muckle-Wells 症候群 (MWS)、重症型の CINCA 症候群/NOMID が含まれる。</p> <p>CINCA 症候群/NOMID においては、約 6 割の患者では <i>NLRP3</i> 遺伝子に germline 変異が認められるが、残りの患者では germline 変異は認められず、変異陰性と考えられていた。しかし 2011 年に、この“変異陰性 CINCA 症候群/NOMID 患者”の約 70%が <i>NLRP3</i> 体細胞モザイクで発症することが、国際多施設共同研究で示された。</p> <p>MWS においても、臨床的に MWS と考えられるが germline 変異を認めない症例を経験することから、CINCA 症候群/NOMID 同様 <i>NLRP3</i> 体細胞モザイクが病因となっている可能性が推測されたため、今回本研究では、臨床的に MWS が疑われるものの Sanger 法で germline 変異が認められなかった患者に対し、次世代シーケンサーを用いて <i>NLRP3</i> 体細胞モザイクの検索を行った。</p> <p>本研究は京都大学小児科とスペイン・バルセロナ大学病院の共同研究として行い、MWS が疑われるが Sanger 法にて germline 変異を認めなかった患者を日本から 23 人、スペインから 33 人リクルートした。これらの患者に対し次世代シーケンサーを用いて体細胞モザイクの検索を行ったところ、56 人中 7 人 (12.5%) に <i>NLRP3</i> 体細胞モザイク変異を認めた。認められた変異は 6 種類で、うち 3 種類は新規変異であった。新規変異については、ASC 依存性 NF-κB 活性化・THP-1 細胞死の 2 つの機能解析の系においてどの変異も陽性を示し、いずれも病的変異であると考えられた。</p> <p>今回診断された体細胞モザイク変異を持つ MWS 患者 7 人の臨床的特徴としては、全例で発症時から蕁麻疹様皮疹・炎症反応陽性を認め、その後発熱、関節炎、頭痛、結膜炎、難聴等を含む症状を伴い慢性的な経過を示していた。これらの症例のうち 5 例で抗 IL-1 製剤が投与され、いずれの症例においてもその効果が確認さ</p>			

れた。さらに、今回の体細胞モザイク変異を持つ MWS 患者を、通常の germline 変異を持つ MWS 患者と比較したところ、両群間で有意差を認めたのは家族歴の有無のみであり、発症年齢や臨床症状には有意差を認めなかった。ただし有意差はないものの、体細胞モザイク症例は通常の germline 変異症例に比べ、疾患の発症や難聴の発症がより遅く、関節炎の発症率が高く、AA アミロイドーシスの発症が少ないという傾向が認められ、今後の症例の蓄積が必要であると考えられた。

本研究により、MWS においても体細胞モザイクによって発症する症例があることが明らかとなった。より適切な治療や遺伝カウンセリングにつなげられることから、CAPS において CINCA 症候群/NOMID だけでなく MWS が疑われる症例においても、Sanger 法にて *NLRP3* 変異が認められない際には *NLRP3* 体細胞モザイクの検索が必要と考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) の大多数では、*NLRP3* 遺伝子の機能獲得型変異により IL-1 β の過剰産生が惹起され、炎症を生じる。重症型である CINCA 症候群/NOMID では、*NLRP3* 体細胞モザイクで発症することが報告されていたが、他の表現型での報告はなかった。本研究では、中間型である Muckle-Wells 症候群 (MWS) について、臨床的に MWS と考えられるが germline 変異を認めない症例を日本・スペインから集め、次世代シーケンサーを用いて *NLRP3* 体細胞モザイクの検索を行った。結果、56 人中 7 人に *NLRP3* 体細胞モザイクを認めた。認められた 6 変異中 3 種類は新規変異で、機能解析の結果いずれも病的変異と考えられた。MWS 体細胞モザイク症例の臨床的特徴を通常の germline 変異症例と比較すると、家族歴がなく、また臨床症状に有意差を認めないものの疾患発症や難聴発症がより遅い傾向を認めた。また抗 IL-1 製剤が投与されたいずれの症例においてもその効果が確認された。MWS が疑われる症例において、*NLRP3* に germline 変異を認めない際には体細胞モザイクの検索が必要と考えられた。

以上の研究は、CAPS の遺伝的発症機序の解明に貢献し、MWS における *NLRP3* 体細胞モザイク症例の診断・治療の改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 4 月 11 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降