

## タイトル 慢性皮膚粘膜カンジダ症の病因病態解明

研究者所属・職名：医系科学研究科・教授

ふりがな おかだ さとし

氏名： 岡田 賢

主な採択課題：

- [基盤研究\(B\)「包括的アプローチによる慢性皮膚粘膜カンジダ症の分子病態の解明と治療標的の探索」\(2016-2018\)](#)
- [若手研究\(A\)「慢性皮膚粘膜カンジダ症の新規責任遺伝子の同定とSTAT1異常に伴う分子病態の解析」\(2013-2015\)](#)
- [挑戦的萌芽研究「慢性皮膚粘膜カンジダ症の疾患モデルマウスの作成と治療法の確立」\(2013-2014\)](#)

分野：免疫学、小児科学

キーワード：慢性皮膚粘膜カンジダ症、STAT1機能獲得型変異、ROR $\gamma$ T、IL-17Ra、

## 課題

- なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

慢性皮膚粘膜カンジダ症は、皮膚・爪・外陰部・口腔粘膜を中心にカンジダ感染を繰り返す遺伝性疾患である（図1）。我々の研究グループは2011年に、本症患者の約半数が、STAT1遺伝子の機能が過剰になり発症することを発見した（以後、STAT1-GOF変異）。我々は、1）STAT1-GOF変異を持つ患者の臨床症状、予後、治療法を明らかにする、2）STAT1-GOF変異で説明ができない原因不明の本症患者の病因病態を明らかにする、の2点を目的として本研究に取り組んだ。

- 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

慢性皮膚粘膜カンジダ症は稀少疾患のため、症例の集約化のため国際共同研究に積極的に取り組んだ。STAT1-GOF変異を持つ患者の臨床症状、予後、治療法を解明するために、アンケート形式の国際調査を実施した。同時に、原因不明の本症患者を国内外から広く集め、網羅的遺伝子解析を行うことで原因究明を試みた。



図1 本症患者における口腔粘膜カンジダ症

## タイトル 慢性皮膚粘膜カンジダ症の病因病態解明

## 研究成果

## ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

## 1) STAT1-GOF変異を持つ患者の臨床症状の解明

STAT1-GOF変異を持つ患者を対象に国際アンケートを行い、計40か国、274例の本症患者の臨床症状を調査した。その結果、約98%の患者がカンジダ感染症を発症することが明らかとなった。さらに、患者はカンジダのみならず、細菌・ウイルスなど多彩な病原体による感染性を発症すること、一部の患者が非常に重篤な感染症、自己免疫疾患を発症することが判明した。次に、重症例に対する治療法の確立が必要と考え、本症患者に対する造血幹細胞移植の有用性を調査した。その結果、移植により治癒が期待できるが、移植の成功率が40%と悪いことが判明した。そのため、本症の病態解明と、それに基づく治療法の開発が必要と考え、STAT1-GOF変異を持つ疾患モデルマウスを作製した。作製したモデルマウスを調査したところ、患者に類似した症状を示したことから、『疾患モデルマウス』として本症の治療法開発に有用と判断した。

## 2) STAT1-GOF変異で説明ができない原因不明の患者の病因病態解明

原因不明の本症患者に対して全エクソーム解析による網羅的遺伝子解析を実施した。国際共同研究の結果、RORγT欠損症の家系例を世界に先駆けて発見することに成功した。驚いたことに患者は、カンジダ感染以外に結核のワクチンとして使用されるBCGによる重症感染症を示した（図2）。患者がこれらの感染症を発症する原因を突き止めて研究成果を報告した（Okada S, et al. *Science*, 2015）。他に、本邦初のIL-17Ra欠損症を同定し、その病態を明らかとした。

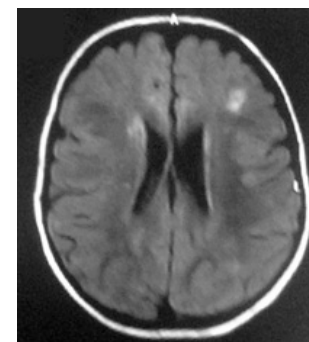


図2 RORγT欠損症患者における頭蓋内BCG感染症

## 今後の展望

## ●今後の展望・期待される効果

近年、STAT1-GOF変異を持つ患者に対して、JAK阻害薬の有用性が報告された。本邦でも、患者1例でJAK阻害薬が投与され、一定の効果が示されており（Moriya K, *Int J Hematol*. 2020）、JAK阻害薬が多くの患者で利用できるように基礎研究を続けていきたい。また最近、IL-17Rc異常症の本邦初症例（図3：世界で4症例目）を同定しており、患者の詳細な病態解析を介して、IL-17Rc異常症の病態解明を行う予定である。



図3 患者で認めた口腔粘膜カンジダ症