

シュニッツラー症候群に共通する遺伝子異常を同定 —B細胞の一部に生じる MYD88 遺伝子の後天的変異が発症に関与—

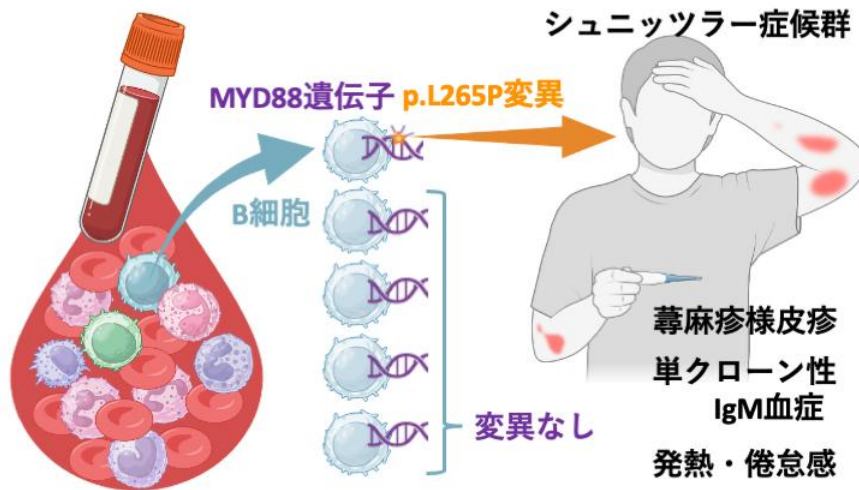
概要

● シュニッツラー症候群は、蕁麻疹様皮疹と単クローン性 IgM 血症に加え、発熱や関節痛などの全身症状を伴う成人発症の疾患であり、その発症機序はこれまで明らかになっていませんでした。

今回、京都大学大学院医学研究科皮膚科学大学院生・周 瑜儀 (ZHOU Yuyi)、同准教授・神戸 直智 (現、皮膚科研究員および兵庫医科大学皮膚科准教授)らの研究グループは、医学研究科小児科学、血液内科学、腫瘍生物学との共同研究として、カナキヌマブ (商品名: イラリス®) の有効性と安全性を検証する医師主導治験 (JRCT2051220139) に組み込まれ、IL-1 β を標的とした治療が奏功した 5 症例と、京都大学医学部附属病院を受診した 2 症例の計 7 症例を解析しました。その結果、解析した 7 症例すべてで、B 細胞の一部において MYD88 遺伝子の体細胞変異が存在することを明らかにしました。

本成果は、これまで他の自己炎症性疾患と多くの臨床的特徴を共有し、また IL-1 を標的とする薬剤が有効であることから後天発症の自己炎症性疾患として位置づけられてきたシュニッツラー症候群の発症機序の解明につながる重要な発見です。また、成人期に発症する発熱性疾患において体細胞モザイク変異の関与を示した点で、疾患発症の理解に新たな視点を提供するものです。

本研究成果は、2026 年 4 月 7 日に国際学術誌「*Allergy*」にオンライン掲載されました。



シュニッツラー症候群患者の B 細胞の一部に、MYD88 遺伝子の体細胞変異が共通して確認された。一方、他の血球細胞では遺伝子変異は確認されなかった。(© 2026 Naotomo Kambe. Image created in BioRender)

1. 背景

● シュニッツラー症候群は、慢性的な蕁麻疹様皮疹と単クローン性 IgM 血症に加え、発熱や関節痛などの急性期炎症所見を呈する、まれな後天性自己炎症性疾患です。

他の自己炎症性疾患と類似した臨床症状を示すことから、これまで自己炎症性疾患の原因として知られる遺伝子変異の探索が行われてきましたが、いずれも陰性でした。

一方、単クローン性 IgM 血症の原因として知られる MYD88 遺伝子の p.L265P 変異についても海外で検証が行われましたが、検討された 30 症例中 9 症例でしか変異が同定されなかったため、その関連性は普遍的ではないとして否定されてきました。

2. 研究手法・成果

● 海外で MYD88 遺伝子変異の有無が検証された際には、IL-1 β を産生する細胞として知られる好中球や単球を含む末梢血全体から DNA を抽出して解析が行われていました。

これに対して今回の研究では、まず 3 症例を対象として末梢血を分画し、B 細胞、T 細胞、単球、好中球などの細胞集団ごとに DNA を抽出しました。そのうえで、次世代シーケンサーを用いて全エクソン解析を行い、体細胞モザイク変異の存在を想定して各 DNA 断片を高い深度で解析しました。その結果、すべての症例において B 細胞分画でのみ MYD88 p.L265P 変異が確認されました。

この結果をさらに検証するため、MYD88 p.L265P 変異と変異のない野生型遺伝子をそれぞれ特異的に増幅するアレル特異的定量 PCR 法を構築し、別の 4 症例について解析を行いました。その結果、いずれの症例においても B 細胞分画でのみ MYD88 p.L265P 変異が確認されました。

すなわち、検討したシュニッツラー症候群 7 例すべてにおいて、B 細胞特異的な MYD88 p.L265P 体細胞変異が確認されました。

3. 波及効果、今後の予定

● 慢性蕁麻疹と単クローン性 IgM 血症はいずれも高齢者では比較的良好にみられる所見であるため、これまで偶発的にこれら 2 つの症状を併せ持つ症例とシュニッツラー症候群を慎重に鑑別する必要がありました。本研究により、単クローン性 IgM 血症に関与することが知られている MYD88 遺伝子変異が B 細胞特異的に認められる疾患として、シュニッツラー症候群を再定義することが可能となります。

● シュニッツラー症候群では、長期経過の中で一部の患者が単クローン性 IgM 血症から血液腫瘍へ進展することが知られています。本研究により MYD88 遺伝子変異が B 細胞特異的に認められることが明らかになったことで、この変異を有する細胞の増殖が、これら血液腫瘍への進展に関与している可能性が示唆されます。

● 今回同定された所見が、IgM 以外の IgG や IgA の単クローン性ガンモパチーを伴う症例を含め、他のシュニッツラー症候群患者においても普遍的に観察されるかどうかについて、今後、国内症例の収集を進めるとともに、海外研究機関との共同研究として検証を行う予定です。

● 本研究は、シュニッツラー症候群の発症に関与する共通の遺伝子異常を初めて明らかにしたものです。さらに本成果は、成人期に発症する発熱性疾患においても、特定の免疫細胞系譜の一部に炎症関連遺伝子の体細胞変異が生じることで疾患が発症する可能性を示すものです。

4. 研究プロジェクトについて

● 日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業「本邦のシュニッツラー症候群患者の急性期炎症所見に対するカナキマブを用いた多施設医師主導治験（JP24ek0109582）」および令和7年度厚生労働科学研究費補助金の難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究（研究代表：西小森 隆太・久留米大学）」および「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究（研究代表：橋本 隆・大阪公立大学）」の研究助成を受けて実施しました。

<用語解説>

● **シュニッツラー症候群**：慢性的な蕁麻疹（じんましん）様皮疹と単クローン性 IgM 血症（後述）に加え、発熱や関節痛などの全身症状を伴うことを特徴とする、成人発症の自己炎症性疾患（後述）の一つです。1972年にフランスの皮膚科医 Liliane Schnitzler により初めて報告されました。日本では、2022年までに36人の患者がシュニッツラー症候群と診断されています。

● **自己炎症性疾患**：細菌やウイルスなどの感染がないにもかかわらず、体内で炎症が繰り返し起こる病気の総称です。免疫の働きを調節する仕組みに異常が生じ、発熱、皮疹、関節痛などの症状が現れます。アレルギーや自己免疫疾患とは異なる病態として、1999年に初めて疾患概念が提唱されました。

● **単クローン性 IgM 血症**：血液中の抗体の一種である IgM が、同一の細胞に由来する抗体として増加している状態を指します。多くの場合は無症状ですが、シュニッツラー症候群では診断の重要な手がかりとなります。

● **体細胞変異**：生まれつき全身の細胞に存在する遺伝子変異（生殖細胞系列変異）とは異なり、出生後に体の一部の細胞で新たに生じる遺伝子変異のことを指します。このような変異は特定の細胞集団にのみ存在するため、「体細胞モザイク変異」と呼ばれることもあります。

● **MYD88 遺伝子**：免疫反応を調節するシグナル伝達に関わるタンパク質をコードする遺伝子です。MYD88の p.L265P（タンパク質の265番目のアミノ酸であるロイシン<L>がプロリン<P>に置き換わる）変異は、B細胞が関与する血液疾患（IgM型単クローン性ガンモパチーやワルデンシュトレームマクログロブリン血症など）で高頻度に認められることが知られています。

● **B細胞**：白血球の一種で、抗体を産生する免疫細胞です。本研究では、シュニッツラー症候群患者において、このB細胞の一部にMYD88遺伝子の体細胞変異が存在することが明らかになりました。

<研究者のコメント>

● 私たちの研究グループは、自己炎症性疾患の一つであるクリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）において、体細胞モザイク変異の存在を世界で初めて報告しました。近年では、他の研究者によって同様の概念に基づく疾患として VEXAS 症候群が同定されるなど、自己炎症性疾患における体細胞モザイク変異の重要性が認識されるようになってきています。今回の研究成果は、これまで臨床症状や治療反応性、特に CAPS との類似性から自己炎症性疾患として理解されてきたシュニッツラー症候群に対して、「細胞系譜特異的な体細胞モザイク変異によって駆動される自己炎症性疾患」という新たな概念的理解を与えるものです。（神戸直智）

<論文タイトルと著者>

タイトル： Schnitzler syndrome as an autoinflammatory disease driven by B-cell-specific somatic MYD88 mutation.

(B 細胞特異的な MYD88 体細胞変異により駆動される自己炎症性疾患としてのシュニッツラー症候群)

著者： Yuyi Zhou, Yoko Ueki, Naoya Iwata, Hiroshi Oue, Kentaro Kato, Mengyan Li, Kazushi Izawa, Tomoyasu Jo, Seishi Ogawa, Kenji Kabashima, Naotomo Kambe.

掲載誌： *Allergy*.

DOI： <https://doi.org/10.1111/all.70338>