

**【目的】**最近我々は、CARD14 異常症を始めとした自己炎症性疾患の一部は、皮膚を炎症の主体とし、時として全身炎症を来す、自己炎症性角化症 (autoinflammatory keratinization diseases : AiKD) である、という新しい疾患概念を提唱した。しかしながら、AiKD が比較的稀な疾患であること、多彩な遺伝子変異がその病因であり、類似の臨床像を呈する症例でも原因遺伝子が異なること等、病因の完全な解明への道には、いくつもの障害が残されている。本研究では AiKD の包括的病態解明を目指し、新規治療法開発に直結する基礎的データを得ることを目的とする。

**【方法】**1. 病因遺伝子が明らかにされていない汎発性膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis : GPP) / 毛孔性紅色粧糠疹 (pityriasis rubra pilaris : PRP) 症例の DNA を用いて、全エクソームシーケンス法を行った。2. AiKD の病態を明らかにするために、GPP/PRP 症例の皮膚から抽出した RNA を用いて RNA シークエンス法を行った。3. 患者の表現型を、既報告の症例と比較して、その相違点を包括的に分析した。4. 集積された AiKD 患者を、遺伝子型に基づいて分類し、既存の炎症性角化症の治療薬について、その薬効を検討した。5. AiKD モデルマウスの作製を開始した。

**【結果】**10 家系の GPP/PRP 症例において、全エクソームシーケンス法を施行し、既報告の遺伝子変異を複数同定した。その中で、IgG4 陽性形質細胞の関連が示唆されたアロポー稽留性肢端皮膚炎の症例を報告した。また、文献的考察により、皮膚の良性腫瘍にも分類される角化性病変である汗孔角化症が、自己炎症性角化症に含まれることを世界で初めて報告し、自己炎症性角化症の疾患概念を拡大することができた。

現在想定されている汗孔角化症の病態機序

**Table 1.** Current hypothesized pathogenesis of porokeratosis in autoinflammatory keratinization diseases

Disease	Genetic causative factor (frequency)	Hypothesized pathogenic inflammatory mechanisms and pathways
Porokeratosis	<i>MVK</i> mutations (prevalent)	5-Phosphomevalonate ↓
	<i>PMVK</i> mutations (rare)	→ 5-Pyrophosphomevalonate ↓
	<i>MVD</i> mutations (prevalent)	→ Geranylgeranyl pyrophosphate ↓
	<i>FDPS</i> mutations (rare)	→ Small GTPase ↓ → interleukin-1β ↑?