196　自己炎症性角化症の病態解明と新規治療法の開発	武市　拓也

【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）／毛孔性紅色粃糠疹（pityriasis rubra pilaris：PRP）症例の DNA を用いて、全エクソームシークエンス法を行った。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、全エクソームシークエンス法を施行し、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	*MVK* mutations (prevalent) *PMVK* mutations (rare) *MVD* mutations (prevalent) *FDPS* mutations (rare)	5-Phosphomevalonate ↓ → 5-Pyrophosphomevalonate ↓ → Geranylgeranyl pyrophosphate ↓ → Small GTPase ↓→ interleukin-1β ↑?

196. 自己炎症性角化症の病態解明と新規治療法の開発

武市　拓也

名古屋大学 医学部附属病院 皮膚科

Key words：自己炎症性角化症，遺伝性皮膚疾患，自己炎症，角化異常症

緒　言

近年の分子生物学技術の進歩により、難治性遺伝性皮膚疾患の病因の解明が次第になされつつある。全身の自己炎症をきたす自己炎症性疾患についても、病因遺伝子・病因分子が続々と明らかになり、一遺伝子の変異が病因となり、全身の自己炎症をきたす「狭義の自己炎症性疾患」という疾患概念が確立されてきている［1］。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［2］。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。

近年、我々は AiKD の研究をリードしてきた。具体的には、以下を報告してきた。

1. 日本人第 1 例目の Interleukin-36（IL-36）受容体拮抗因子欠損（deficiency of interleukin-36 receptor antagonist: DITRA）症例［3］。2. 尋常性乾癬を伴わない汎発性膿疱性乾癬　（generalized pustular psoriasis : GPP）は DITRA であること［4，5］。3. Multiple self-healing palmoplantar carcinoma と家族性 keratosis lichenoides chronica は、皮膚における重要な細胞内パターン認識受容体遺伝子である *NLRP1* 遺伝子の機能獲得変異により引き起こされること［6］、4. 毛孔性紅色粃糠疹（pityriasis rubra pilaris : PRP）の 5 型が *CARD14* 遺伝子変異によって引き起こされる AiKD であること（図 1）［7］。

それらの研究の過程で、AiKD の病因遺伝子として報告されている、*IL36RN* 遺伝子と *CARD14* 遺伝子に変異がみられない GPP と PRP の 55 症例を集積した。本研究では、これまでの研究成果を発展させるため、55 症例について次世代シークエンス技術を用いて、網羅的に AiKD の新規病因遺伝子を同定することと、AiKD マウスモデルを使った生物学的製剤による病態コントロールの可否について検討するという計画の着想に至った。

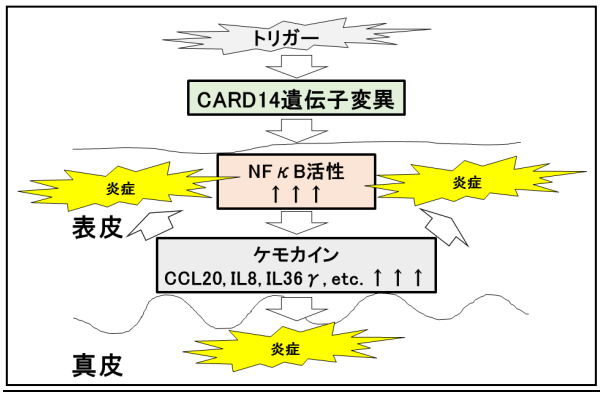


図 1.　*CARD14* 変異による NFκB 活性を介した表皮細胞の炎症経路

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。研究期間内に以下の5点を行う。

1. 既存の遺伝子変異がないAiKD患者のDNAを用いて、全エクソームシークエンス法で、病因遺伝子を同定する。
2. 同定した遺伝子およびその遺伝子産物が、どのような経路でAiKDの病態に寄与しているか、RNAシークエンス・発現差解析、皮膚免疫組織化学、培養表皮角化細胞の形質導入などの手段を用いて、多角的に解明する。
3. 同定された病因遺伝子と、既存の遺伝子変異を持つ患者の表現型を比較して、その相違点を詳細に分析する。
4. 集積されたAiKD患者を、その遺伝子型に基づいて分類し、使用されている薬剤について調べ、その薬効について検討する。
5. AiKDマウスモデルの樹立と治療薬候補製剤の検討を行う。

1、2は自己炎症性角化症の患者とその家族のDNAを用いる研究、2は患者の皮膚生検組織（すでに採取済み）と培養細胞、5.はマウスモデルを用いる研究である。

方　法

1. 病因遺伝子が明らかにされていないGPP／PRP症例のDNAを用いて、全エクソームシークエンス法を行った。
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。

結果および考察

10家系のGPP／PRP症例において、全エクソームシークエンス法を施行し、既報告の遺伝子変異を複数同定した［8，9］。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［9］。RNAシークエンス法の結果は、現在解析中である。新規遺伝子の同定はできなかったが、そのためには、今後、解析する症例数を増やす必要があると考えられた。

また、文献的考察により、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［10］、自己炎症性角化症の疾患概念を拡大することができた（表1）。汗孔角化症は、皮膚の良性腫瘍にも分類される角化性病変である。近年、メバロン酸経路に関連した遺伝子変異を持つ汗孔角化症の家族例や孤発例が報告されたが、原因遺伝子の一つとして報告されている*MVK*遺伝子の機能低下変異は、自己炎症性疾患の一つである高IgD症候群を引き起こす。この報告により、自己炎症性角化症の理解がさらに深まり、今後の詳細な病態解明につながることが期待できる。

AiKDモデルマウスについては、現在作製中である。

表1．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	*MVK* mutations (prevalent) *PMVK* mutations (rare) *MVD* mutations (prevalent) *FDPS* mutations (rare)	5-Phosphomevalonate ↓ → 5-Pyrophosphomevalonate ↓ → Geranylgeranyl pyrophosphate ↓ → Small GTPase ↓→ interleukin-1β ↑?

文献［10］より引用

文 献

1) Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. Clin Immunol. 2013 Jun;147(3):155-74. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.016. Epub 2013 Apr 9.

2) Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, Sugiura K. Autoinflammatory keratinization diseases. J Allergy Clin Immunol. 2017 Dec;140(6):1545-1547. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.019. Epub 2017 Jun 28.

3) Sugiura K, Takeichi T, Kono M, Ogawa Y, Shimoyama Y, Muro Y, Akiyama M. A novel IL36RN/IL1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis. Br J Dermatol. 2012 Sep;167(3):699-701. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10953.x. Epub 2012 Jun 20.

4) Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, Takahashi H, Shoda Y, Mitsuma T, Tsuda K, Nishida E, Togawa Y, Nakajima K, Sakakibara A, Kawachi S, Shimizu M, Ito Y, Takeichi T, Kono M, Ogawa Y, Muro Y, Ishida-Yamamoto A, Sano S, Matsue H, Morita A, Mizutani H, Iizuka H, Muto M, Akiyama M. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. J Invest Dermatol. 2013 Nov;133(11):2514-2521. doi: 10.1038/jid.2013.230. Epub 2013 May 22.

5) Takeichi T, Togawa Y, Okuno Y, Taniguchi R, Kono M, Matsue H, Sugiura K, Akiyama M. A newly revealed IL36RN mutation in sibling cases complements our IL36RN mutation statistics for generalized pustular psoriasis. J Dermatol Sci. 2017 Jan;85(1):58-60. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.10.009. Epub 2016 Oct 18.

6) Zhong FL, Mamaï O, Sborgi L, Boussofara L, Hopkins R, Robinson K, Szeverényi I, Takeichi T, Balaji R, Lau A, Tye H, Roy K, Bonnard C, Ahl PJ, Jones LA, Baker PJ, Lacina L, Otsuka A, Fournie PR, Malecaze F, Lane EB, Akiyama M, Kabashima K, Connolly JE, Masters SL, Soler VJ, Omar SS, McGrath JA, Nedelcu R, Gribaa M, Denguezli M, Saad A, Hiller S, Reversade B. Germline NLRP1 Mutations Cause Skin Inflammatory and Cancer Susceptibility Syndromes via Inflammasome Activation. Cell. 2016 Sep 22;167(1):187-202.e17. doi: 10.1016/j.cell.2016.09.001.

7) Takeichi T, Sugiura K, Nomura T, Sakamoto T, Ogawa Y, Oiso N, Futei Y, Fujisaki A, Koizumi A, Aoyama Y, Nakajima K, Hatano Y, Hayashi K, Ishida-Yamamoto A, Fujiwara S, Sano S, Iwatsuki K, Kawada A, Suga Y, Shimizu H, McGrath JA, Akiyama M. Pityriasis Rubra Pilaris Type V as an Autoinflammatory Disease by CARD14 Mutations. JAMA Dermatol. 2017 Jan 1;153(1):66-70. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.3601.

8) Murase Y, Takeichi T, Akiyama M. Aberrant CARD14 function might cause defective barrier formation. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan 16. pii: S0091-6749(18)32789-1. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.044.

9) Ogawa-Momohara M, Muro Y, Nakaguro M, Takeichi T, Kono M, Akiyama M. Acrodermatitis continua of Hallopeau with dense infiltration of IgG4-positive cells in the lesional dermis. Br J Dermatol. 2018 Nov 8. doi: 10.1111/bjd.17405.

10) Takeichi T, Akiyama M. Familial or sporadic porokeratosis as an autoinflammatory keratinization disease. J Dermatol. 2018 Sep 28. doi: 10.1111/1346-8138.14666.