

## オピニオン

## 自己炎症性角化症

杉浦 一 充\*

自己炎症性疾患は、狭義には自然免疫に関連するひとつの遺伝子の変異を病因とする遺伝性疾患のことを指し示す。自然免疫の異常はマクロファージなどの免疫系の細胞で起こると考えられる。皮膚病変は蕁麻疹様皮疹であり、病変の首座は真皮である。

近年、炎症性角化症のうち、表皮角化細胞に存在する自然免疫に関連するタンパク質をコードする1遺伝子の変異ないし多型が病因に大きく関与するという疾患群が存在することが明らかになってきた。そして近年、筆者らは皮膚所見に立脚した自己炎症性角化症 (autoinflammatory keratinization diseases: AIKD) という疾患群を提唱した(図1)<sup>1,2)</sup>。AIKDは従来の自己炎症性疾患と皮膚所見が異なる。皮膚病変の首座がAIKDは表皮と真皮、自己炎症性疾患は真皮と異なるためである。AIKDにはIL (interleukin) -36受容体拮抗因子欠損症 (deficiency of interleukin-thirty six receptor antagonist : DITRA), CARD14関連乾癬 (CARD14 mediated psoriasis : CAMPS), familial keratosis lichenoides chronica (FKLC)が含まれる(表1)。

IL-36受容体拮抗因子(IL-36Ra)の遺伝子である*IL36RN*遺伝子の機能欠損変異を背景として引き起こされる疾患がDITRAである。しかし、*IL36RN*遺伝子の機能欠損変異だけでは疾患発症には不十分であり、発症には病変部で活性化したIL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ を必要とすると考えられている(図

2)。DITRAの臨床型の最も典型的なものはGPP (generalized pustular psoriasis)である。GPPでは全身に潮紅を伴う無菌性の膿疱をきたし、発熱などの全身症状を伴う。Kogoji海綿状膿疱が特徴的な病理所見である。従来、GPPの病因は不明であったが、筆者らは「尋常性乾癬を伴わないGPPの大半はDITRAである」ことを、また基本的には常染色体劣性遺伝型式を背景とするが、ときにはヘテロ接合体変異を背景としても発症することを解明した<sup>3)</sup>。

CARD14 (caspase recruitment domain family member 14)の遺伝子である*CARD14*遺伝子のexon 24領域の常染色体優性の機能獲得変異により、家族性あるいは孤発性に幼少時に、尋常性乾癬、関節症性乾癬、GPP、毛孔性紅色枇糠疹 type Vなどの炎症性角化症を引き起こす疾患である。PRP (platelet-rich plasma)は6つのtypeに分類されるが、近年筆者らは、



図1 自己炎症性角化症と炎症性角化症、自己炎症性疾患との関係

自己炎症性角化症は自己炎症の発症メカニズムを持つ炎症性角化症である。

\* Kazumitsu Sugiura : 藤田医科大学医学部皮膚科学

表 1 自己炎症性角化症に含まれる疾患と病因遺伝子

疾患	病因遺伝子
IL-36 受容体拮抗因子欠損症 (DITRA) 尋常性乾癬を伴わない膿疱性乾癬 (汎発型) 疱疹状膿痂疹 急性汎発性発疹性膿疱症 再発性環状紅斑様乾癬 アロポー稽留性指端性皮膚炎 地図状舌	<i>IL36RN</i> 遺伝子
CARD14 関連乾癬 (CAMPS) 毛孔性紅色秕糠疹 type V 毛孔性紅色秕糠疹 type V 以外 (遺伝子多型として) 家族性尋常性乾癬 家族性関節症性乾癬 家族性膿胞性乾癬 (汎発型) 尋常性乾癬を伴う膿胞性乾癬 (汎発型) (遺伝子多型として)	<i>CARD14</i> 遺伝子
familial keratosis lichenoides chronica (FKLC)	<i>NLRP1</i> 遺伝子

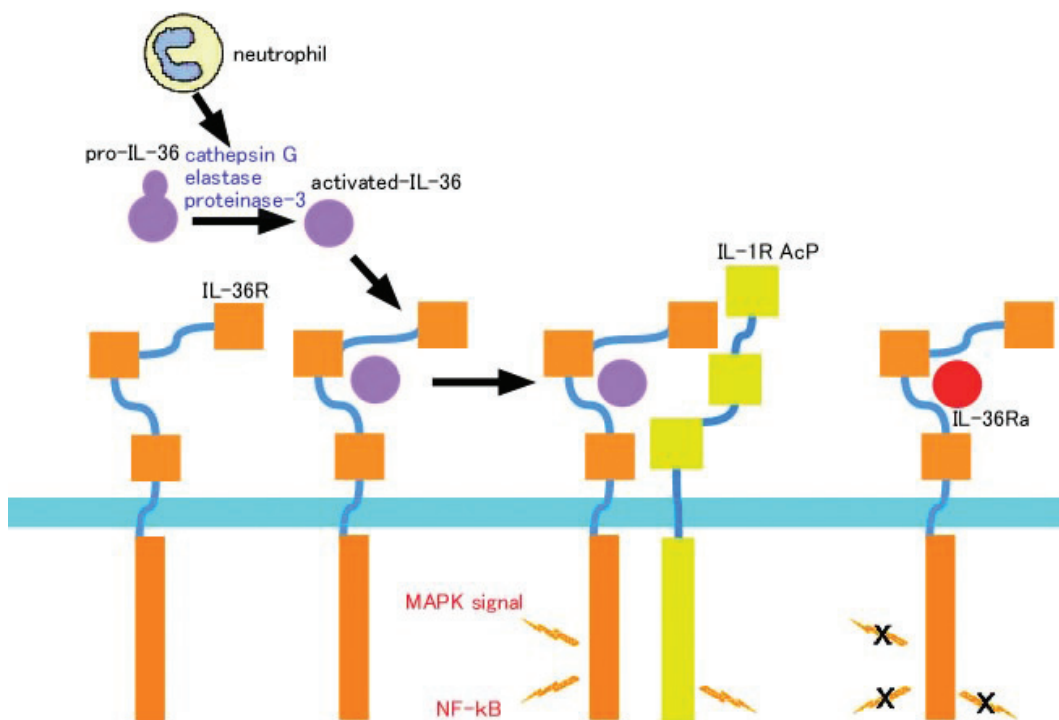


図 2 IL-36R (受容体), IL-36 および IL-36Ra の関係の模式図

IL-36 前駆体 pro-IL-36 は好中球由来のプロテアーゼで N 末を切断されて活性化した IL-36 (activated-IL-36) になる。Activated-IL-36 は IL-36R に結合し、IL-36 と IL-1RAcP が会合炎症のシグナルを伝える。IL-36Ra が IL-36R に結合すると IL-1RAcP とは会合せずシグナルを伝えない。IL-36R は表皮角化細胞と真皮樹状細胞の細胞膜上に存在する。

*CARD14* 遺伝子の機能獲得変異は毛孔性紅色秕糠疹では type V だけを引き起こし、他の 5 つの type では *CARD14* 遺伝子変異は関係ないことを明らかにした<sup>4)</sup>。

Keratosis lichenoides chronica (KLC) は線状あるいは網状の紫色の角化性苔癬状丘疹をきたす。病変は通常、四肢体幹に左右対称性である。脂漏性皮膚炎様あ

るいは乾癬様の前額部の病変もしばしばきたす。掌蹠の角化も時々みられる。爪と頭皮にも病変がみられることがある。KLCは病理組織学的には扁平苔癬と区別がつかないため、扁平苔癬の亜型と考えられている。KLCは孤発性の疾患と考えられているが、小児発症例や家族性のFKLCもある。FKLCの病因として*NLRP1*遺伝子の機能獲得変異が2016年に報告された<sup>5)</sup>。*NLRP1*遺伝子の遺伝子産物はnucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain 1 (NLRP1)である。表皮角化細胞に豊富に含まれるタンパク質である。Nod-like receptor (NLR)ファミリーに属するパターン認識受容体を有し、細胞質内でインフラマソームを形成する。IL-1 $\beta$ やIL-18を分泌させて皮膚の炎症を惹起すると考えられる。このIL-1ファミリーによる炎症がFKLCの病因と考えられる。

炎症性角化症の病態解明は容易ではない。それに対して、AIKDはひとつの遺伝子変異を病因とするため、疾患モデル動物などによる病態解明の研究を進めていくことが比較的容易である。AIKD (DITRA, CAMPS,

FKLC)の研究が進展することで、AIKDのみならず、類似の皮膚所見をきたす炎症性角化症の病態解明が進むことが期待できる。今後のAIKDの研究の進展を期待している。

## 文 献

- 1) Akiyama M, et al : Autoinflammatory keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; **140** : 1545-1547.
- 2) Akiyama M, et al : Autoinflammatory keratinization diseases: An emerging concept encompassing various inflammatory keratinization disorders of the skin. *J Dermatol Sci* 2018 ; **90** : 105-111.
- 3) Sugiura K, et al : The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol* 2013 ; **133** : 2514-2521.
- 4) Takeichi T, et al : Pityriasis Rubra Pilaris Type V as an Autoinflammatory Disease by CARD14 Mutations. *JAMA Dermatol* 2017 ; **153** : 66-70.
- 5) Zhong FL, et al : Germline NLRP1 Mutations Cause Skin Inflammatory and Cancer Susceptibility Syndromes via Inflammasome Activation. *Cell* 2016 ; **167** : 187-202.