

## 臨床トピックス

## 膿疱性乾癬（汎発型）の治療標的

杉 浦 一 充\*

## 内 容 紹 介

膿疱性乾癬（汎発型）（generalized pustular psoriasis ; GPP）は急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する。病理組織学的に角層下の表皮の海綿状態に好中球性の膿瘍からなる、Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。上気道感染、抗生剤などの薬剤、妊娠、全身性のステロイド投与などにより誘発され、再発を繰り返すことが本症の特徴である。GPP は多数の症例が、1つの遺伝子変異を病因とする。病因遺伝子は IL36RN 遺伝子あるいは CARD14 遺伝子である。IL36RN 遺伝子変異では遺伝子産物の IL-36 受容体拮抗因子（IL-36Ra）機能欠損を引き起こす。IL-36Ra 欠損症としての膿疱形成のメカニズムに基づいた新規治療法の開発が期待されている。

## は じ め に

2011年までは膿疱性乾癬（汎発型）（generalized pustular psoriasis ; GPP）の病因は不明であったが、近年 GPP の中にはインターロイキン36受容体拮抗因子欠損症（deficiency of interleukin-thirty six receptor antagonist ; DITRA）、あるいは CARD14 関連乾癬（CARD14 mediated psoriasis ; CAMPS）という自己炎症性角化症（autoinflammatory keratinization dis-

eases ; AIKD）が高頻度に含まれることが明らかになった。本稿では、DITRA と CAMPS について概説し、最後に DITRA の治療標的である、膿疱形成メカニズムについて最新の知見を述べる。

## I. 膿疱性乾癬（汎発型）

GPP は1年間に80人強が新規に登録されている。全国で2,034人の特定疾患登録患者がいる（平成27年度時点）。男女差はなく、20～30歳代と50～70歳代に発症のピークがある（難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/168>）。

GPP の前後に尋常性乾癬（PsV）の典型的皮疹を呈するタイプの「PsV を伴う GPP」と呈さないタイプの「PsV を併わない GPP」に大別される。経過中に全身性炎症に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎、好中球性胆管炎を合併するほか、まれに心・循環器不全、呼吸不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。治療法は、内服療法として、エトレチナート・シクロスポリン・メトトレキサートが、また外用療法として、副腎皮質ステロイド外用薬・活性化ビタミン D3 外用薬・両者の合剤が補助療法として用いられることがある。ナローバンド UVB 療法も慢性期には使用されることがある。抗 TNF- $\alpha$  抗体療法、抗 IL-17A 抗体療法、抗 IL-17レセプター A 抗体療法、抗 IL-23P19 抗体療法あるいは顆粒球単球吸着除去療法（granulocyte and monocyte adsorption apheresis ; GMA）も有効である。しかし、約半数の患者は繰り返す膿疱の発症に悩まされる。病因に基づいた新規治療法の開発が期待されている。

—Key words—

インターロイキン36, 活性化好中球, 好中球由来のプロテアーゼ, 膿疱性乾癬（汎発型）, CAMPS, DITRA

\*Kazumitsu Sugiura : 藤田医科大学医学部皮膚科学

## II. DITRA

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<sup>1)</sup>。DITRA の臨床型の最も典型的なものは GPP である。従来 GPP の病因は不明であったが、近年「PsV を伴わない GPP の大半は DITRA である」ことが、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が解明された<sup>2)</sup>。疱疹状膿痂疹でも DITRA の症例が存在する<sup>3,4)</sup>。急性汎発性発疹性膿疱症の一部にも DITRA の症例が存在する<sup>5)</sup>。再発性環状紅斑様乾癬は軽症の GPP 類縁疾患で厚労省の GPP のガイドラインでは GPP に含めないが、この疾患でも DITRA の症例がある<sup>6)</sup>。このように、従来臨床型から GPP と鑑別されていた膿疱症でも DITRA の症例は存在することが近年分かってきた。さらに、近年地図状舌の病因として IL36RN 遺伝子の機能欠損が注目されている<sup>7)</sup>。ヘテロ接合体変異でも地図状舌を発症する(表 1)。GPP の患者を診察するときは舌も観察を忘れないようにしたい。

ところで、DITRA にかかわらず、GPP では皮膚で IL-36 と IL-1 のシグナルが亢進している<sup>8)</sup>。DITRA での膿疱形成のメカニズムと DITRA でない GPP での膿疱形成のメカニズムに共通点があるようである。

## III. CARD14 関連乾癬 (CAMPS)

Caspase recruitment domain family member 14 (CARD14) の常染色体優性の機能獲得変異により、炎症性角化症を来す疾患が CAMPS である。家族性あるいは孤発性の PsV、関節症性乾癬、GPP、毛孔性紅色糝糠疹 V 型などが含まれる(表 2)<sup>9,10)</sup>。

CARD14 は CARD14 遺伝子産物である。CARD14 遺伝子の exon 2-4 領域の変異により CARD14 が機能獲得型になる。

近年本邦でも家族性の GPP で CAMPS の症例が報告されている<sup>11)</sup>。さらに、本邦の PsV を伴う GPP では CARD14 Asp176His の多型が 17% くらいの頻度である。従って本邦の GPP の遺伝子変異解析では IL36RN 遺伝子の次に CARD14 遺伝子が重要である。

CAMPS の病態は DITRA と比べると解明が遅れている。血球系の細胞に発現するファミリー分子 CARD11 はリンパ腫等と関連がありよく解析されていて、構造が類似している CARD14 も CARD11 と同様の機能を有すると考えられている。すなわち、

表 1 IL36RN 遺伝子変異を背景とすることのある疾患

疾患
尋常性乾癬をともなわない膿疱性乾癬(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

表 2 CAMPS に含まれる疾患

\* 孤発性の症例もある

疾患
毛孔性紅色糝糠疹 V 型
家族性尋常性乾癬
家族性関節症性乾癬
家族性膿疱性乾癬(汎発型)

CARD14 は表皮角化細胞に発現していて、I $\kappa$ -B kinase の足場タンパク質として働き、CARD14 の機能獲得変異は I $\kappa$ -B kinase の働きを活性化し、最終的に nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- $\kappa$ B) の活性化を来すことにより、炎症が引き起こされると類推されている(図 1)。

## IV. DITRA の膿疱形成メカニズムについて

IL36RN 遺伝子の機能欠損変異だけでは疾患発症に不十分であり、発症には病変部での活性化した IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$  による作用を必要とすると考えられている。正常皮膚では微量に発現している。TLR-4 リガンド、tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-17 などの刺激により、IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$  は主に表皮角化細胞 (keratinocyte; KC) と真皮樹状細胞 (dermal dendritic cell; DC) から、IL-36Ra は KC から前駆体として分泌されたのちに活性化された IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$  は KC と DC にある IL-36R に結合し、Mitogen-activated Protein (MAP) kinase シグナルや nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- $\kappa$ B) を活性化させて炎症を惹起させる(図 2)<sup>12)</sup>。DITRA の皮膚組織では、活性化した IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$  の発現に対して、IL-36Ra が機能欠損しているために、IL-36R を介した炎症活性化のシグナルが持続している<sup>5)</sup>。この持続的な炎症が、DITRA の病態を形成すると考えられている(図 2)。CXCL-1 や IL-8 な

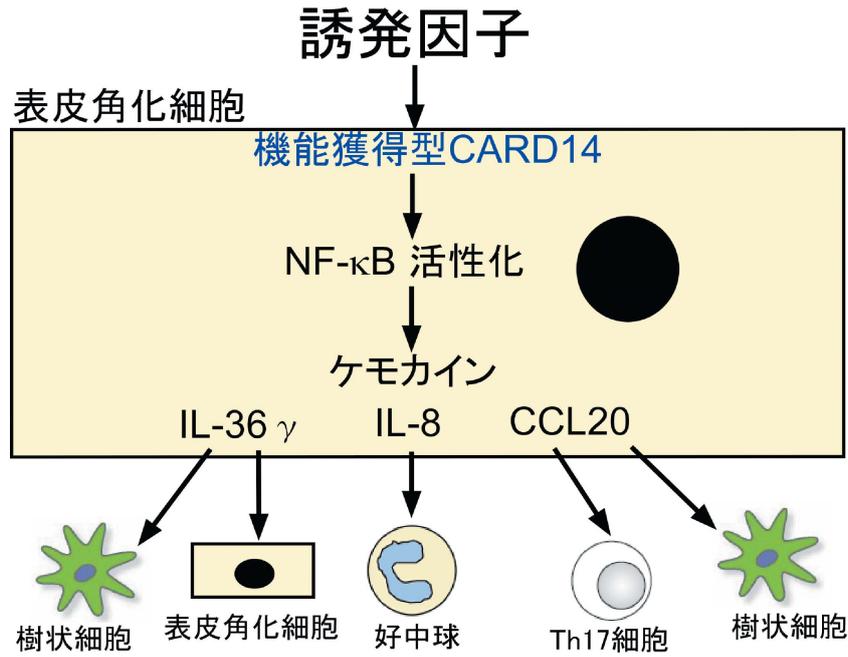


図1 機能獲得型 CARD14が炎症を引き起こすメカニズムの予測  
機能獲得型 CARD14は野生型 CARD14よりもより NF-κB を活性化しやすい。

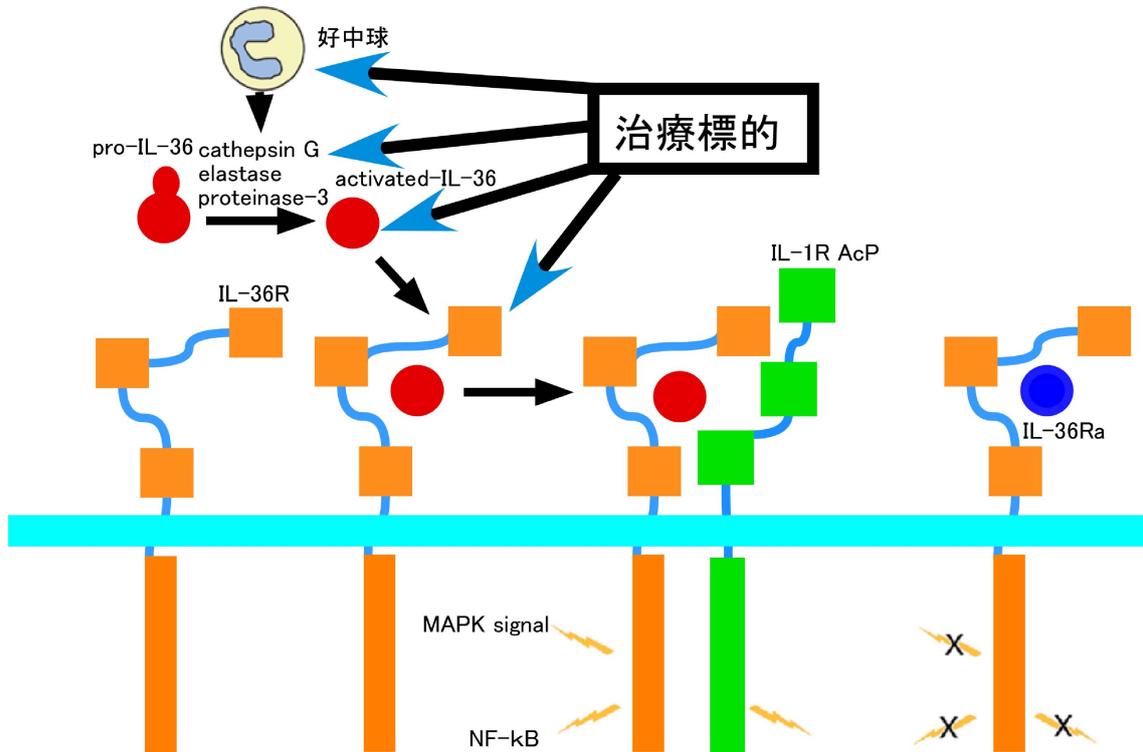


図2 DITRA における膿胞形成メカニズムの予測と治療標的

TLR-4リガンド、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17A などにより IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$  前駆体が誘導される。IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$  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 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$  (activated-IL-36) になる。activated-IL-36は IL-36R に結合し IL-36R と IL-1RAcP が会合し、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などの細胞膜上に存在する。治療標的として、活性化好中球、好中球から放出されるプロテアーゼ、activated-IL-36、IL-36R などが考えられる。

どの好中球遊走のためのケモカインが放出され、膿疱を形成する。実際に IL36rn 遺伝子ノックアウトかつ、IL36a 遺伝子トランスジェニックマウスでは、IL36a 遺伝子トランスジェニックマウスだけよりも、より重篤な好中球性皮膚炎になることが証明されている<sup>13)</sup>。近年、IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$ は、好中球由来のプロテアーゼ(カテプシンG, エラスターゼ, プロテイナーゼ3)によるN末端の切断により活性化されることが明らかになった(図2)<sup>14)</sup>。言い換えると、N末端が切断されないとIL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$ は不活性である。このことは、IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$ 、IL-36R以外にも、プロテアーゼを放出する活性化好中球、あるいは好中球から放出されるプロテアーゼがDITRAの病因に即した治療標的であることを示唆している(図2)。実際に、IL36rn 遺伝子ノックアウトマウスにイミキモドを塗布したモデルマウスでは好中球の抑制によって治癒することが観察されている<sup>12)</sup>。GMAは活性化した好中球を除去する治療法であるため、病因に即した治療法といえるであろう。抗TNF- $\alpha$ 抗体療法、抗IL-17A抗体療法、抗IL-17レセプターA抗体療法、抗IL-23P19抗体療法も間接的に好中球に働きかけてGPPの治療をしている可能性がある。

## おわりに

DITRAの膿疱形成メカニズムは次第に明らかになりつつある。活性化好中球、好中球から放出されるプロテアーゼ、IL-36シグナルという標的に対する新規治療薬開発が期待されている<sup>12)</sup>。DITRAでないGPPの膿疱形成のメカニズムがDITRAと類似なのか、別経路があるのか。GPPの革新的な治療薬開発の為に、きわめて重要なテーマである。

## 文献

- 1) Marrakchi S, et al : Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011 ; **365** : 620-628.
- 2) 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.
- 3) Sugiura K, et al : IL36RN mutations underlie impetigo herpeticiformis. *J Invest Dermatol* 2014 ; **134** : 2472-2474.
- 4) Sugiura K, et al : Impetigo herpeticiformis with IL36RN mutations in a Chinese patient : A founder haplotype of c.115+6T > C in East Asia. *J Dermatol Sci* 2015 ; **79** : 319-320.
- 5) Nakai N, et al : Acute generalized exanthematous pustulosis caused by dihydrocodeine phosphate in a patient with psoriasis vulgaris and a heterozygous IL36RN mutation. *JAMA dermatology* 2015 ; **151** : 311-315.
- 6) Miyake T, et al : Annular pustular psoriasis with a heterozygous IL36RN mutation. *Eur J Dermatol* 2015 ; **25** : 349-350.
- 7) Liang J, et al : Mutations in IL36RN are associated with geographic tongue. *Human genetics* 2017 ; **136** : 241-252.
- 8) Johnston A, et al : IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; **140** : 109-120.
- 9) Jordan CT, et al : Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet* 2012 ; **90** : 796-808.
- 10) Fuchs-Telem D, et al : Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012 ; **91** : 163-170.
- 11) Takeichi T, et al : Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation. *Br J Dermatol* 2017 ; **177** : 133-135.
- 12) Shibata A, et al, Toll-like receptor 4 antagonist TAK-242 inhibits autoinflammatory symptoms in DITRA. *J Autoimmun.* 2017 ; **80** : 28-38.
- 13) Blumberg H, et al : Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *J Exp Med* 2007 ; **204** : 2603-2614.
- 14) Henry CM, et al. Neutrophil-Derived Proteases Escalate Inflammation through Activation of IL-36 Family Cytokines. *Cell reports* 2016 ; **14** : 708-722.