

マルホ皮膚科セミナー

2019年6月17日放送

「第82回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ③シンポジウム5-3

Autoinflammatory keratinization disease

としての膿疱性乾癬」

名古屋大学大学院 皮膚科
助教 武市 拓也

はじめに

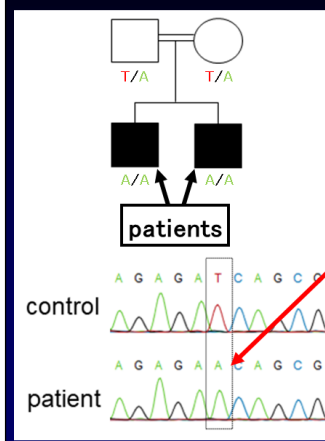
2017年、私たちは、皮膚を炎症の主座とし時として全身炎症を来す新しい疾患概念、自己炎症性角化症 (autoinflammatory keratinization diseases : AiKD) を提唱しました。“自己炎症”という概念は、自然免疫系の遺伝性異常症を念頭に考え出されました。1) 具体的な疾患としては、インターロイキン 36 (interleukin-36 : IL36) 受容体拮抗因子 (IL36Ra) 関連膿疱症や CARD14 (caspase recruitment domain family member 14) 関連膿疱性乾癬等が AiKD に含まれます。この概念で各疾患を捉えることは、病態メカニズムの正確な理解を可能とし、適切な治療法の選択へと繋がります。本稿では、AiKD の中の膿疱性乾癬に焦点をあてて、その病態から治療までについて、最新の知見を交えて紹介します。

IL36RN 遺伝子変異を発症因子とする

汎発性膿疱性乾癬

汎発性膿疱性乾癬は、膿疱性乾癬の中で、発熱、全身倦怠感、発赤や四肢のむくみとともに全身に膿疱が出現する重症な病型です。汎発性膿疱性乾癬は、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業における臨床調査研究対象疾患に指定されています (指定難病 37)。²⁾

インターロイキン36受容体拮抗因子欠損症の家系



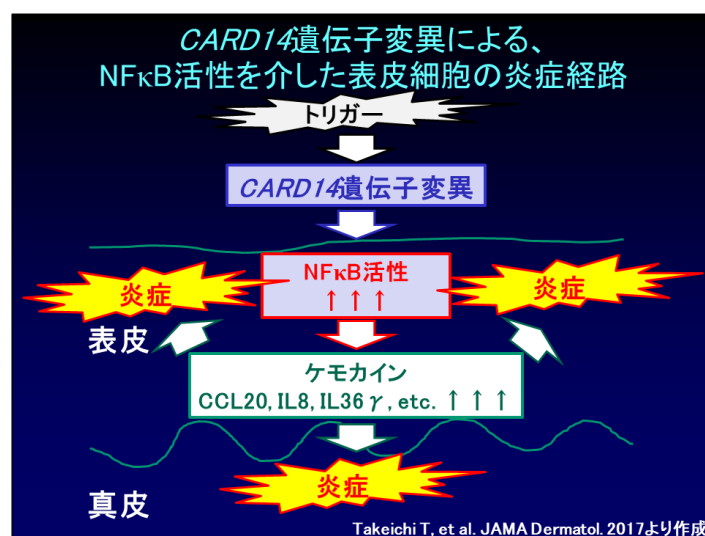
全エクソームシーケンス解析を施行し、**IL36RN 遺伝子変異 (c.125T>A, p.Ile42Asn)** をホモ接合体で同定した。

Takeichi T, et al. J Dermatol Sci. 2017より作成

2011年に、汎発性膿疱性乾癬の中でも稀な、家族内に患者が多く見られる家族性汎発性膿疱性乾癬について、チュニジア・フランスの合同研究チームにより、その病因がインターロイキン 36 受容体拮抗因子の欠損であることが報告されました。³⁾ その後私たちの研究グループは、尋常性乾癬が先行しない汎発性膿疱性乾癬の患者の 8 割以上はインターロイキン 36 受容体拮抗因子欠損症であることを明らかにしました。^{4,5)} 逆に、尋常性乾癬が先行する汎発性膿疱性乾癬では、インターロイキン 36 受容体拮抗因子の欠損はほとんど見られないことを証明しました。インターロイキン 36 受容体拮抗因子欠損症は、インターロイキン 36 受容体拮抗因子をコードしている、*IL36RN* 遺伝子の機能喪失変異により発症します。^{3,4)} インターロイキン 36 は、インターロイキン 1 (interleukin-1 : IL1) ファミリーに属する炎症性サイトカインの一つです。インターロイキン 36 受容体拮抗因子欠損症の皮膚組織では、インターロイキン 36 受容体拮抗因子の機能低下のために、健常人の皮膚組織と比較して、インターロイキン 36 受容体を介した炎症活性化のシグナルが亢進しやすくなっていると考えられています。*IL36RN* 遺伝子変異による汎発性膿疱性乾癬は、基本的には常染色体劣性遺伝形式を背景としますが、時にはヘテロ接合体変異を背景としても発症することが報告されています。^{6,7)} また、汎発性膿疱性乾癬の類縁疾患である疱疹状膿痂疹 (impetigo herpiformis) や、⁸⁾ 限局性膿疱性乾癬に分類されるアロポー稽留性肢端皮膚炎、⁹⁾ 重症薬疹の 1 つの病型である急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)、^{10,11)} 再発性環状紅斑様乾癬 (annular pustular psoriasis, APP) の中にも、⁶⁾ *IL36RN* 遺伝子変異を持つ症例が含まれていることが分かってきています。

CARD14 遺伝子変異による、常染色体優性遺伝形式をとる汎発性膿疱性乾癬

2012年、家族性乾癬家系において、*CARD14* (caspase recruitment domain family member 14) 遺伝子の変異が見られることが報告されました。¹²⁾ 同じ年に、家族性毛孔性紅色秕糠疹の家系においても、*CARD14* 遺伝子の変異が見られることが報告されました。¹³⁾ 毛孔性紅色秕糠疹は、毛孔性角栓、融合傾向のある毛孔周囲性紅斑、掌蹠の過角化および頭部秕糠疹を特徴とする、乾癬類縁疾患です。私たちも、毛孔性紅色秕糠疹の患者の中で、V型に分類される患者が *CARD14* 遺伝子の変異を持ち、V型以外の病型の毛孔性紅色秕糠疹の患者は *CARD14* 遺伝子多型と関連があることを報告しています。¹⁴⁾ さらに、汎発性膿疱性乾癬や掌蹠膿疱症においても、*CARD14* 遺伝子の多型との関連性が報告されていました。*CARD14* は、NFκB と呼ばれる転写因子を活性化して、様々なケモカインを誘導し、炎症を引き起こす分子で、*CARD14* 遺伝子に変異があ



る患者さんでは、表皮の角化細胞でこのNFκBの活性が亢進し、炎症が過剰に惹起されると考えられています。¹²⁻¹⁴⁾ 最近私たちは、常染色体優性遺伝形式をとり三世代に渡る、3名の患者さんを含む汎発性膿疱性乾癬家系の遺伝子変異解析を行い、過去に毛孔性紅色糠疹家系で報告のある、*CARD14* 遺伝子のスプライスサイト変異 (c.349+1G>A) をヘテロ接合体で同定しました。そして本家系を、*CARD14* 遺伝子変異による常染色体優性遺伝形式をとる汎発性膿疱性乾癬の家系として報告しました。¹⁵⁾ 汎発性膿疱性乾癬の症例の中には、*IL36RN* 遺伝子の機能喪失変異を発症因子とする汎発性膿疱性乾癬だけでなく、*CARD14* 遺伝子の機能獲得変異を発症因子とする汎発性膿疱性乾癬もあることを念頭において、診療を行う必要があると考えます。

AiKD とは？

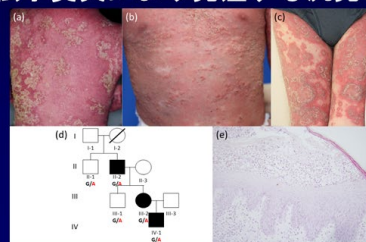
自己炎症性角化症 (AiKD) とは、以下に述べる四つの特徴を満たす疾患概念です。1) 表皮と真皮浅層を一次的な炎症の主座とすること、2) 表皮と真皮浅層の炎症が、本症の主な臨床像である過角化を来すこと、3) 疾患の一次的発症因子は、主に遺伝的な素因による、表皮と真皮浅層での自然免疫の過剰活性化 (自己炎症) であること、4) 疾患の発症機序として、自己炎症性の機序だけでなく、自己炎症性機序と自己免疫的機序の混合した病態を有する疾患も含むこと。¹⁾ 具体的には、これまでにお話ししてきたインターロイキン 36 (interleukin-36: IL36) 受容体拮抗因子 (IL36Ra) 関連膿疱症や *CARD14* (caspase recruitment domain family member 14) 関連膿疱性乾癬に加え

汎発性膿疱性乾癬の発症因子

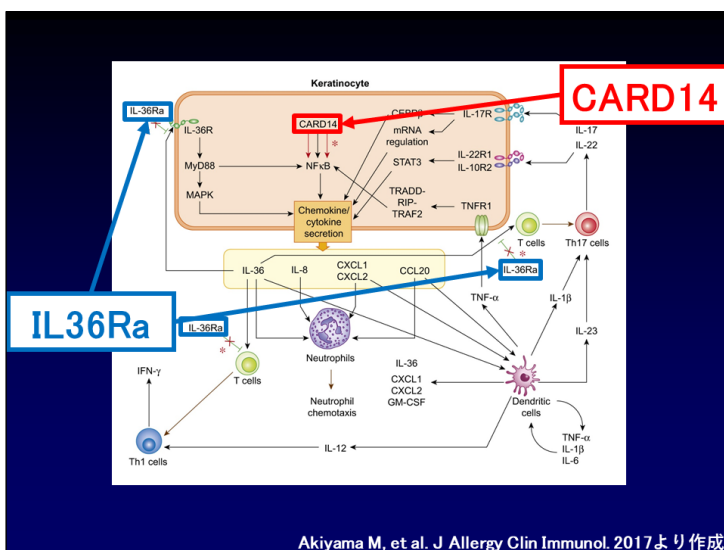
- *IL36RN* 遺伝子変異により発症する汎発性膿疱性乾癬



- *CARD14* 遺伝子変異により発症する汎発性膿疱性乾癬



Takeichi T, et al. J Dermatol Sci. 2017, Takeichi T, et al. Br J Dermatol. 2017より作成



Akiyama M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017より作成

自己炎症性角化症に含まれている疾患とその発症機序

| 疾患 | 遺伝的発症因子 (頻度) | 表皮細胞での炎症の発症機序と経路 |
|------------------------------------|-----------------------------|--|
| IL36Ra関連膿疱症 | 主に常染色体劣性遺伝 | |
| 汎発性膿疱性乾癬 (尋常性乾癬を伴わない) | <i>IL36RN</i> 変異 (高頻度) | IL-36 → MyD88 → NFκB / MAPK → TNF, IL-1, IL-8, IL-17, IL-36, CXCL1, CXCL2, CCL20 |
| 疱疹状膿疱疹 | <i>IL36RN</i> 変異 (高頻度) | |
| 稽留性肢端皮膚炎 | <i>IL36RN</i> 変異 (希ではない) | |
| <i>CARD14</i> 関連膿疱性乾癬 | 常染色体優性遺伝 | |
| 汎発性膿疱性乾癬 (尋常性乾癬を伴う) | <i>CARD14</i> バリエント (希ではない) | CARD14 → NFκB → IL-36, IL-8, CXCL1, CXCL2, CCL20 |
| 掌跖膿疱性乾癬 | <i>CARD14</i> バリエント (希ではない) | |
| 毛孔性紅色糠疹 (PRP) | 常染色体優性遺伝 | |
| PRP V型 | <i>CARD14</i> 変異 (高頻度) | |
| PRP V型以外 | <i>CARD14</i> バリエント (希) | |
| 家族性 Keratosis lichenoides chronica | <i>NLRP1</i> 変異 (不明) | NLRP1 → inflammasome → caspase-1 → IL-1 → TNF, GM-CSF, IL-36 |

Akiyama M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017より作成

て、*NLRP1* 遺伝子変異により引き起こされる、家族性 *keratosis lichenoides chronica* 等の疾患が含まれています (表)。¹⁶⁾ 私たちは、AiKD に含まれる疾患は、今後ますます増えていくだろうと予想しています。¹⁷⁾

AiKD としての膿疱性乾癬の治療と、乾癬診療における遺伝子診断の重要性

これまでお話ししてきたように、汎発性膿疱性乾癬の患者さんについて、*IL36RN* 遺伝子や *CARD14* 遺伝子の遺伝子診断を行うことは、早期診断や早期治療介入などに繋がること期待されます。例えば、*CARD14* 遺伝子変異を持つ AiKD の症例では、抗インターロイキン 12/23p40 抗体製剤が有効であったという複数の報告があります。¹⁶⁾ *IL36RN* 遺伝子変異を持つ AiKD の症例でも、いくつかの生物学的製剤や、顆粒球吸着療法を使用した治療報告があります。AiKD としての膿疱性乾癬の患者さんの治療選択では、個々の症例の背景にある遺伝子変異の種類や障害経路を想定し、そのカスケードをターゲットにした治療法を考えることが重要だと考えます。

また、尋常性乾癬の患者さんの中で、特定の *CARD14* 遺伝子多型の保持の有無により、抗 TNF- α 抗体製剤の有効率が異なるという報告もあります。¹⁸⁾ このような生物学的製剤の効果の予測に役立つ可能性を持つ遺伝子は、*CARD14* 遺伝子以外にも複数報告されています。したがって、膿疱性乾癬患者さんの遺伝子変異解析は、早期診断や血縁者の発症予測のみならず、薬剤の感受性ならびに薬剤選択にも有用なバイオマーカーになる可能性があります。近年の分子生物学技術の進歩により、病因遺伝子変異の解析の方法はますます便利になり、私たち臨床医の身近なものになりつつあります。この技術をうまく活用し、難治性疾患である膿疱性乾癬患者さんの診断と治療に役立てていくことが、大切だと考えます。

文献

- 1) Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, Sugiura K. Autoinflammatory keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1545-1547.
- 2) 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/>
- 3) Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011 Aug 18;365(7):620-8.
- 4) Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, et al. 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.
- 5) Takeichi T, Togawa Y, Okuno Y, et al. 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.
- 6) Miyake T, Umemura H, Doi H, et al. Annular pustular psoriasis with a heterozygous IL36RN mutation. *Eur J Dermatol.* 2015 Jul-Aug;25(4):349-50.

- 7) Oi R, Takeichi T, Okuno Y, et al. An infant with generalized pustular psoriasis and geographic tongue had a heterozygous IL36RN mutation and IgG2 deficiency. *J Dermatol Sci*. 2018 May;90(2):216-218.
- 8) Sugiura K, Oiso N, Iinuma S, et al. IL36RN mutations underlie impetigo herpetiformis. *J Invest Dermatol*. 2014 Sep;134(9):2472-2474.
- 9) Ogawa-Momohara M, Muro Y, Nakaguro M, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau with dense infiltration of IgG4-positive cells in the lesional dermis. *Br J Dermatol*. 2019 Apr;180(4):941-942.
- 10) Navarini AA, Valeyrie-Allanore L, Setta-Kaffetzi N, et al. Rare variations in IL36RN in severe adverse drug reactions manifesting as acute generalized exanthematous pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul;133(7):1904-7.
- 11) Sugiura K, Shoda Y, Akiyama M. Generalized pustular psoriasis triggered by amoxicillin in monozygotic twins with compound heterozygous IL36RN mutations: comment on the article by Navarini et al. *J Invest Dermatol*. 2014 Feb;134(2):578-579.
- 12) Jordan CT, Cao L, Roberson ED, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet*. 2012 May 4;90(5):796-808.
- 13) Fuchs-Telem D, Sarig O, van Steensel MA, et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet*. 2012 Jul 13;91(1):163-70.
- 14) Takeichi T, Sugiura K, Nomura T, et al. Pityriasis Rubra Pilaris Type V as an Autoinflammatory Disease by CARD14 Mutations. *JAMA Dermatol*. 2017 Jan 1;153(1):66-70.
- 15) Takeichi T, Kobayashi A, Ogawa E, et al. Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):e133-e135.
- 16) Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, Sugiura K. Autoinflammatory keratinization diseases: An emerging concept encompassing various inflammatory keratinization disorders of the skin. *J Dermatol Sci*. 2018 May;90(2):105-111.
- 17) Takeichi T, Akiyama M. Familial or sporadic porokeratosis as an autoinflammatory keratinization disease. *J Dermatol*. 2019 Apr;46(4):e125-e126.
- 18) Coto-Segura P, González-Fernández D, Batalla A, et al. Common and rare CARD14 gene variants affect the antitumour necrosis factor response among patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016 Jul;175(1):134-41.