

平成 29 年 6 月 30 日

## 自己炎症性角化症：自己炎症を発症機序として持つ、炎症性角化症の新しい疾患概念を提唱する

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松 健治）皮膚科学の秋山 真志（あきやま まさし）教授、同大学附属病院（病院長・石黒 直樹）皮膚科の武市 拓也（たけいち たくや）助教、St John's Institute of Dermatology, King's College London, Guy's Hospital の John A. McGrath 教授、藤田保健衛生大学医学部皮膚科の杉浦 一充（すぎうら かずみつ）教授の研究グループは、皮膚疾患の新しい概念として自己炎症性角化症を提唱しました。

最近、炎症性角化症のいくつかの疾患は、自己炎症性の発症機序を有することが示されてきています。今回の論文では、それらの自己炎症性発症機序を有する炎症性角化症に対する疾患概念として、「自己炎症性角化症（autoinflammatory keratinization diseases; AIKD）」を提唱しました。現時点で、自己炎症性角化症に含まれる疾患としては、汎発性膿疱性乾癬をはじめとした乾癬とその類症、毛孔性紅色粧糠疹の V 型、familial keratosis lichenoides chronica (FKLC) が挙げられます。これまで病因・発症因子が不明であったこれらの疾患において、乾癬とその類症では、CARD14 の機能獲得バリエーションや IL36RN の機能喪失変異が発症因子として認められています。毛孔性紅色粧糠疹の V 型は CARD14 の機能獲得変異が病因として明らかになってきました。さらに、FKLC において NLRP1 変異が病因として同定されました。炎症性角化症の病態を理解する上で、自己炎症性角化症という疾患概念は有用なものであり、さらに多くの炎症性角化症の発症機序が明らかになるにつれて、自己炎症性角化症に含まれる疾患は今後増えてくることが予想されます。

本研究結果は、「Journal of Allergy and Clinical Immunology」（米国東部時刻 2017 年 6 月 29 日電子版）に掲載されました。

# 自己炎症性角化症：自己炎症を発症機序として持つ、炎症性角化症の新しい疾患概念を提唱する

## ポイント

- これまで、病因、発症因子が不明であったいくつかの炎症性角化症において、自己炎症性の発症メカニズムが明らかになってきています。
- 自己炎症性発症メカニズムを有する種々の炎症性角化症を包括する新規疾患概念として、「自己炎症性角化症」を提唱しました。
- 「自己炎症性角化症」の病態を正しく理解することにより、有効な治療法の開発が期待されます。

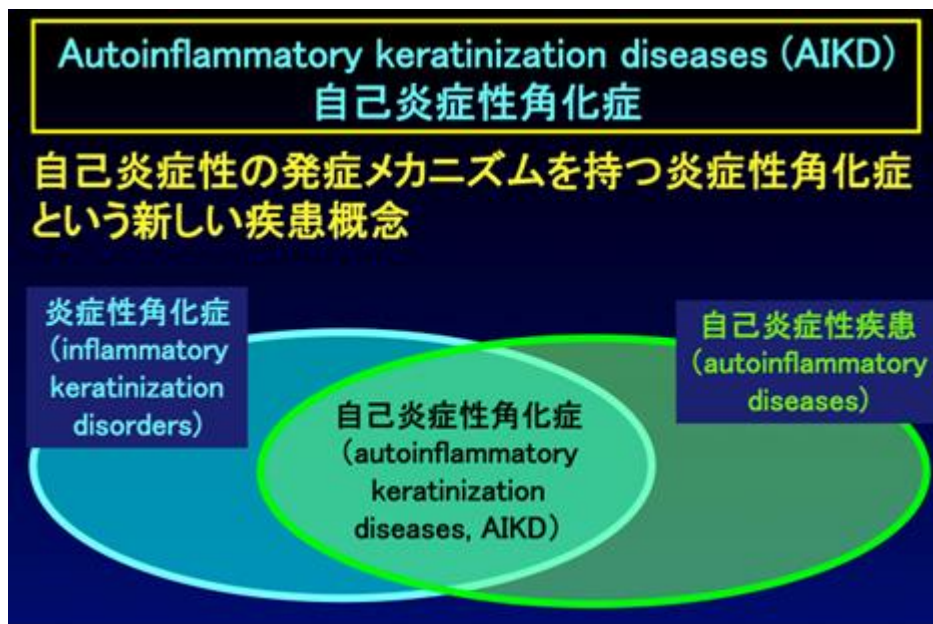
## 1. 背景

自然免疫系の遺伝的異常により、体質的に炎症を起こしやすい人に発症する炎症性疾患として、自己炎症性疾患という概念が提唱されて十数年がたちました。自己炎症性疾患/症候群として、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)、家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群(TRAPS)など、種々の疾患が知られるようになっていきます。

炎症性角化症は表皮と真皮浅層の炎症によって表皮の過角化を来す疾患群であり、乾癬、扁平苔蘚など、多くの疾患が含まれます。これまで、炎症性角化症の病因、発症因子は不明のものが多かったのですが、近年、次第に明らかになりつつあります。病因・発症因子が明らかになった炎症性角化症のなかには、自然免疫系の異常によるものがあります。それらの疾患は、皮膚症状だけでなく、全身症状をも伴うものが多く、自然免疫系の異常による炎症性角化症を包括的に理解する疾患概念が希求されていました。

## 2. 研究成果

近年、本研究グループは、汎発性膿疱性乾癬をはじめとした乾癬とその類症に、CARD14 の機能獲得バリエーションや IL36RN の機能喪失変異が発症因子として認められること、毛孔性紅色剝離疹の V 型は CARD14 の機能獲得変異が病因であること、familial keratosis lichenoides chronica (FKLC) では、NLRP1 変異が病因であることを明らかにしてきました。これまで病因・発症因子が不明であったこれらの疾患において、自己炎症性の発症メカニズムが働いていることを示しました。これらの知見に基づき、本研究グループは、炎症性角化症のうち、汎発性膿疱性乾癬をはじめとした乾癬とその類症、毛孔性紅色剝離疹の V 型、familial keratosis lichenoides chronica (FKLC) などの、発症メカニズムに自己炎症性の機序を有するものを、「自己炎症性角化症」という新しい疾患概念として包括することを提唱するに至りました。今後、これまで不明であった炎症性角化症の病因・発症因子の解明が進むにつれて、更に、新たな疾患が、自己炎症性角化症の範疇に含まれることが予想されます。



### 3. 今後の展開

これまで病因・発症因子が不明であった多くの炎症性角化症のうち、自己炎症性の発症メカニズムを有する疾患については、今後、本研究グループが今回提唱した新規疾患概念「自己炎症性角化症」の下に、包括的に理解されることが期待されます。自己炎症の性質をもつ炎症性角化症の病態を、全身性の自己炎症という遺伝的バックグラウンドを視野に入れて考えることは、自己炎症性角化症を正しく理解する上で大変重要なことです。それぞれの自己炎症性角化症の発症メカニズムを正確に知ることは、新しい病因論に基づいた画期的治療法の開発への、大きな一歩になることでしょう。

今後さらに、これまで病因・発症因子が不明であった数多くの炎症性角化症が、実は自己炎症性角化症であることが明らかとなり、それらの病態が正確に把握されることが期待されます。

### 4. 用語説明

#### 自己炎症性疾患/症候群

自然免疫関連遺伝子の変異を原因とし、発熱、発疹、関節炎、消化器症状などを伴う炎症を主病態とする疾患で、体質的に炎症が起こりやすい事により発症する一連の病気が含まれます。従来の自己免疫疾患、アレルギー疾患などの炎症性疾患の範疇に納めることができない病気です。

### 5. 発表雑誌

Masashi Akiyama<sup>a</sup>, Takuya Takeichi<sup>a</sup>, John A. McGrath<sup>b</sup>, Kazumitsu Sugiura<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, <sup>b</sup>St John's Institute of Dermatology, King's College London, Guy's Hospital, and <sup>c</sup>Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine

" Autoinflammatory keratinization diseases"

Journal of Allergy and Clinical Immunology (米国東部時刻 2017 年 6 月 29 日付けの電子版に掲載)

DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.019>

**English ver.**

<https://www.med.nagoya->

[u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Allergy\\_and\\_Clinical\\_Immunology\\_20170630en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Allergy_and_Clinical_Immunology_20170630en.pdf)