

平成 29 年 3 月 1 日

## 汎発性膿疱性乾癬のうちインターロイキン 36 受容体拮抗因子欠損症の病態の解明と治療法の開発について

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋 雅英）皮膚科学の秋山 真志（あきやままさし）教授、柴田 章貴（しばたあきたか）客員研究者（岐阜県立多治見病院皮膚科医長）、藤田保健衛生大学病院皮膚科の杉浦 一充（すぎうらかずみつ、前名古屋大学大学院医学系研究科准教授）教授らの研究グループは、汎発性膿疱性乾癬のうちインターロイキン 36 受容体拮抗因子(IL-36RN)欠損症の病態解明と、Toll-like receptor (TLR) 4 を標的とした治療法を開発しました。

乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患です。汎発性膿疱性乾癬は乾癬の一亜系に分類され、急激な発熱とともに全身の皮膚の潮紅、無菌性膿疱の多発などの症状が起こり、生涯、再発を繰り返します。遺伝性の汎発性膿疱性乾癬の病因は IL-36RN の欠損であることが報告されており、IL-36RN 欠損症(deficiency of interleukin-36 receptor antagonist: DITRA)とも呼ばれます。しかし、原因遺伝子は解明されましたが、皮疹部における炎症細胞プロファイルなどの病態の解明はなされていませんでした。

本研究では IL-36RN を欠損させたマウスに対して、TLR 4 作動薬であるリポポリサッカリドを背部に投与することにより、DITRA の皮膚病変、全身炎症としての肝膿瘍を再現しました。また後足に投与することにより関節病変の再現も行いました。さらにこれらの病変を、TLR4 阻害因子である TAK-242 を投与し治療することに成功しました。

本研究により DITRA の発症メカニズムにおいて、TLR4 を介する自然免疫の活性化が重要な役割を果たしており、さらに TLR4 阻害因子の投与による治療の可能性が示されました。

今後、薬剤の作用点についてさらに解析をすすめることにより、DITRA 症例に対して、新たな治療法となるよう、研究の進展が期待されます。

この論文で使われているマウスは藤田保健衛生大学皮膚科学にも移管され、今後は藤田保健衛生大学からも成果を出していく予定です。

本研究成果は、科学雑誌「Journal of Autoimmunity」（2017 年 2 月 11 日の電子版）に掲載されました。

# 汎発性膿疱性乾癬のうちインターロイキン 36 受容体拮抗因子欠損症の病態の解明と治療法の開発について

## ポイント

- 厚生労働省の難治性疾患克服事業における臨床調査研究対象疾患、指定難病の 1 つである汎発性膿疱性乾癬のうち、尋常性乾癬を併発しないものはインターロイキン 36<sup>\*1</sup> 受容体拮抗因子欠損症 (deficiency of interleukin-36 receptor antagonist: DITRA) と呼ばれる。
- インターロイキン 36 受容体拮抗因子 (IL-36RN)<sup>\*2</sup> を欠損させたマウスに Toll-like receptor (TLR)<sup>\*3</sup> 4 を介して刺激を与えることにより、DITRA のモデルマウスの作製に成功した。
- 本研究によって、DITRA の発症に、TLR4 を介する自然免疫が関与することが明らかになった。
- DITRA 患者に対する、TLR4 を標的とした新たな治療法の開発が期待される。

## 1. 背景

乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患です。汎発性膿疱性乾癬は、乾癬の一亜系に分類され、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、指定難病のうちの 1 つです。小児期と 30 歳代に発症することが多く、国内登録患者数は 2,000 人弱です (特定疾患個人調査票による)。汎発性膿疱性乾癬の症状は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発します。生涯、再発を繰り返します。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、関節炎を合併するほか、まれに呼吸器不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併し、時に死に至ることもあります。

遺伝性の汎発性膿疱性乾癬の病因は、インターロイキン 36 受容体拮抗因子 (IL-36RN) の欠損であることが、チュニジア、フランスの合同研究チームにより 2011 年 8 月に明らかにされ、その後、尋常性乾癬を伴わない汎発性膿疱性乾癬の病因は、IL-36RN の欠損であることが本研究グループにより報告されています。

*IL36RN* 遺伝子は、表皮角化細胞から分泌されるインターロイキン 36 受容体拮抗因子 (IL-36RN) をコードしています。IL-36RN は IL-36 作動薬と拮抗し IL-36 受容体 (IL-36R) を介した炎症反応を抑制します。IL-36RN の遺伝子変異による機能の欠損が発症因子となる汎発性膿疱性乾癬は、別名 IL-36RN 欠損症 (deficiency of interleukin-36 receptor antagonist: DITRA) とも呼ばれています。しかし、原因遺伝子は解明されましたが、皮疹部における炎症細胞プロファイルなどの病態の解明はなされていません。従来から汎発性膿疱性乾癬の誘発因子として知られているウイルス感染、細菌感染、薬剤、妊娠あるいは炎症性のサイトカインが生体内でどのようにして IL-36 の産生分泌を引き起こすのかという極めて重要なテーマについては殆ど明らかになっていません。本研究では、Toll-like receptor (TLR) を介する自然免疫に着目し、DITRA としての汎発性膿疱性乾癬モデルマウスを作成することにより、病因・病態の解明および治療法を開発することを目的としました。

## 2. 研究成果

IL-36RN を欠損させたマウスに対して、TLR4 作動薬であるリポポリサッカリド (LPS) を背部に皮下注射したところ、膿瘍が形成され、DITRA の皮膚病変が再現されました (図 1)。また、この皮

膚病変モデルは肝臓にも膿瘍を認め、DITRAの全身の炎症を再現していました(図2)。その結果、全身の炎症にはマクロファージなどが関与していると考えられました。

さらにLPSを後足に皮下注射することにより、関節の腫脹が再現され、DITRA関節炎症モデルマウスも作成することができました(図3)。このようにIL-36RNを欠損させたマウスにTLR4作動薬であるLPSを投与した場合、DITRAとしての汎発性膿疱性乾癬のモデルマウスであることが示されました。モデルマウスの病変は、TLR4阻害因子であるTAK-242を投与することにより治療することができました。DITRAの発症メカニズムにおいて、TLR4を介する自然免疫の活性化が重要な役割を果たしており、さらにTLR4阻害因子の投与による治療の可能性が示されました。

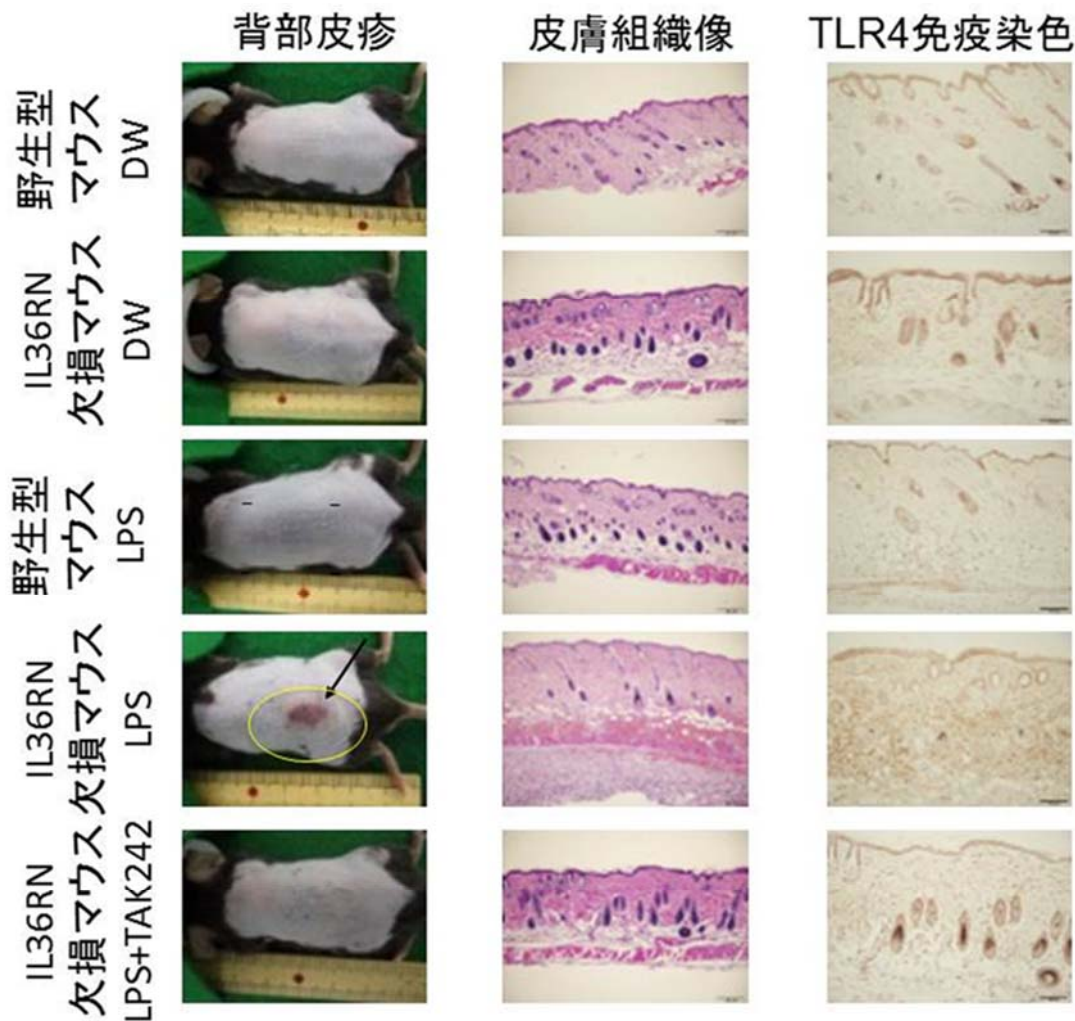


図1 LPSをIL36RN欠損マウス背部に注射すると背部に膿瘍が出現、TAK-242の投与により症状が抑えられました。

LPS(リポポリサッカリド): TLR4 agonist  
TAK-242: TLR4 antagonist  
DW: 蒸留水

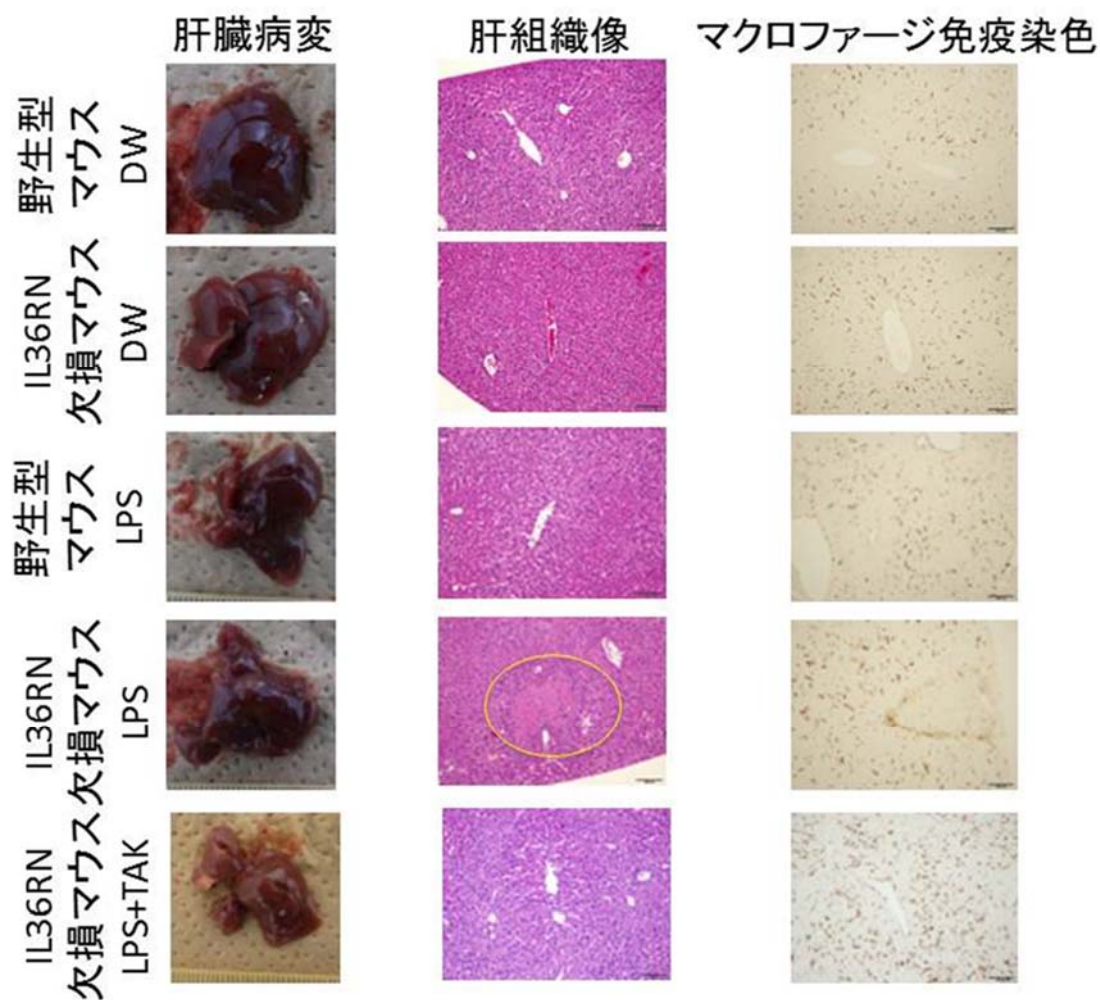


図2 LPSをIL36RN欠損マウス背部に注射すると肝臓に膿瘍が出現、TAK-242の投与により症状が抑えられました。

LPS(リポポリサッカリド): TLR4 agonist

TAK-242: TLR4 antagonist

DW: 蒸留水

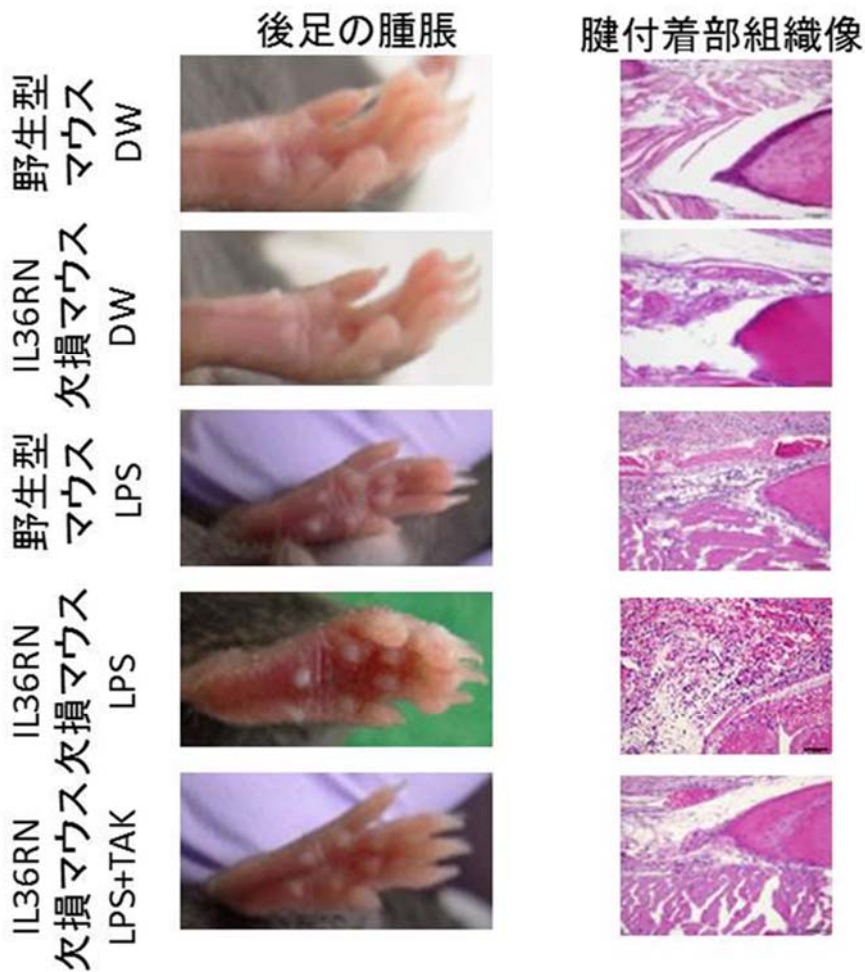


図3 LPSをIL36RN欠損マウス後足に注射すると関節の腫脹が出現、TAK-242の投与により症状が抑えられました。

LPS(リポポリサッカリド): TLR4 agonist  
TAK-242: TLR4 antagonist  
DW: 蒸留水

### 3. 今後の展開

TLR4 阻害因子は敗血症性ショックに対する治療薬として治験が行われた薬剤であり、ヒトにおける安全性が証明されている薬剤です。薬剤の作用点についてさらに解析をすすめることにより、DITRA 症例に対して、新たな治療法となるよう研究の進展が期待されます。

### 4. 用語説明

※1 インターロイキン 36(IL-36)

炎症性サイトカイン、インターロイキン 1 ファミリーの一つ。インターロイキン 36 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ の3

つのサブタイプがあります。インターロイキン 36 受容体に結合し、炎症を惹起します。

### ※2 インターロイキン 36 受容体拮抗因子(IL-36RN)

炎症抑制性のサイトカイン一つ。インターロイキン 36 受容体に結合し、インターロイキン 36 のインターロイキン 36 受容体への結合を拮抗し、炎症を抑制します。主に表皮角化細胞から分泌されます。

### ※3 Toll-like receptor

動物の細胞表面にある受容体タンパク質で、種々の病原体を感知して自然免疫（獲得免疫と異なり、一般の病原体を排除する非特異的な免疫作用）を作動させる機能があります。Toll-like receptor 4 はグラム陰性菌の外膜の成分で LPS やグラム陽性菌のペプチドグリカン層にあるリポテイコ酸をリガンドとして認識する受容体です。

## 5. 発表雑誌:

Shibata A, Sugiura K, Furuta Y, Mukumoto Y, Kaminuma O, **Akiyama M.**

Toll-like receptor 4 antagonist TAK-242 inhibits autoinflammatory symptoms in DITRA.

*Journal of Autoimmunity* (2017 年 2 月 11 日の電子版に掲載)

### English ver.

[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps\\_data/material/nu\\_medical/en/res/ResearchTopics/2016/ditra\\_20170301en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2016/ditra_20170301en.pdf)