

**TABLE 1: Top 10 Altered Transcripts in Monocyte-Derived Dendritic Cells (MoDCs) and Mouse Microglia Treated with a Therapeutic Concentration of Lithium**

Rank	Gene symbol	Probe ID	Accession ID	FC ( <i>P</i> value)		Term	Category
				(1 mM)	(5 mM)		
Human MoDCs increased							
1	<i>S100A9</i>	ILMN_1714991	NM_002965.3	1.44 (0.021)	2.83 (0.003)	Inflammation	A
2	<i>CKAP4</i>	ILMN_1790891	NM_006825.2	1.44 (0.002)	2.21 (0.001)	Membrane	A
3	<i>ENO2</i>	ILMN_1765796	NM_001975.2	1.41 (0.010)	2.65 (0.002)	Plasma membrane	B
4	<i>S100A8</i>	ILMN_1729801	NM_002964.3	1.40 (0.029)	2.68 (0.004)	Inflammation	A
5	<i>TCN2</i>	ILMN_1740572	NM_000355.2	1.37 (0.003)	2.32 (0.001)	Extracellular space	C
6	<i>C5AR1</i>	ILMN_1689836	NM_001736.3	1.36 (0.032)	2.84 (0.001)	Inflammation	A
7	<i>CLEC12A</i>	ILMN_1663142	NM_201623.2	1.35 (0.012)	2.07 (0.004)	Disulfide bond	D
8	<i>CCL5</i>	ILMN_1773352	NM_002985.2	1.34 (0.036)	2.73 (0.003)	Inflammation	A
9	<i>C3</i>	ILMN_1804151	NM_000064.2	1.31 (0.011)	2.57 (0.011)	Inflammation	A
10	<i>HSD17B14</i>	ILMN_1809483	NM_016246.2	1.30 (0.045)	1.72 (0.006)	Uncharacterized	
Human MoDCs decreased							
1	<i>EZH2</i>	ILMN_1708105	NM_004456.3	0.68 (0.034)	0.53 (0.031)	Chromatin organization	B
2	<i>CDR2L</i>	ILMN_1787191	NM_014603.1	0.68 (0.020)	0.16 (0.007)	Uncharacterized	
3	<i>LYSMD2</i>	ILMN_1724493	NM_153374.1	0.70 (0.033)	0.47 (0.004)	Uncharacterized	
4	<i>C4ORF32</i>	ILMN_1700257	NM_152400.1	0.71 (0.038)	0.59 (0.020)	Membrane	A
5	<i>HIST2H2BE</i>	ILMN_1732071	NM_003528.2	0.71 (0.004)	0.56 (0.001)	Glycyl lysine isopeptide	D
6	<i>FAM79B</i>	ILMN_1790350	NM_198485.1	0.71 (0.014)	0.27 (0.014)	Uncharacterized	
7	<i>TJP2</i>	ILMN_1664978	NM_004817.2	0.71 (0.009)	0.40 (0.006)	Domain:SH3	D
8	<i>AKAP11</i>	ILMN_1693220	NM_016248.2	0.74 (0.043)	0.61 (0.011)	Cytoskeleton	A
9	<i>BLNK</i>	ILMN_1724527	NM_013314.2	0.74 (0.017)	0.42 (0.007)	SH3/SH2 adaptor activity	E
10	<i>ST8SIA4</i>	ILMN_1756937	NM_005668.3	0.75 (0.037)	0.38 (0.004)	Signal-anchor	A
Mosue microglia increased							
1	<i>Mpo</i>	ILMN_1249030	NM_010824.1		5.44	Signal	A
2	<i>Prtn3</i>	ILMN_2758029	NM_011178.2		4.91	Signal	A
3	<i>Chi3l4</i>	ILMN_2524865	NM_145126.1		4.77	Signal	A
4	<i>Ear6</i>	ILMN_2871749	NM_053111.2		3.84	Signal	A

TABLE 1: Continued

Rank	Gene symbol	Probe ID	Accession ID	FC ( <i>P</i> value)		Term	Category
				(1 mM)	(5 mM)		
5	<i>Prg2</i>	ILMN_2613878	NM_008920.2	3.74		Signal	A
6	<i>Ffar2</i>	ILMN_2756046	NM_146187.2	3.00		Glycoprotein	A
7	<i>Hp</i>	ILMN_2944824	NM_017370.1	2.94		Signal	A
8	<i>Ear4</i>	ILMN_2868480	NM_001017422.1	2.79		Signal	A
9	<i>Plac8</i>	ILMN_2988143	NM_139198.1	2.71		Uncharacterized	
10	<i>Lcn2</i>	ILMN_2712075	NM_008491.1	2.59		Signal	A
Mouse microglia decreased							
1	<i>S100a5</i>	ILMN_2749169	NM_011312.1	0.45		Metal-binding	A
2	<i>Idh2</i>	ILMN_2595612	NM_173011.1	0.58		Acetylation	A
3	<i>Mapre2</i>	ILMN_2909378	NM_153058.2	0.58		Acetylation	A
4	<i>Siah1a</i>	ILMN_2768831	NM_009172.1	0.62		Macromolecule catabolic process	B
5	<i>Fdxr</i>	ILMN_2984012	NM_007997.1	0.63		Mitochondrial membrane	C
6	<i>Ccl7</i>	ILMN_2771176	NM_013654	0.63		Small inducible cytokine, A2 type	F
7	<i>Ppp1r10</i>	ILMN_2933399	NM_175934.2	0.63		Acetylation	A
8	<i>Ahcyl1</i>	ILMN_2428506	NM_145542	0.64		Phosphoprotein	A
9	<i>Bicd2</i>	ILMN_2469294	NM_029791	0.64		Phosphoprotein	A
10	<i>Slc41a3</i>	ILMN_3154553	NM_001037493.1	0.64		Uncharacterized	

Table shows the 10 genes that were increased or decreased with the most robust fold changes in signal intensities of samples treated with lithium (Li) divided by signal intensities of respective control samples. Each fold change (FC) represents the mean fold changes in eight comparisons for human samples, and three comparisons for mouse samples between Li-treated and control groups. Each *P* value represents statistic results in 1 mM or 5 mM Li-treated human samples compared to non-treated controls using one-way repeated measures ANOVA followed by Fisher's least significant difference *post hoc* test (GraphPad Prism version 6.0, GraphPad Software, San Diego, CA). Representative "term" and "category" for each gene were provided by the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID). The "Term" columns indicate information regarding biological process, cellular components or predicted molecular function based on sequence, constructed in each "category" database. 1 mM: treated with 1 mM Li, 5 mM: treated with 5 mM Li, A: SP\_PIR\_KEYWORDS, B: GOTERM\_BP\_FAT, C: GOTERM\_CC\_FAT, D: UP\_SEQ\_FEATURE, E: GOTERM\_MF\_FAT, F: PIR\_SUPERFAMILY.

**TABLE 2: Biological Processes in Which Li-Increased Genes in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells were Over-Represented**

Category	SP_PIR_KEYWORDS	SP_PIR_KEYWORDS
Term	Inflammation	Chemotaxis
Count	5	5
%	10.87	10.87
<i>P</i> value	$2.65 \times 10^{-07}$	$1.99 \times 10^{-05}$
Gene symbol	<i>C5AR1, S100A8, C3, S100A9, CCL5</i>	<i>C5AR1, S100A8, S100A9, CCL5, CCL18</i>
List total	44	44
Pop hits	25	72
Pop total	19235	19235
Fold enrichment	87.4	30.35
Bonferroni	$4.63 \times 10^{-05}$	$3.48 \times 10^{-03}$
Benjamini	$4.63 \times 10^{-05}$	$1.74 \times 10^{-03}$
FDR	$3.24 \times 10^{-04}$	$2.44 \times 10^{-02}$

The table shows results from Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) v6.7 analyses for identification of biological processes, in which 49 genes increased both by 1 mM and 5 mM Li treatment in human monocyte-derived dendritic cells were significantly over-represented after Bonferroni correction for multiple category comparisons ( $P < 0.05$ ). Category: original database resource terms, Term: gene set name, Count: number of genes associated with gene set, %: proportion of count genes in list total genes, *P* value: EASE Score, a modified Fisher Exact *P* value, list total: number of genes in input gene list mapped to any term in the ontology, Pop Hits: population hits, number of genes annotated to gene set on the background list, Pop total: number of genes on the background list mapped to any term in the ontology, fold enrichment: defined as the ratio of the two proportions, (count/list total)/(pop hits/pop total), Bonferroni: Bonferroni method for multiple category comparison corrections, Benjamini: Benjamini–Hochberg method for multiple category comparison corrections, FDR: False Discovery Rate method for multiple category comparison corrections, SP\_PIR\_KEYWORDS: keywords from Swiss-Prot and Protein Information Resource ([http://web.expasy.org/docs/swiss-prot\\_guideline.html](http://web.expasy.org/docs/swiss-prot_guideline.html)).

over-represented in human MoDCs ( $P = 4.63 \times 10^{-05}$  and  $P = 3.48 \times 10^{-03}$  respectively after Bonferroni correction; see Table 2). In contrast, there were no biological processes for which Li-induced genes were significantly overrepresented in mouse microglia, nor were there Li-reduced genes that were overrepresented in both human MoDCs and mouse microglia.

Among Li-induced genes, only complement component C3 (*C3*), matrix metalloproteinase 9 (*MMP9/Mmp9*) and S100 calcium binding protein A9 (*S100A9/S100a9*) were commonly increased by Li treatment in human MoDCs and mouse microglia. None of the genes were commonly decreased in Li-treated mouse microglia and human MoDCs.

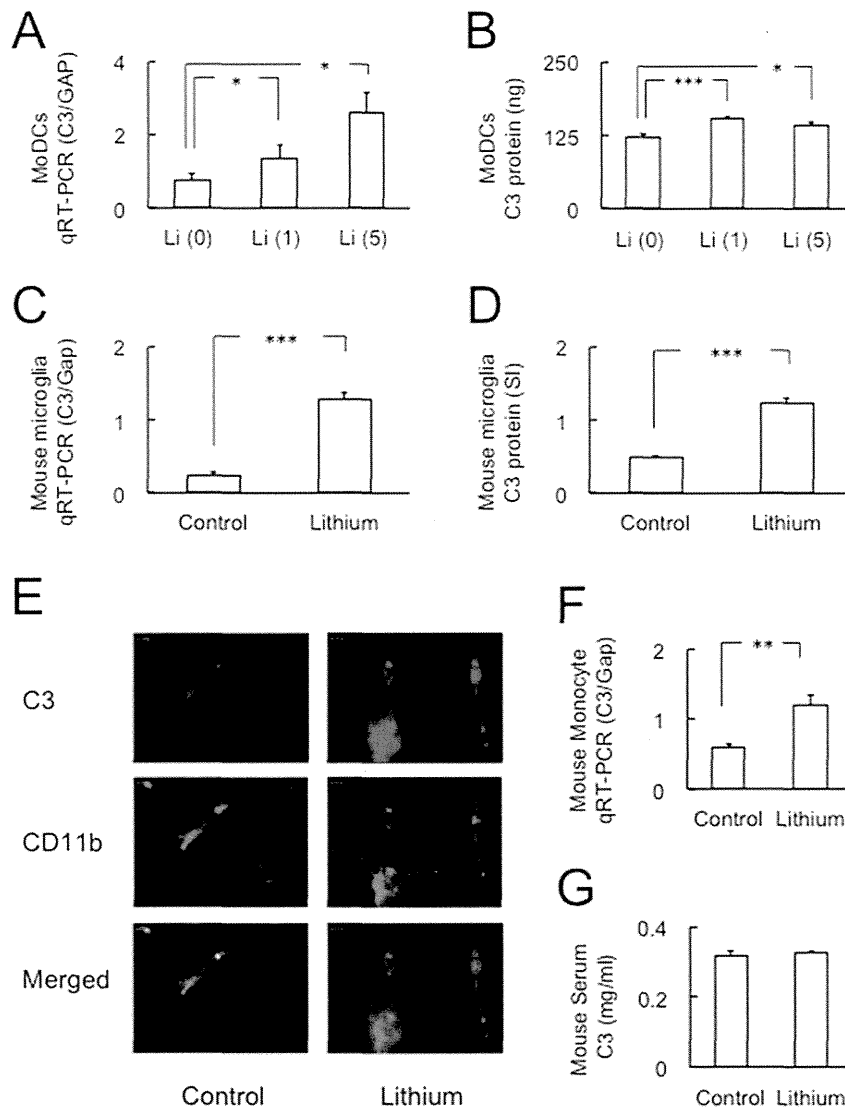
#### **Immune-Related Gene Expression is Altered in Li-Treated Human MoDCs and Mouse Microglia**

Consistent with previous reports, Li treatment increased the expression of immune-related genes in MoDCs (3). A therapeutic concentration of Li increased three immune-related genes in MoDCs, while it increased four, and decreased four

immune-related genes in microglia. Interestingly, cytokines, the levels of which are reportedly altered in serum and peripheral blood lymphocytes from BD patients treated with Li (Boufidou et al., 2004; Guloksuz et al., 2010), were not altered in human MoDCs and mouse microglia.

#### **Validation of Li-Induced C3 Expression in Human MoDCs, Mouse Microglia and Peripheral Monocytes**

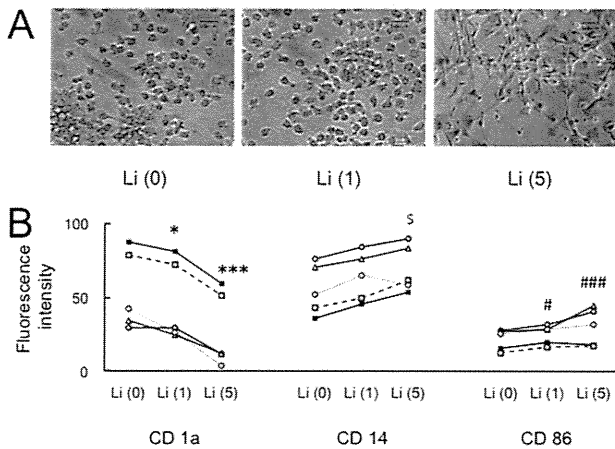
The microarray data revealed that human *C3* mRNA expression increased by 31% and 157% after treatment with 1 mM and 5 mM Li in MoDCs, respectively. *C3* mRNA expression in mouse microglia increased by 95% after Li treatment. *C3* was the top 9th and 37th most highly increased gene among all genes induced by a therapeutic concentration of Li in human MoDCs and mouse microglia, respectively. Moreover, we confirmed the microarray data with independent human MoDCs and mouse microglia, and found that *C3* transcripts were significantly increased in MoDCs by 1 mM and 5 mM Li ( $F_{(1,9)} = 6.888$ ,  $P = 0.025$ ) (Fig. 1A), and significantly increased by over 400% in mouse microglia (Fig. 1C). *C3*



**FIGURE 1:** C3 transcript and protein expression in human monocyte-derived dendritic cells (MoDCs), mouse microglia, mouse monocytes and mouse serum after lithium (Li) treatment. **A:** Bar graphs show human C3 transcript levels relative to the mean signal intensity of control samples, as measured by qRT-PCR analysis ( $n = 9$  for each group). **B:** Human C3 protein levels (ng) in MoDCs culture medium, as assessed with a human C3 ELISA kit ( $n = 6$  for each group). (Li (0): non-treated control, Li (1): treated with 1 mM Li, Li (5): treated with 5 mM Li.  $*P < 0.05$ ,  $***P < 0.001$ , compared to Li (0) group). **C:** Mouse C3 transcript levels in mouse microglia relative to the mean signal intensity of control samples, as measured by qRT-PCR analysis ( $n = 6$  mice for each group). **D:** Immunoblot analysis of mouse C3 protein in mouse hippocampus microglia using mouse anti-C3 antibody. Immunoblots were quantified using ImageJ 1.42 software ( $n = 6$  mice for each group). **E:** Immunostaining revealed the localization of mouse C3 protein in the mouse hippocampus after 2 weeks of oral administration with (right) or without (left) Li. C3 protein expression (upper, red). Expression of CD11b, a marker of mouse microglia (middle, green). Merged image shows the distribution of C3 and CD11b (lower). Cell nuclei were stained with 4,6-diamidino-2-phenylindole (blue), scale bar: 10  $\mu\text{m}$ . **F:** C3 transcript levels in mouse peripheral monocytes relative to the mean SI of control samples, as measured by qRT-PCR analysis ( $n = 6$  mice for each group). **G:** Mouse serum C3 protein levels ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), as assessed by mouse C3 ELISA ( $n = 10$  mice for each group).  $**P < 0.01$ ,  $***P < 0.001$  compared to control group. Control: oral administration with tap water, Li: oral administration with 600 mg/L. (A, B) Repeated measures one-way ANOVA followed by Dunnett's *post hoc* test. (C–G) Unpaired two-tailed Student's *t*-test. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

protein levels were also increased by 1 mM and 5 mM Li in the culture medium of human MoDCs, as assessed by ELISA ( $F_{(2,15)} = 12.06$ ,  $P < 0.001$ ) (Fig. 1B). Immunohistochemistry also confirmed the increase in C3 protein in microglia in brains of Li-treated mice (Fig. 1D,E).

In contrast to differentiated monocytic cells, although C3 mRNA levels significantly increased in mouse peripheral monocytes (Fig. 1F), C3 protein levels did not significantly increase in mouse serum after Li treatment (Fig. 1G).



**FIGURE 2: Lithium (Li) suppresses the differentiation of human monocytes into human monocyte-derived dendritic cells (MoDCs).** **A:** Photomicrographs show MoDCs cultured on day 6 without Li (Li (0); left), with 1 mM Li (middle) and with 5 mM Li (right) ( $n = 8$  for each group). Scale bar: 30  $\mu\text{m}$ . **B:** Analysis of MoDCs marker expression by flow cytometry. All cell populations were stained with the phenotypic membrane markers CD1a, CD14 and CD86. Data are expressed as fluorescence intensity compared with Li (0) ( $n = 5$  for each group). Li (0): non-treated control, Li (1): treated with 1 mM Li, Li (5): treated with 5 mM Li. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , compared to CD1a-Li (0). \$ $P < 0.05$ , compared to CD14-Li (0). # $P < 0.05$ , ### $P < 0.001$  compared to CD86-Li (0), using repeated measures one-way ANOVA followed by Dunnett's *post hoc* test. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Each line represents the response of a different individual.

qRT-PCR experiments confirmed the increases in *MMP9/Mmp9* and *S100A9/S100a9* expression in human MoDCs and mouse microglia observed in the microarray data. *MMP9/Mmp9* transcripts were significantly increased in human MoDCs only with 5 mM Li treatment ( $F_{(1,9)} = 9.287$ ,  $P = 0.012$ ) (Supp. Info. Fig. S1). However, this effect was not seen in mouse microglia. Conversely, *S100A9/S100a9* transcripts were significantly increased in mouse microglia, but not in human MoDCs ( $F_{(1,13)} = 0.835$ ,  $P = 0.434$ ) (Supp. Info. Fig. S2). Thus, *C3* represents the only gene that was significantly induced by a therapeutic concentration of Li in both human MoDCs and mouse microglia.

### Li Inhibits the Differentiation of Human MoDCs

Morphological differences were observed in human MoDCs treated with 5 mM Li, but not with 1 mM (Fig. 2A). Human MoDCs cultured with 5 mM Li differentiated toward a macrophage-like elongated morphology, and strongly adhered to culture plates. We also performed repeated measures ANOVA analyses of flow cytometry experiments based on mean fluorescence intensities of CD1a ( $F_{(2,8)} = 21.56$ ,  $P < 0.001$ ), CD14 ( $F_{(2,8)} = 9.492$ ,  $P = 0.008$ ) and CD86 ( $F_{(2,8)} = 9.395$ ,  $P = 0.008$ ) in Li-treated MoDCs. At day 6 after treating MoDCs with 5 mM Li, cells expressed low levels of

CD1a and high levels of CD14 and CD86 (Fig. 2B). Furthermore, 5 mM Li also increased the phagocytic activity of MoDCs ( $F_{(2,12)} = 5.579$ ,  $P = 0.019$ ) (Supp. Info. Fig. S3A). These findings indicate that high Li concentrations suppress the differentiation of monocytes toward MoDCs, and steer differentiation into macrophage-like cells (Rodionova et al., 2007).

### GSK-3 Inhibition Increases C3 Expression in Human MoDCs and MG6, a Mouse Microglial Cell Line

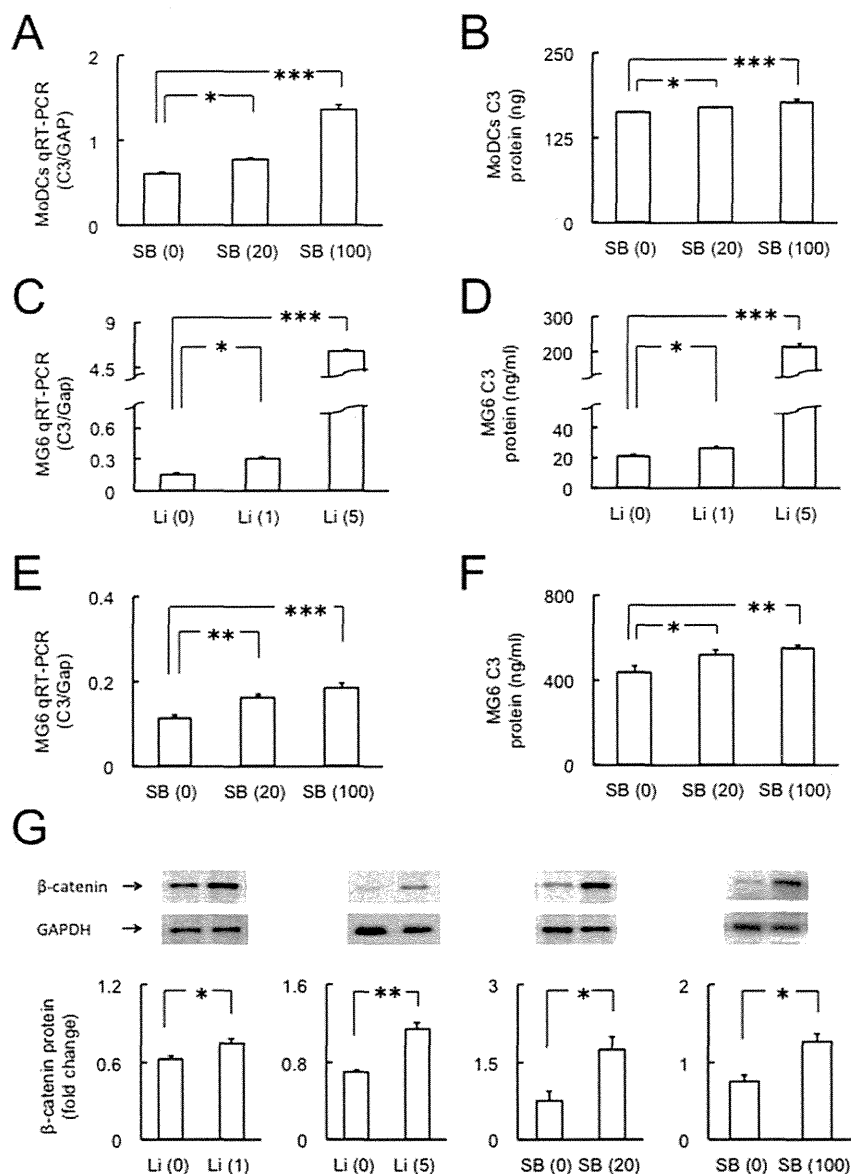
To determine whether the GSK3 inhibiting action of Li is relevant to C3 production, we treated MoDCs and MG6 cells with the GSK-3 inhibitor SB-216763 in place of Li. These cells were treated with 20 nM and 100 nM SB-216763, which have GSK-3 inhibitory potencies equivalent to 1 mM and 5 mM Li, respectively (Coghlan et al., 2000; Klein and Melton, 1996). SB-216763 significantly increased *C3* mRNA ( $F_{(2,9)} = 93.93$ ,  $P < 0.001$ ) and protein ( $F_{(2,5)} = 10.26$ ,  $P = 0.002$ ) levels in MoDCs (Fig. 3A,B). Morphological abnormalities in MoDCs were not observed in either the DMSO or SB-216763 group (Supp. Info. Fig. S4). After confirming that Li increased *C3* mRNA levels on MG-6 cells, the effect of SB-216763 on these cells was evaluated. *C3* mRNA levels in MG6 cells significantly increased by 101% and 3,994% ( $F_{(2,15)} = 7537$ ,  $P < 0.001$ ) (Fig. 3C), and *C3* protein levels increased by 27% and 926% ( $F_{(2,15)} = 3846$ ,  $P < 0.001$ ) (Fig. 3D), after 6 days of 1 mM or 5 mM Li treatment, respectively. Similarly, *C3* mRNA levels in MG6 cells significantly increased by 40% and 63% ( $F_{(2,15)} = 21.42$ ,  $P < 0.001$ ) (Fig. 3E), and *C3* protein levels increased by 19% and 25% ( $F_{(2,15)} = 7.482$ ,  $P = 0.006$ ) (Fig. 3F), after 5 days of 20 nM or 100 nM SB-216763 treatment, respectively. MG6 cells cultured in the presence of 1 mM Li had increased phagocytic activity, but not when cultured with 5 mM Li ( $F_{(2,15)} = 3.497$ ,  $P = 0.057$ ) (Supp. Info. Fig. S3B). Levels of  $\beta$ -catenin, an indicator of GSK-3 inhibition (Nelson and Nusse, 2004; Rodionova et al., 2007), was significantly increased in MG6 cells after Li and SB-216763 treatments (Fig. 3G).

### Li Increases C3 Production in Human MDMs

The effect of Li on *C3* production in human MDMs was also evaluated. There were significant differences in *C3* mRNA and protein levels in MDMs treated with 0 mM, 1 mM, or 5 mM Li. *Post hoc* analyses revealed that 1 mM and 5 mM Li significantly increased *C3* mRNA ( $F_{(2,15)} = 12.56$ ,  $P < 0.001$ ) and protein ( $F_{(2,15)} = 77.91$ ,  $P < 0.001$ ) levels in MDMs, compared with control non-treated cells (Fig. 4A,B).

### Effects of Li on C3 Production in Mouse Macrophage- and Monocyte-Like Cell Lines

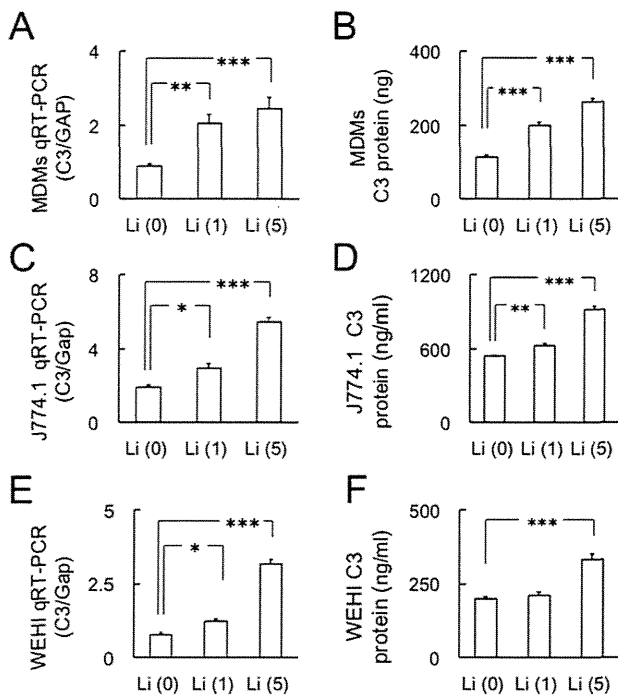
J774.1, a mouse macrophage-like cell line, and WEHI-274.1, a mouse monocyte-like cell line, were treated with 1



**FIGURE 3: GSK-3 inhibits C3 expression in human monocyte-derived dendritic cells (MoDCs) and a mouse microglia cell line.** **A:** Transcript levels of human C3 in MoDCs 6 days after administration with or without SB-216763 (SB) ( $n = 4$  for each group). **B:** Human C3 protein expression levels in human MoDCs culture medium 6 days after treatment with SB, relative to the non-treated sample ( $n = 6$  for each group). **C:** Transcript levels of mouse C3 in MG-6 cells 6 days after treating with or without lithium (Li) ( $n = 6$  for each group). **D:** Mouse C3 protein expression levels in MG-6 cells 6 days after treating with or without Li ( $n = 6$  for each group). **E:** Transcript levels of mouse C3 in MG-6 cells 5 days after treating with or without SB ( $n = 6$  for each group). **F:** Mouse C3 protein expression levels in the culture medium of MG-6 cells 5 days after treating with SB, relative to the non-treated sample ( $n = 6$  for each group). **G:** Gel images and bar graphs of signal intensities determined by western blotting of MG6 lysates using an anti- $\beta$ -catenin antibody after treating with Li or SB, relative to the mean signal intensity of control samples ( $n = 3$  for each group). Li (0): non-treated control, Li (1): treated with 1 mM Li, Li (5): treated with 5 mM Li, SB (0): non-treated control, SB (20): treated with 20 nM SB, SB (100): treated with 100 nM SB, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , compared to Li (0) or SB (0), respectively. (A, B) Repeated measures one-way ANOVA followed by Dunnett's *post hoc* test. (C-F) One-way ANOVA followed by Dunnett's *post hoc* test. (G) Unpaired two-tailed Student's *t*-test. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

mM and 5 mM Li. Both concentrations significantly increased C3 mRNA ( $F_{(2,15)} = 68.31$ ,  $P < 0.001$ ) and protein ( $F_{(2,15)} = 135.6$ ,  $P < 0.001$ ) levels in J774.1 cells (Fig. 4C,D). Both 1 mM and 5 mM Li significantly increased

C3 mRNA levels ( $F_{(2,15)} = 164$ ,  $P < 0.001$ ) in WEHI-274.1 cells, but only 5 mM Li significantly increased C3 protein levels in these cells ( $F_{(2,15)} = 35.29$ ,  $P < 0.001$ ) (Fig. 4E,F).



**FIGURE 4: Lithium (Li) affects C3 transcript and protein expression in human and mouse monocytic/macrophage cell lines. (A, B)** Transcript and protein expression levels of human C3 in human monocyte-derived macrophages (MDMs) 6 days after treating with or without lithium (Li) ( $n = 6$  for each group). **(C, D)** Transcript and protein levels of mouse C3 in the mouse macrophage-like cell line, J774.1, 6 days after treating with or without Li ( $n = 6$  for each group). **(E, F)** Mouse C3 transcript and protein levels in the mouse monocyte-like cell line, WEHI-274.1 (WEHI), 6 days after treating with or without Li ( $n = 6$  for each group). Li (0): non-treated control, Li (1): treated with 1 mM Li, Li (5): treated with 5 mM Li,  $*P < 0.05$ ,  $**P < 0.01$ ,  $***P < 0.001$ , compared to Li (0). (A, B) Repeated measures one-way ANOVA followed by Dunnett's *post hoc* test. (C-F) One-way ANOVA followed by Dunnett's *post hoc* test. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

## Discussion

In this study, we found that GSK-3 inhibition was associated with complement C3 production in differentiated monocytic cells. It is noteworthy that C3 was one of the genes, among cytokines and chemokines, showing the highest expression in response to Li treatment in differentiated monocytic cells by microarray analysis (Table 3).

Our data suggest that the effects of Li on cytokine production in differentiated monocytic cells, including microglia, differ from those on undifferentiated monocytes and other immune cells. Although therapeutic concentrations of Li increased both transcript and protein levels of C3 in differentiated monocytic cells, it increased C3 only at the transcript level in peripheral undifferentiated monocytic cells, suggesting that Li may exert its C3 production effect only in differentiated monocytic cells. This may be the reason why our data contrast with several studies that evaluated the effects of Li

on cytokine production in immune cells other than undifferentiated monocytic cells. For instance, peripheral blood lymphocytes from BD patients treated with a therapeutic concentration of Li had significantly reduced levels of IL-2, IL-6, IL-10 and interferon  $\gamma$  (Boufidou et al., 2004). Undifferentiated monocytes from BD patients also had significantly reduced levels of TNF- $\alpha$  (Padmos et al., 2008). Moreover, Albayrak et al. reported that administration of therapeutic concentrations of Li decreased IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  levels in mouse serum (Albayrak et al., 2013).

Among the various targets of Li (Phiel and Klein, 2001), GSK-3 is the most well documented. We found that both Li and the GSK-3 inhibitor SB-216763 activated C3 transcription and protein production in differentiated monocytic cells. This indicates that GSK3 inhibition is involved in C3 production. We also confirmed the GSK-3 inhibiting effects of Li in MG6 cells, as reflected in an increase in  $\beta$ -catenin levels. SB-216763 at 20 nM, which has a GSK-3 inhibitory potency comparable to that of 1 mM Li, had a similar effect as equipotent Li on increasing C3 production (about a 20% increase) in monocytic cells, whereas 5 mM Li and 100 nM SB-216763 had differing effects. While 5 mM Li substantially increased C3 production in MG-6 cells (10.26-fold increase, see Fig. 3D), 100 nM SB-216763, which is equivalent in GSK-3 inhibitory potency as 5 mM Li, showed a significant, but moderate (1.25-fold), increase in C3 production. Moreover, while 5 mM Li had substantial effects on the morphology of human MoDCs (Fig. 2A), 1 mM Li had no effect. These data point to a role for GSK-3 as a major regulator of Li-induced C3 production in differentiated monocytic cells. Our findings also suggest that although GSK-3 plays a major role in the effects of toxic concentrations of Li, it is not exclusively responsible for the deleterious effects.

Complement components of the innate immune system play important roles in both developmental processes and neuroprotection of the central nervous system (CNS) (Gasque et al., 2000). Indeed, complement components not only serve as a defense mechanism against infection which involves lysis and enhanced phagocytosis of invading organisms (Frank and Fries, 1991; Reid and Porter, 1981), they also act as modulators of neuronal migration (Zipfel and Skerka, 2009). Likewise, microglia, which are the resident immune cells of the CNS, not only serve as the first line of defense against invading pathogens and clear cell debris (Polazzi and Monti, 2010), they also modulate learning and memory (Maggi et al., 2011). Microglia produce C3 and express C3 receptors (Gasque et al., 1998, 2000), and are involved in synaptic elimination by virtue of their expression of these proteins (Stevens et al., 2007). Our findings suggest the possibility that therapeutic concentrations of Li may modulate neuronal

**TABLE 3: Immune-Related Transcripts that were Increased or Decreased in Lithium-Treated Human Monocyte-Derived Dendritic Cells (MoDCs) and Mice Microglia**

Gene symbol	Human MoDCs				Mouse microglia	
	Increased	<i>P</i> value	Decreased	<i>P</i> value	Increased	Decreased
TGF-β family members						
<i>BMP4</i>					1.43	
Chemokines						
<i>C3</i>	1.31	0.011			1.81	
<i>CAMP</i>					2.29	
<i>CCL12</i>						0.75
<i>CCL5</i>	1.34	0.036				
<i>CCL7</i>						0.63
<i>SEMA6B</i>					1.25	
Interleukin receptors						
<i>IL3RA</i>	1.25	0.030				
TNF family receptors						
<i>TNF</i>						0.77
<i>TNFRSF1B</i>						0.75

The table shows fold changes in signal intensities (greater than 100) of 1 mM and 600 mg/L lithium (Li)-treated samples divided by respective non-treated control samples. Each fold change (FC) represents the mean fold changes in eight comparisons for human samples, and three comparisons for mouse samples between Li-treated and control groups. Each *P* value represents statistic results in 1 mM Li-treated human samples compared to non-treated controls using one-way repeated measures ANOVA followed by Fisher's least significant difference *post hoc* test (GraphPad Prism version 6.0, GraphPad Software, San Diego, CA). Immune-related transcripts are listed based on the "Immunology-Related Genes by Type" of the Immunology Database and Analysis Portal (ImmPort) (<https://immport.niaid.nih.gov/import-Web/queryref/geneListSummary.do>).

connectivity and exert neuroprotective effects in the human brain (Fourgeaud and Boulanger, 2007) by inducing microglial C3 production, and point to C3 as a biomarker of peripheral dendritic cells and microglia in CNS.

Aside from its effect on C3 expression, Li differentially affects the expression of other genes in peripheral dendritic cells and microglia. For instance, Li appears to increase inflammation-related genes only in peripheral dendritic cells. Interestingly, of the ten most highly induced genes in response to Li treatment in human MoDCs, six (*S100A9*, *S100A8*, *C5AR1*, *CCL5* and *C3*) are involved in psoriasis (Broome et al., 2003; Guttman-Yassky et al., 2011; Hou et al., 2014; Kapp et al., 1985; Piruzian et al., 2009), the most common cutaneous side-effect of Li treatment. Increased levels of serum C3 and C3a have been reported in psoriasis patients, and C3 has been suggested as a useful marker for predicting and monitoring the response to anti-TNF therapy for psoriatic arthritis (Chimenti et al., 2012; Kapp et al., 1985). Accordingly, it would be interesting to investigate whether Li induces the transcription of *S100A9*, *S100A8*, *C5AR1*, *CCL5* and *C3* in epidermal den-

dritic cells (i.e., Langerhan cells) as well, as this would be relevant to the pathophysiology of Li-induced psoriasis. If these genes are indeed induced in Langerhan cells, monitoring their expression may be useful for predicting the development of psoriasis during Li treatment in patients with BD.

Although the role of Li in the treatment of BD is well known, Li is also used in the treatment of hematopoietic disorders (Petrini and Azzara, 2012), including clozapine-induced neutropenia (Paton and Esop, 2005). While the mechanism underlying Li-induced neutrophilia is not well understood, a previous study reported that low serum C3 levels are associated with neutropenia in patients with myelodysplastic syndrome (Kim et al., 2012). Our data suggest the possibility that Li-induced neutrophilia may be related to Li-induced C3 production in myeloid dendritic cells of the bone marrow.

Taken together, our findings demonstrate a role for GSK-3 in C3 protein production, and suggest potential neuroprotective, hematopoietic, and peripheral effects of Li-induced C3 production.



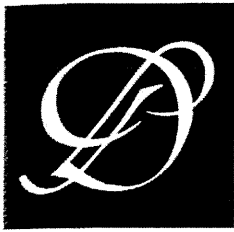
## Acknowledgment

Grant sponsor: Grant-in-aid for Scientific Research on Innovative Areas; Grant number: 24116007; Grant sponsor: Grant-in-Aid for Scientific Research (B) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan; Grant number: 19390300; Grant sponsor: JSPS Postdoctoral Fellowship Programs for Foreign Researchers; Grant number: P09343; Grant sponsor: Grant-in-Aid from the Japan Research Foundation for Clinical Pharmacology, and an Intramural Research Grant for Neurological and Psychiatric Disorders from the National Center of Neurology and Psychiatry; Grant number: 21-9.

## References

- Albayrak A, Halici Z, Polat B, Karakus E, Cadirci E, Bayir Y, Kunak S, Karcioğlu SS, Yigit S, Unal D, Atamanalp SS. 2013. Protective effects of lithium: A new look at an old drug with potential antioxidative and anti-inflammatory effects in an animal model of sepsis. *Int Immunopharmacol* 16: 35–40.
- Austyn JM. 1996. New insights into the mobilization and phagocytic activity of dendritic cells. *J Exp Med* 183:1287–1292.
- Azim K, Butt AM. 2011. GSK3beta negatively regulates oligodendrocyte differentiation and myelination in vivo. *Glia* 59:540–553.
- Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K. 2000. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 18: 767–811.
- Becher B, Prat A, Antel JP. 2000. Brain-immune connection: immunoregulatory properties of CNS-resident cells. *Glia* 29:293–304.
- Beurel E. 2011. Regulation by glycogen synthase kinase-3 of inflammation and T cells in CNS diseases. *Front Mol Neurosci* 4:18.
- Beurel E, Yeh WJ, Michalek SM, Harrington LE, Jope RS. 2011. Glycogen synthase kinase-3 is an early determinant in the differentiation of pathogenic Th17 cells. *J Immunol* 186:1391–1398.
- Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN. 2004. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord* 82:309–313.
- Broome AM, Ryan D, Eckert RL. 2003. S100 protein subcellular localization during epidermal differentiation and psoriasis. *J Histochem Cytochem* 51: 675–685.
- Bullock K, Miller MM, Gal-Toth J, Milner TA, Gottfried-Blackmore A, Waters EM, Kaunzner UW, Liu K, Lindquist R, Nussenzweig MC, Steinman RM, McEwen BS. 2008. CD11c/EYFP transgene illuminates a discrete network of dendritic cells within the embryonic, neonatal, adult, and injured mouse brain. *J Comp Neurol* 508:687–710.
- Chimenti MS, Perricone C, Graceffa D, Di Muzio G, Ballanti E, Guarino MD, Conigliaro P, Greco E, Kroegler B, Perricone R. 2012. Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of anti-TNF treatment. *Clin Exp Rheumatol* 30:23–30.
- Coghlan MP, Culbert AA, Cross DA, Corcoran SL, Yates JW, Pearce NJ, Rausch OL, Murphy GJ, Carter PS, Roxbee Cox L, Mills D, Brown MJ, Haigh D, Ward RW, Smith DG, Murray KJ, Reith AD, Holder JC. 2000. Selective small molecule inhibitors of glycogen synthase kinase-3 modulate glycogen metabolism and gene transcription. *Chem Biol* 7:793–803.
- Dawson AH, Whyte IM. 1999. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *Br J Clin Pharmacol* 48:278–83.
- Dennis G, Jr., Sherman BT, Hosack DA, Yang J, Gao W, Lane HC, Lempicki RA. 2003. DAVID: Database for annotation, visualization, and integrated discovery. *Genome Biol* 4:P3.
- Fischer HG, Reichmann G. 2001. Brain dendritic cells and macrophages/microglia in central nervous system inflammation. *J Immunol* 166:2717–2726.
- Fourgeaud L, Boulanger LM. 2007. Synapse remodeling, compliments of the complement system. *Cell* 131:1034–1036.
- Frank MM, Fries LF. 1991. The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunol Today* 12:322–326.
- Gasque P, Dean YD, McGreal EP, VanBeek J, Morgan BP. 2000. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology* 49:171–186.
- Gasque P, Singhrao SK, Neal JW, Wang P, Sayah S, Fontaine M, Morgan BP. 1998. The receptor for complement anaphylatoxin C3a is expressed by myeloid cells and nonmyeloid cells in inflamed human central nervous system: analysis in multiple sclerosis and bacterial meningitis. *J Immunol* 160:3543–3554.
- Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. 2010. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 126:458–462.
- Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. 2011. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis—part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol* 127:1110–1118.
- Hanisch UK. 2002. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia* 40: 140–155.
- Hou R, Liu R, Niu X, Chang W, Yan X, Wang C, Li J, An P, Li X, Yin G, Zhang K. 2014. Biological characteristics and gene expression pattern of bone marrow mesenchymal stem cells in patients with psoriasis. *Exp Dermatol* 23:521–523.
- Huang WC, Lin YS, Wang CY, Tsai CC, Tseng HC, Chen CL, Lu PJ, Chen PS, Qian L, Hong JS, Lin CF. 2009. Glycogen synthase kinase-3 negatively regulates anti-inflammatory interleukin-10 for lipopolysaccharide-induced iNOS/NO biosynthesis and RANTES production in microglial cells. *Immunology* 128:e275–e286.
- Kapp A, Wokalek H, Schopf E. 1985. Involvement of complement in psoriasis and atopic dermatitis—Measurement of C3a and C5a, C3, C4 and C1 inactivator. *Arch Dermatol Res* 277:359–361.
- Kim KJ, Kwok SK, Park YJ, Kim WU, Cho CS. 2012. Low C3 levels is associated with neutropenia in a proportion of patients with myelodysplastic syndrome: Retrospective analysis. *Int J Rheum Dis* 15:86–94.
- Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. 2007. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 104:91–95.
- Klein PS, Melton DA. 1996. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:8455–8459.
- Knijff EM, Ruwhof C, de Wit HJ, Kupka RW, Vonk R, Akkerhuis GW, Nolen WA, Drexhage HA. 2006. Monocyte-derived dendritic cells in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 59:317–326.
- Li X, Bijur GN, Jope RS. 2002. Glycogen synthase kinase-3beta, mood stabilizers, and neuroprotection. *Bipolar Disord* 4:137–144.
- Maggi L, Scianni M, Branchi I, D'Andrea I, Lauro C, Limatola C. 2011. CX(3)CR1 deficiency alters hippocampal-dependent plasticity phenomena blunting the effects of enriched environment. *Front Cell Neurosci* 5:22.
- Martin M, Rehani K, Jope RS, Michalek SM. 2005. Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3. *Nat Immunol* 6:777–784.
- Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. 2013. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 74:15–25.
- Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. 2013. Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 144:16–27.
- Nelson WJ, Nusse R. 2004. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. *Science* 303:1483–1487.
- Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, Pavon L. 2007. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord* 9:596–602.
- Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, de Ridder D, Kupka RW, Nolen WA, Drexhage HA. 2008. A discriminating messenger RNA

- signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry* 65:395–407.
- Park SH, Park-Min KH, Chen J, Hu X, Ivashkiv LB. 2011. Tumor necrosis factor induces GSK3 kinase-mediated cross-tolerance to endotoxin in macrophages. *Nat Immunol* 12:607–615.
- Paton C, Esop R. 2005. Managing clozapine-induced neutropenia with lithium. *Psychiatr Bull* 29:186–188.
- Petrini M, Azzara A. 2012. Lithium in the treatment of neutropenia. *Curr Opin Hematol* 19:52–57.
- Phiel CJ, Klein PS. 2001. Molecular targets of lithium action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:789–813.
- Piruzian ES, Ishkin AA, Nikol'skaya TA, Abdeev RM, Bruskin SA. 2009. A comparative analysis of the molecular genetic processes in the pathogenesis of psoriasis and Crohn's disease. *Molecular Biology* 43:159–165.
- Polazzi E, Monti B. 2010. Microglia and neuroprotection: from in vitro studies to therapeutic applications. *Prog Neurobiol* 92:293–315.
- Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. 2010. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry* 15:384–392.
- Reid KB, Porter RR. 1981. The proteolytic activation systems of complement. *Annu Rev Biochem* 50:433–464.
- Rodionova E, Conzelmann M, Maraskovsky E, Hess M, Kirsch M, Giese T, Ho AD, Zoller M, Dreger P, Luft T. 2007. GSK-3 mediates differentiation and activation of proinflammatory dendritic cells. *Blood* 109:1584–1592.
- Santambrogio L, Belyanskaya SL, Fischer FR, Cipriani B, Brosnan CF, Ricciardi-Castagnoli P, Stern LJ, Strominger JL, Riese R. 2001. Developmental plasticity of CNS microglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6295–300.
- Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, Micheva KD, Mehalow AK, Huberman AD, Stafford B, Sher A, Litke AM, Lambris JD, Smith SJ, John SW, Barres BA. 2007. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell* 131:1164–1178.
- Timmer RT, Sands JM. 1999. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 10:666–674.
- Wong CW, Christen T, Roth I, Chadjichristos CE, Derouette JP, Foglia BF, Chanson M, Goodenough DA, Kwak BR. 2006. Connexin37 protects against atherosclerosis by regulating monocyte adhesion. *Nat Med* 12:950–954.
- Young DA, Lowe LD, Clark SC. 1990. Comparison of the effects of IL-3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and macrophage colony-stimulating factor in supporting monocyte differentiation in culture. Analysis of macrophage antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Immunol* 145:607–615.
- Yu Z, Ono C, Kim HB, Komatsu H, Tanabe Y, Sakae N, Nakayama KI, Matsuoka H, Sora I, Bunney WE, Tomita H. 2011. Four mood stabilizers commonly induce FEZ1 expression in human astrocytes. *Bipolar Disord* 13:486–499.
- Yuskaitis CJ, Jope RS. 2009. Glycogen synthase kinase-3 regulates microglial migration, inflammation, and inflammation-induced neurotoxicity. *Cell Signal* 21:264–273.
- Zipfel PF, Skerka C. 2009. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 9:729–740.



◆特集／なじみのない皮膚疾患を見逃さないコツ  
なじみのない蕁麻疹様皮疹

金澤伸雄\*

**Key words** : 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema), 蕁麻疹様血管炎 (urticarial vasculitis), 遺伝性自己炎症疾患 (hereditary autoinflammatory disorders), クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome), Still 病 (Still's disease)

**Abstract** 蕁麻疹は「膨疹, すなわち紅斑を伴う一過性・限局性の皮膚の浮腫が病的に出没し, 多くは痒みを伴う」と定義され, 基本的には視診にて診断可能な最もありふれた皮膚疾患の一つである。ただそれゆえに, いつもと同じように問診と視診のみで安易に診断治療していると, 思わぬ落とし穴に足をとられることがある。本稿では, 「なじみのない蕁麻疹様皮疹」として, 蕁麻疹診療ガイドラインで第Ⅲ群に分類された「特殊な蕁麻疹」の代表であり適切な救急対応と予防的治療が必要な遺伝性血管性浮腫, 第Ⅳ群に分類された「蕁麻疹関連疾患」の代表であり全身症状を伴う蕁麻疹様血管炎と, 遺伝性自己炎症疾患の代表でもあるクリオピリン関連周期熱症候群, さらにその関連疾患としてとらえられる Still 病 (全身型若年性特発性関節炎) について, 各疾患の病態・診断・治療を概説した。

はじめに

蕁麻疹は, 発疹名すなわち疾患名となることから, 基本的には視診にて診断可能であり, 最もありふれた皮膚疾患の一つである。ただ, 疾患としての定義, 関連疾患との境界が明確でなく, 経過, 形態, 原因などによりさまざまに分類され, 混乱もみられた。2005 年の日本皮膚科学会の治療ガイドラインでは, 蕁麻疹を「膨疹, すなわち紅斑を伴う一過性・限局性の皮膚の浮腫が病的に出没する疾患であり, 多くは痒みを伴う」と明快に定義する一方, 「(既存の)いずれの分類でも発症機序と誘因, 臨床的表現型などを 1 対 1 に結びつけることは困難であり, かつ個々の症例に複数の病型が当てはまるものが少なくなく, 未だ確立した分類はない」ことを指摘したうえで, I : (明らかな誘因なく, 毎日のように繰り返し症状が現れる) 特発性の蕁麻疹, II : 特定刺激ないし負荷により

表 I. 蕁麻疹診療ガイドライン (2011 年改訂)

I. 特発性の蕁麻疹
1. 急性蕁麻疹
2. 慢性蕁麻疹
II. 刺激誘発型の蕁麻疹
3. アレルギー性の蕁麻疹
4. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー
5. 非アレルギー性の蕁麻疹
6. アスピリン蕁麻疹
7. 物理性蕁麻疹
8. コリン性蕁麻疹
9. 接触蕁麻疹
III. 血管性浮腫
10. 特発性の血管性浮腫
11. 外来物質起因性の血管性浮腫
12. C1 エステラーゼ阻害因子の低下による血管性浮腫
IV. 蕁麻疹関連疾患
13. 蕁麻疹様血管炎
14. 色素性蕁麻疹
15. Schnitzler 症候群
16. クリオピリン関連周期熱症候群

皮疹を誘発することができる蕁麻疹, III : 特殊な蕁麻疹または蕁麻疹類似疾患の 3 群に分類した<sup>1)</sup>。2011 年の改訂診療ガイドラインでは, 先の第Ⅲ群をさらに III : (特殊な蕁麻疹である) 血管性

\* Nobuo KANAZAWA, 〒641-0012 和歌山市紀三井寺 811-1 和歌山県立医科大学皮膚科学教室, 講師

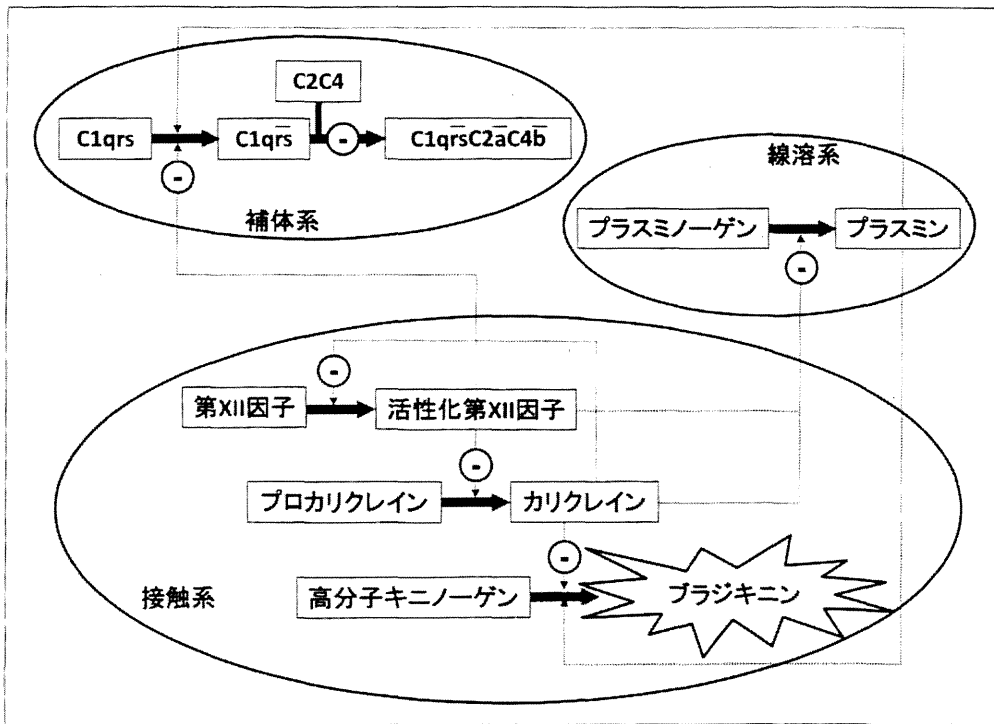


図 1. 遺伝性血管性浮腫の発症機序 (C1-INH の作用点を ⊖ で示す)(文献 5 より引用改変)

浮腫とⅣ：(蕁麻疹と似て非なる)蕁麻疹関連疾患に分類した(表 1)<sup>2)</sup>。本稿では、「なじみのない蕁麻疹様皮疹」として、第Ⅲ群の代表である遺伝性血管性浮腫、第Ⅳ群の代表である蕁麻疹様血管炎と遺伝性自己炎症疾患の代表でもあるクリオピリン関連周期熱症候群、さらにその関連疾患としてとらえられる Still 病について解説する。

### 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema ; HAE)

血管性浮腫は、眼瞼や口唇に好発する常色～淡紅色の指圧痕を残さない限局性浮腫で、消退するまで数日かかることもある(図 1)。血管透過性亢進による一過性浮腫という点では蕁麻疹と同じだが、真皮中層～下層に起こるために膨疹や紅斑を形成せず、痒みを伴わない「特殊な蕁麻疹」である<sup>3)</sup>。HAE では、多くは小児期から、外傷や外科治療、歯科治療、精神的ストレス、感染、月経、薬剤摂取(経口避妊薬などエストロゲン製剤、アンギオテンシン変換酵素阻害薬など)などを契機に、発作性に血管性浮腫を生じる。病変が口腔内に及ぶと喉頭浮腫をきたして呼吸困難となり、最悪の場合窒息死することがある。また激しい腹痛など胃腸症状が強いと、開腹手術が必要な急性腹

症と誤診されることもあり、注意を要する。食物アレルギーなどでは蕁麻疹と血管性浮腫が併発しうるのに対して、HAE やアンギオテンシン変換酵素阻害薬による血管性浮腫では蕁麻疹を伴わないとされる。補体研究会が作成した HAE ガイドライン 2010(<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline.html>)も参照されたい<sup>4)</sup>。

HAE のほとんどは、セリンプロテアーゼ阻害因子(serpin)ファミリーに属する C1 エステラーゼ阻害因子(C1-esterase inhibitor ; C1-INH : C1 インヒビター、C1 インアクチベーターとも呼ばれる)をコードする *SERPING1* 遺伝子のヘテロ変異による常染色体優性遺伝性疾患で、血清 C1-INH 値の低下をきたすⅠ型(HAE の約 85%)と血清 C1-INH 値は正常だが活性低下をきたすⅡ型(HAE の約 15%)に分けられる。血清 C1-INH 値、活性ともに正常で女性に多く、エストロゲン依存性の稀なタイプはⅢ型とされ、その一部は凝固第Ⅻ因子をコードする *F12* 遺伝子のヘテロ変異によることが報告されている。世界中に人種差なく約 5 万人に 1 人の割合で存在するとされ、このうち 25% は孤発例である。

C1-INH は補体(C1qrs)系のほか接触系(第Ⅻ因子系、カリクレイン-キニン系)、線溶系の活性

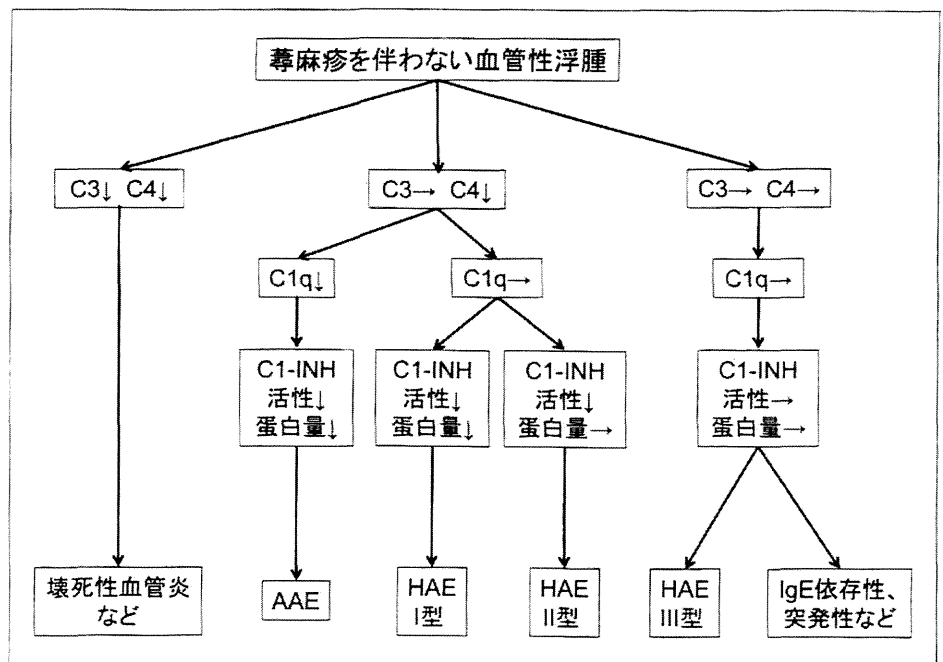


図 2.  
蕁麻疹を伴わない血管性浮腫  
の診断フローチャート  
(文献3より引用改変)

化制御に関与するが、その変異によって、特にカリクレインを介した高分子キニノーゲンからのブラジキニン産生を抑制することができず、ブラジキニンが過剰に産生されることがHAEの主な原因と考えられている(図1)<sup>3)</sup>。C1-INH機能低下により補体古典経路が活性化し、血清C4値が低下することがスクリーニングに用いられる(Ⅲ型では正常)。後天性C1-INH欠損による血管性浮腫(acquired angioedema: AAE)でも血清C4値が低下するが、血清C1q値がHAEでは正常。AAEでは低下することで鑑別される。ただ例外も多く、最終的には遺伝子診断により確定する。診断フローチャートを図2に示した<sup>3)</sup>。

HAEの治療は、①急性発作に対する治療、②手術や歯科処置などの前の短期的発作予防、③長期的な発作予防からなる。急性発作時には、アドレナリンやステロイドは無効であり、血漿由来C1-INH製剤を投与する。入手困難な場合は新鮮凍結血漿で代用するが、C1-INHとともにキニノーゲンも含まれるため、かえって症状を増悪させる危険もあり注意を要する。リコンビナントC1-INH製剤のほか、カリクレイン阻害薬、ブラジキニン受容体阻害薬の臨床応用が進められている<sup>3)</sup>。また喉頭浮腫の場合、緊急気管切開や気管内挿管などの救命措置の適応にも留意する。HAEガイドライン2010では、トラネキサム酸の

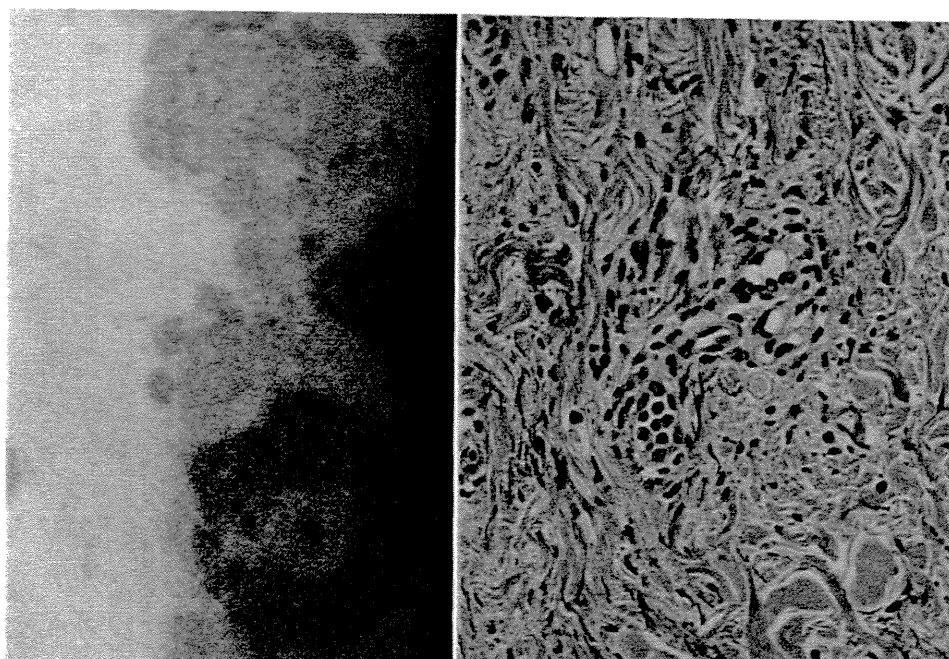
併用が推奨されている。短期的予防には処置直前の血漿由来C1-INH製剤投与、長期予防にはトラネキサム酸とアンドロゲン製剤(ダナゾール)の内服が行われる<sup>3,4)</sup>。

#### 蕁麻疹様血管炎(urticarial vasculitis; UV)

蕁麻疹と区別がつかない膨疹が主体であるが、24時間以上持続し、痒みのほか灼熱感や痛みを伴い、紫斑や消退後に落屑や色素沈着を混じる。病理組織学的に真皮浅層に白血球核破砕性血管炎(leukocytoclastic vasculitis: LCV)を認めることが特徴とされ、膠原病やウイルス感染に伴う続発性のものが多い(図3)。

約半数は低補体血症性UV(hypocomplementemic UV: HUV)で、発熱、全身倦怠感、関節・筋肉痛、腎臓や肝臓などの多彩な臓器症状を伴うことが多い。約半数は全身性エリテマトーデスに続発したもので、残りはその他の膠原病や感染症などさまざまな基礎疾患に続発する。蛍光抗体直接法にて血管壁にIgG、IgMあるいはC3の沈着を認め、免疫複合体性血管炎と考えられる。炎症所見のほか、臓器障害を反映してさまざまな検査値異常を伴う。

基礎疾患のない特発性HUVで重症の腎障害や閉塞性呼吸障害を併発する最重症型はHUV症候群と呼ばれ、抗C1q抗体陽性、血中C1q低値で



a|b

図 3.  
蕁麻疹様血管炎(正補体血症性)  
の臨床、病理組織像  
紫斑を伴い、白血球核破碎性血  
管炎を認める。

ある<sup>6)</sup>。2012年 Chapel Hill 分類にて、免疫複合型小血管血管炎の一型として新たに登録された HUV (抗 C1q 血管炎) に相当し、非常に稀で慢性蕁麻疹の 5% 以下とされる。全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) と似るが、抗核抗体、リウマトイド因子、ANCA は原則陰性で、血管性浮腫や慢性閉塞性肺疾患、炎症性眼病変(ブドウ膜炎など)、大脳炎症性偽腫瘍などがみられる点で SLE と鑑別される<sup>7)</sup>。

血清補体値が正常あるいは軽度上昇した正補体血症性 UV (normocomplementemic UV : NUV) では、全身症状はごく軽度で、臓器症状もほとんどない。大半は基礎疾患のない特発性であるが、感染症や薬疹に続発するものもある。炎症所見のほかには検査値異常もほとんどない。臨床的には、組織にて LCV を認めないが好酸球の強い浸潤を認め、ステロイド全身投与が必要な遅発相蕁麻疹 (late-phase urticaria) と鑑別困難である<sup>8)</sup>。

HUV では基礎疾患の病勢に応じたステロイド全身投与が行われる。病勢が強い場合はステロイドパルスや他の免疫抑制剤 (アザチオプリン、シクロフォスファミド、シクロスポリン) の併用、血漿交換療法、免疫グロブリン大量療法、リツキシマブ投与などが行われる。一方、病勢が弱い場合や NUV では抗ヒスタミン薬やインドメタシン、ジアフェニルスルホン、コルヒチンなどが用いられる。

### クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome ; CAPS)

従来、家族性地中海熱とその類縁疾患が遺伝性周期熱症候群として分類されてきたが、このうち優性遺伝するタイプが TNF 受容体関連周期熱症候群として分離した際に、自然免疫の先天性制御異常を原因とする疾患群として定義されたのが自己炎症疾患 (autoinflammatory diseases) である。「自己炎症 (autoinflammation)」は「自己免疫 (autoimmunity)」に対する造語であるが、「自己炎症」の “auto” は “self (自分)” よりむしろ “automatic (自動)” や “autonomous (自律)” の意味ととらえたほうが理解しやすい。

CAPS は、いずれもクリオピリンをコードする *NLRP3* 遺伝子の機能獲得型ヘテロ変異を背景とした 3 疾患：家族性寒冷誘発自己炎症症候群 (familial cold-induced autoinflammatory syndrome ; FCAS)、マックル・ウェルズ症候群 (Muckle-Wells syndrome ; MWS) と慢性乳児神経皮膚関節症候群 (chronic infantile neuronal cutaneous articular syndrome ; CINCA 症候群) を統合した疾患概念として命名されたものである<sup>9)</sup>。炎症発現における *NLRP3* インフラマソームの重要性から、遺伝性周期熱症候群・遺伝性自己炎症疾患の代表とされる。

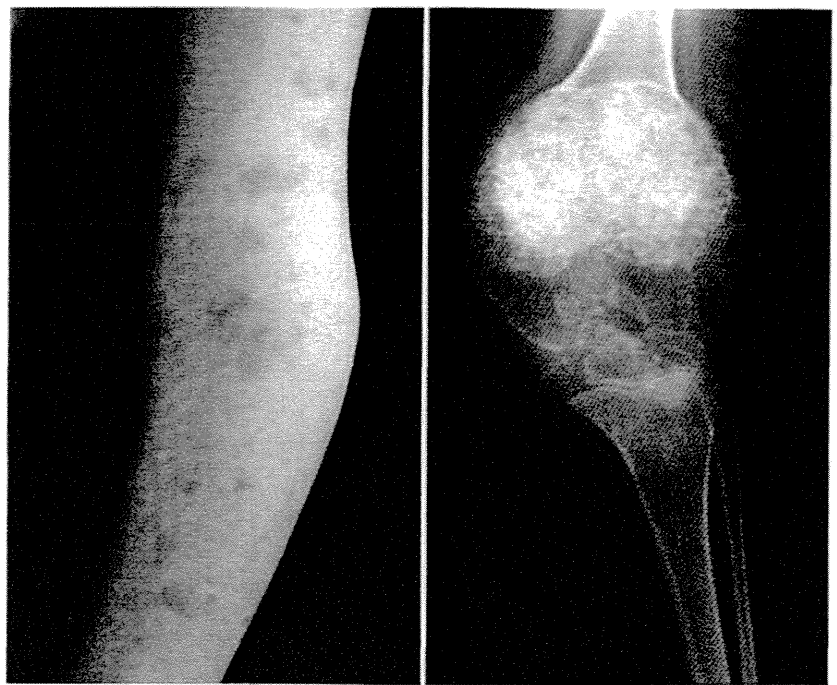


図 4.  
クリオピリン関連周期熱症候群の  
臨床. X線像  
膝関節の軟骨異常増殖を認める.

表 2. クリオピリン関連周期熱症候群の各病型の比較

	家族性寒冷誘発自己炎症症候群	マツクル・ウェルズ症候群	慢性乳児神経皮膚関節症候群
発症年齢	幼小児期	幼小児期	生後間もなく~1週間以内
家族歴	+	±	±
皮疹の誘因	寒冷によって誘発	種々の刺激によって誘発	誘因なく常時出没を繰り返す
皮疹の持続時間	24時間以内に消失	24時間以上持続する	24時間以上持続する
関節炎症状	+	++	++
成長軟骨異常増殖	-	-	+++
感音性難聴	-	++	+++
無菌性髄膜炎	-	+	+++
眼部炎症所見	+	+	+++
腎アミロイドーシス	+	++	+

FCASは、家族性寒冷蕁麻疹と呼ばれていた優性遺伝性疾患で、全身の寒冷曝露を契機に、悪寒、発熱、関節痛、筋肉痛などを伴って、蕁麻疹と区別がつかない膨疹が出現する(図4)。痒みはなく、24時間以内に痕を残さず消失する。アイスキューブテストは陰性である。MWSは、蕁麻疹-難聴-アミロイドーシス症候群とも呼ばれ、寒冷と無関係に出没し24時間以上持続する蕁麻疹、進行性の感音性難聴、AAアミロイドーシスによる腎不全を三主徴とする。さらに、最重症型のCINCA症候群では、生後間もなくから全身に出現する紅斑、うっ血乳頭や無菌性髄膜炎などの神経症状と膝関節の成長軟骨異常増殖を特徴とする関節炎を三主徴とし、精神発達遅滞や低身長を伴

うことが多い(表2)。

CAPSの原因分子であるNLRP3は、細胞内パターン認識受容体であるNLRファミリーのうち、家族性地中海熱の原因分子であるピリン(pyrin)と共通なエフェクタードメインを持つNLRP蛋白の一つである。ASCと呼ばれるアダプター分子とIL-1変換酵素とも呼ばれるカスペーゼ1とともにインフラマソームという分子複合体を形成し、感染などさまざまな危険シグナルを検知して、細胞内に蓄積されたプロIL-1 $\beta$ を活性化・放出するプラットフォームとして機能する(図5)。CAPSでは変異によりNLRP3が恒常的に活性化状態にあり、プロIL-1 $\beta$ が産生されるとすぐに活性化・放出される。IL-1 $\beta$ は発熱をはじめ全

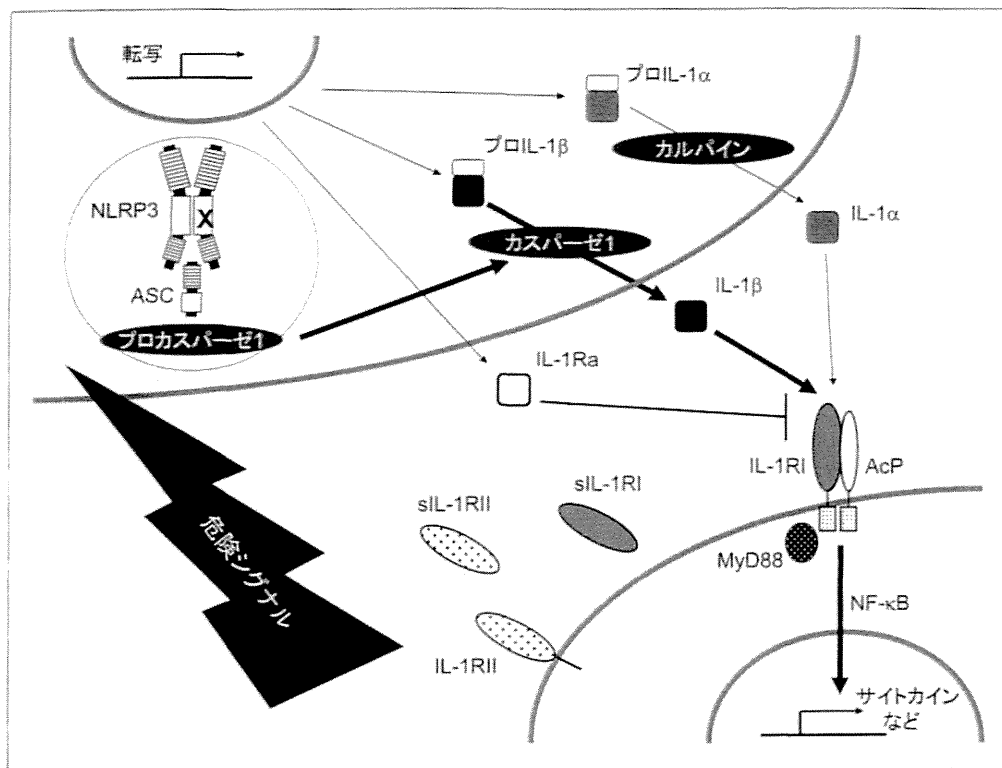


図 5.  
クリオピリン関連周期熱症候群の発症機序(NLRP3 のヘテロ変異を X で示し、インフラマソームを○で囲んだ)  
(文献 5 より引用改変)

身の炎症に寄与し、この阻害薬が本症の特効薬となる。

特徴的な臨床所見から本症を疑うが、発作時に白血球増多や CRP 高値などの炎症所見を認めるほかには特異的な検査所見はない。IL-1β は半減期が短く、血中で必ずしも高値が認められるとは限らない。患者末梢血単球を培養すると無刺激で IL-1β を大量に分泌し、また LPS 刺激に対してピロプトーシスという特殊な細胞死を起こすことが知られている<sup>10)</sup>。遺伝子検査によって診断を確定するが、CINCA 症候群では変異を認めない症例があること、また重症タイプの変異がモザイクで認められることがあることに注意を要する。

IL-1β 阻害薬としては、生理的阻害物質である IL-1 受容体アンタゴニスト (IL-1 receptor antagonist: IL-1Ra) のリコンビナント蛋白であるアナキンラが世界的に用いられ、著効を示したが、本邦では認可されていない。リコンビナント IL-1 受容体成分で IL-1β を中和するリロナセプトも本邦では使用できない。代わりに抗 IL-1β 抗体であるカナキマブが非常に高額ながら保険適応となり、使用されている。

さらに近年、寒冷蕁麻疹を呈し FCAS2、FCAS3 と呼ばれた遺伝性自己炎症疾患の原因遺

伝子が見いだされた<sup>5)</sup>。FCAS2 は臨床的には CAPS と似るが、新しい NLRP 蛋白である *NLRP12* 遺伝子のヘテロ変異を認め、*NLRP12* 関連周期熱症候群 (*NLRP12*-associated periodic syndrome: NAPS12) と名づけられた<sup>11)</sup>。*NLRP12* は NF-κB シグナルの抑制因子として働くため、そのハプロ機能不全により炎症が惹起されるものと考えられる。

一方、FCAS3 は家族性異型寒冷蕁麻疹とも呼ばれ、水の気化熱が奪われる際に蕁麻疹を生じる特異な寒冷蕁麻疹に加え、抗体欠損 (IgE は高値) に伴う反復感染と自己免疫・肉芽腫症を呈する。細胞膜リン脂質からジアシルグリセロールとイノシトール 3 リン酸を切り出し細胞内カルシウム流入をきたすホスホリパーゼ Cγ2 (phospholipase Cγ2: PLCγ2) をコードする *PLCG2* 遺伝子の調節領域である SH2 ドメインにヘテロ変異を認め、*PLCG2* 関連抗体欠損免疫異常症 (*PLCG2*-associated antibody deficiency and immune dysregulation: PLAID) と名づけられた<sup>12)</sup>。ほぼ同時期に提唱された自己炎症合併 PLAID (autoinflammation and PLAID: APLAID) も、蕁麻疹の代わりに水疱形成を反復する以外は臨床症状、変異遺伝子とも共通であり、同一疾患と考えられる<sup>5)</sup>。



表 3. 成人 Still 病の診断基準

<p><b>大項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 発熱(39℃以上, 1週間以上続く)</li> <li>2. 関節痛(2週間以上続く)</li> <li>3. 定型的皮疹</li> <li>4. 80%以上の好中球増加を含む白血球増加(10000/mm<sup>3</sup>以上)</li> </ol> <p><b>小項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 咽頭痛</li> <li>2. リンパ節腫脹あるいは脾腫</li> <li>3. 肝機能障害</li> <li>4. リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性</li> </ol> <p><b>判定</b></p> <p>大項目2項目以上を含み, 合計5項目以上で, 成人 Still 病と分類される。 ただし, 除外項目を除く</p> <p><b>参考項目</b>: 血中フェリチン値著明高値(正常上限の5倍以上)</p> <p><b>除外項目</b>: 感染症, 悪性腫瘍, 膠原病</p>
---

**Still 病(Still's disease ; 全身型若年性特発性関節炎 : systemic-onset juvenile idiopathic arthritis ; soJIA)**

1896年にイギリスの小児科医 George F. Still が、高熱、リンパ節腫脹、脾腫を伴う小児発症の関節リウマチ患者を多数報告したのが、Still 病と呼ばれるゆえんである<sup>13)</sup>。現在では soJIA と同義とされ、16歳以下に発症し6週間続く関節炎に加え、2週間以上続く弛張熱および一過性の紅斑・全身のリンパ節腫脹・肝腫大または脾腫大・漿膜炎のうち1項目以上を満たすものと定義されている<sup>14)</sup>。本疾患に特徴的な定型疹はリウマトイド疹と呼ばれ、1 cm 内外の類円形または不整形のサーモンピンク様と形容される淡紅色紅斑が四肢体幹に好発する。しばしば痒みを伴い、融合すると蕁麻疹様となる。血液検査では白血球増多、赤沈・CRP 高値など非特異的な炎症所見を示し、フェリチン高値が特徴的とされる。サイトカインストームによるマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome : MAS)に移行すると、血小板減少、血中フェリチン値と尿中β2ミクログロブリン値の著増を認め、多臓器障害をきたす。

弛張熱で発症し不明熱として認識されることが多く、感染症や血液疾患、膠原病、悪性腫瘍などを鑑別した除外診断としての性格から、単一の疾患というよりもさまざまな病態を含む可能性がある。遺伝性自己炎症疾患の認知が深まるに伴い、遺伝子解析や組織学的検討により、当初 Still 病として加療されながら CAPS やブラウ症候群と確定診断された例も少なくない。一方 Still 病そのものも、多遺伝子性ながら、IL-6 や IL-1β の過剰産生が病態に関与することが示され、実際にトシリズマブやアナキンラが有効であることから、自己炎症疾患として理解されつつある<sup>14)</sup>。

成人 Still 病は、16歳以降に発症した Still 病ととらえられ、弛張熱、多関節痛、皮疹を三主徴とする。診断基準(表3)に示すように、Still 病と同様、除外診断が重要であるが、血清フェリチン高

値、非定型疹も含め特徴的な皮膚所見、特異なサイトカインプロファイルなどから、単一疾患として改めて認知されつつある(図6)。IL-1βと同様に NLRP3 インフラマソームによって活性化される IL-18 が病勢や血清フェリチン値を反映するとされ、重症度に応じたステロイド全身投与と各種免疫抑制剤の追加投与にても反復性の場合、関節炎型に対しては抗 TNF-α 製剤、全身型に対しては抗 IL-1β 製剤やトシリズマブの使用が試みられている<sup>15)</sup>。

**まとめ**

なじみのない皮膚疾患のなかで、蕁麻疹様皮疹を呈するものについて、代表的なものを紹介した。蕁麻疹という病名は非常にありふれているために患者や紹介医に安易に使用され、また出沒を繰り返すことが特徴であるために診察の際には消失していることも多く、意外と慎重に診断すべき疾患である。原因が同定できなければ「特発性」ということになるが、確定するにはやはり徹底した鑑別診断が必要となる。同時に、NAPS12 や PLAID のような新しい疾患概念の発見もまだ進行中であり、「見慣れない」「どこかひっかかる」症例は無理に既存の疾患に当てはめず、経過をみながら可能な限り病態の解明に努めることが重要である。本稿がそのための一助となれば幸いである。



図 6. 成人 Still 病の臨床像  
サーモンピンク様の小紅斑が線状、局面状に分布する。

## 文 献

- 1) 秀 道広, 古江増隆, 池澤善郎ほか: 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン. 日皮会誌, **115**: 703-715, 2005.
- 2) 秀 道広, 森田栄伸, 古川福実ほか: 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌, **121**: 1339-1388, 2011.
- 3) 猪又直子: 蕁麻疹と血管性浮腫の関係. *Prog Med*, **31**: 2803-2809, 2011.
- 4) 堀内孝彦: 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン 2010—迅速に診断し的確に治療するためのポイント—. *アレルギー*, **63**: 749-753, 2014.
- 5) Kanazawa N: Hereditary disorders presenting with urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am*, **34**: 169-179, 2014.
- 6) 小田 彩, 寺井千尋: 低補体血症性蕁麻疹様血管炎症候群. 日本臨牀別冊 新領域別症候群シリーズ No.27 神経症候群(第2版)その他の神経疾患を含めてII. 日本臨牀社, pp.674-677, 2014.
- 7) 寺井千尋: Immune Complex Vasculitis 2. Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis (Anti-C1q Vasculitis). *最新医学*, **68**: 203-209, 2012.
- 8) Kambe N, Kitao A, Nishigori C, et al: Late-phase urticaria Update. *Curr Allergy Asthma Rep*, **2**: 288-291, 2002.
- 9) Arostegui JI, Aldea A, Modesto C, et al: Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIASI/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum*, **50**: 4045-4050, 2004.
- 10) Saito M, Nishikomori R, Kambe N, et al: Disease-associated CIASI mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood*, **111**: 2132-2141, 2008.
- 11) Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al: Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA*, **105**: 1614-1619, 2008.
- 12) Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, et al: Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Eng J Med*, **366**: 330-338, 2012.
- 13) Still GF: On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans*, **80**: 47-60, 1897.
- 14) 今川智之: 若年性特発性関節炎(JIA). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患(近藤直実, 平家俊男編), 診断と治療社, pp.175-180, 2012.
- 15) Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, et al: Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev*, **13**: 1149-1159, 2014.

## 特集

## 自己炎症症候群とその類縁疾患

## 中條一西村症候群\*

金澤伸雄\*\*

**Key Words :** Nakajo-Nishimura syndrome, hereditary autoinflammatory diseases, lipomuscular atrophy, proteasome, PSMB8

## 概念・定義

1939年に東北帝国大学医学部皮膚科泌尿器科の中條により、血族婚家系に生じた兄妹例が「凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨骨膜症」として報告されたのが、本疾患の最初の記載とされる<sup>1)</sup>。凍瘡と骨膜肥厚を伴うばち状指を特徴とし、心不全に基づく末梢循環障害が原因として想定された。さらに1950年に血族婚の2家系に生じた3症例も同じ疾患だとして中條の報告を引用し、原発性の遺伝性疾患である可能性を指摘したのが、和歌山県立医科大学皮膚科泌尿器科の西村らである<sup>2)</sup>。その後も主に関西の皮膚科からの報告が続き、1985年に大阪大学皮膚科の喜多野らが自験4症例を含む8家系12症例をまとめ、本邦以外で報告のない新疾患“A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation”としてはじめて英文で報告した<sup>3)</sup>。

内科領域からも、膠原病類似疾患あるいは特殊なりポジストロフィーとして関東・東北の症例が報告され、皮膚科領域からの報告例と合わせ、新しい疾患“Hereditary lipo-muscular atrophy

with joint contracture, skin eruptions and hyper- $\gamma$ -globulinemia”として、新潟大学神経内科の田中らが1991年に日本医事新報、さらに1993年にInternal Medicine誌に発表した<sup>4)5)</sup>。一方、小児例を集めた報告は1986年の和歌山県立医科大学小児科の杉野らの学会報告のみであったが、その後彼らは本疾患の周期性発熱と地域的偏りに着目し、家族性地中海熱(Familial Mediterranean fever)を模した“Familial Japanese fever”という疾患名を2006年に提唱している<sup>6)7)</sup>。

中條一西村症候群(Nakajo-Nishimura syndrome ; NNS)との疾患名は、2009年に本疾患が稀少難治性疾患として厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野177疾患の1つに採択された際にはじめて正式に用いられ、PSMB8遺伝子変異の同定を報告した2011年の米国科学アカデミー紀要の論文により国際的に認められた<sup>8)</sup>。東北の症例を解析し同じ遺伝子変異を同定した報告では“Japanese autoinflammatory syndrome with lipodystrophy (JASL)”という疾患名が提唱されたが、その後も厚生労働科学研究において継続的に本疾患の病態解明や診断基準の策定が行われた結果、2015年に中條一西村症候群として難病指定を受けることが決定した<sup>9)</sup>。

本疾患は長く本邦特有と考えられてきたが、2010年にポルトガル・メキシコから報告

\* Nakajo-Nishimura syndrome.

\*\* Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 和歌山県立医科大学皮膚科[〒641-0012 和歌山県和歌山市紀三井寺811-1]; Department of Dermatology, Wakayama Medical University, Wakayama 641-0012, JAPAN

された joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy (JMP) 症候群と、スペイン・アメリカから報告された chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) 症候群も、NNS と臨床的に酷似し、*PSMB8* 遺伝子の異なる変異が原因として同定されたことから、プロテアーゼ機能不全という共通の病態を有する同一疾患群と考えられる<sup>10)~13)</sup>。これらの疾患群を包括する概念として、proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAAS)、あるいは遺伝性疾患データベースの Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) では autoinflammation, lipodystrophy and dermatoses (ALDD) 症候群という疾患名も提唱されている<sup>14)15)</sup>。

## 疫 学

中條の報告以来、東北・関東に5家系7症例(宮城, 秋田, 新潟, 東京)、関西に20家系23症例(大阪, 奈良, 和歌山)あり、そのうち現在も継続してフォローされている症例は関西の10症例のみである<sup>16)</sup>。性別では男性20例, 女性10例で、男性が多い。生年別では、1940年前後と1970年前後に集団を形成し、現在フォローされている症例はほとんどが後者に属する。小児例は2000年前後に生まれた2例のみであり、和歌山の1例と、診断がつかないまま全身型若年性特発性関節炎に準じて抗IL-6受容体抗体製剤を投与したところ奏効したと報告された後に、遺伝子解析において本疾患であることが明らかとなった奈良の症例である<sup>17)18)</sup>。

一方、JMP 症候群としてポルトガル・メキシコの2家系3症例、CANDLE 症候群としてスペイン・アメリカ・イスラエル・バングラデシュ・シンガポールから11症例、PRAAS としてアメリカの1症例が報告されている<sup>10)13)19)~21)</sup>。

## 病 因

近親婚や家族内発症が多くみられることから常染色体劣性遺伝性と予想されていたが、複数の家系の患者とその兄弟のゲノムを用いたホモ接合部マッピングによって、染色体6p21.31-32上にあ

る *PSMB8* 遺伝子の、602番目のグアニンのチミンへの変異(c.602G>T)に伴う201番目のグリシンのバリンへの置換(p.Gly201Val)が原因として同定された<sup>8)</sup>。検索したNNSの症例すべてに同じ変異がホモ接合で存在し、強い創始者効果が認められた。

一方、JMP 症候群においてはすべての症例で *PSMB8* 遺伝子の c.224C>T; p.Thr75Met 変異をホモ接合で認め、CANDLE 症候群では c.224C>T; p.Thr75Met 変異のホモ接合を6名、ヘテロ接合を2名に認めたほか、c.405C>A; p.Cys135X 変異のホモ接合をユダヤ人の1症例、c.349A>G; p.Met117Val 変異のホモ接合をバングラデシュの1症例に認め、変異のない症例も1症例報告されている<sup>12)13)19)20)</sup>。PRAASの1症例では c.224C>T; p.Thr75Met 変異と c.274G>A; p.Ala92Thr 変異の複合ヘテロ接合が報告されている<sup>21)</sup>。

## 病 態

プロテアソームはポリユビキチン鎖によってラベルされた分子を選択的に分解する巨大分子複合体であり、不要な蛋白質を除去するだけでなく、細胞周期やシグナル伝達など多彩な細胞機能にかかわる。酵素活性を持つβ1, β2, β5サブユニットが誘導型のより活性の高いβ1i, β2i, β5iサブユニットにおき換わったものは免疫プロテアソームと呼ばれ、免疫担当細胞で恒常的に発現し、また体細胞においても炎症時などにinterferon (IFN)γによって誘導される。*PSMB8* 遺伝子はこのβ5iサブユニットをコードし、NNSではp.Gly201Val変異によって、β5iの成熟が妨げられてそのキモトリプシン様活性が著しく低下するだけでなく、隣接サブユニット(β4, β6)との接合面の変化のために複合体の形成不全が起こり、成熟した免疫プロテアソームの量が減少するとともに、β1iとβ2iがもつトリプシン様、カスパーゼ様活性も大きく低下する<sup>8)</sup>。その結果、NNS患者の炎症局所に浸潤するマクロファージなど各種細胞内にユビキチン化・酸化蛋白質が蓄積する。

炎症発現に重要な転写因子の中で、nuclear factor (NF)-κBの活性化にはプロテアソームによるinhibitor of κB(IκB)の分解が必須とされる