



話題

自己炎症性凍瘡様ループス*

金澤 伸雄**

Key Words : Aicardi-Goutières syndrome (AGS), chilblain lupus, familial chilblain lupus (FCL), STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI), type I interferonopathy

はじめに

凍瘡様ループスは、寒冷によって誘発され、悪化すると自壊して潰瘍化したり、治癒後に特徴的な色素沈着や瘢痕を残す、凍瘡様の皮疹である。英文表記では chilblain lupus と lupus pernio があり、前者が皮膚エリテマトーデスの1病型であるのに対し、後者は皮膚サルコイドーシスのびまん浸潤型を指し、病理学的に鑑別される。前者の中で家族性に生じる症例が、家族性凍瘡様ループス (familial chilblain lupus ; FCL) と呼ばれていたが、原因遺伝子変異が同定されると、同様の症状を伴う遺伝性自己炎症性疾患であるエカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutières syndrome ; AGS) や乳児発症 STING 関連血管炎 (STING-associated vasculopathy with onset in

infancy ; SAVI) と共通の変異であることが明らかとなった。これらの疾患はいずれも、細胞内で核酸の代謝や認識にかかわる遺伝子に変異を持ち、I型インターフェロン (interferon ; IFN) 応答の異常活性化によって発症する。

筆者は自己炎症性疾患を定型的な皮疹から分類し、これら凍瘡様ループスを呈する自己炎症性疾患を自己炎症性凍瘡様ループス (autoinflammatory chilblain lupus ; AiCL) としてまとめた¹⁾。本稿では、その背景となるI型IFN応答の基礎から解説する。

細胞内核酸受容体

DNAやRNAなどの核酸は、ウイルスをはじめとする各種微生物由来のPAMPs (pathogen-associated molecular patterns) であるとともに、ダ

表1 細胞内核酸受容体

ファミリー	受容体	局在	認識核酸
TLRs	TLR3 TLR7 TLR8 TLR9	エンドソーム	dsRNA ssRNA ssRNA 非メチル化 CpG-DNA
RLRs	RIG-I MDA-5	細胞質	5'3'リン酸化短 dsRNA 長 dsRNA
OLRs	cGAS OAS	細胞質	dsDNA dsRNA
ALRs	AIM2 IFI16 (IFN γ -inducible protein 16)	細胞質	dsDNA dsDNA
その他	DAI	細胞質	dsDNA

* Autoinflammatory chilblain lupus.

** Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学皮膚科学教室 (〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1) ; Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

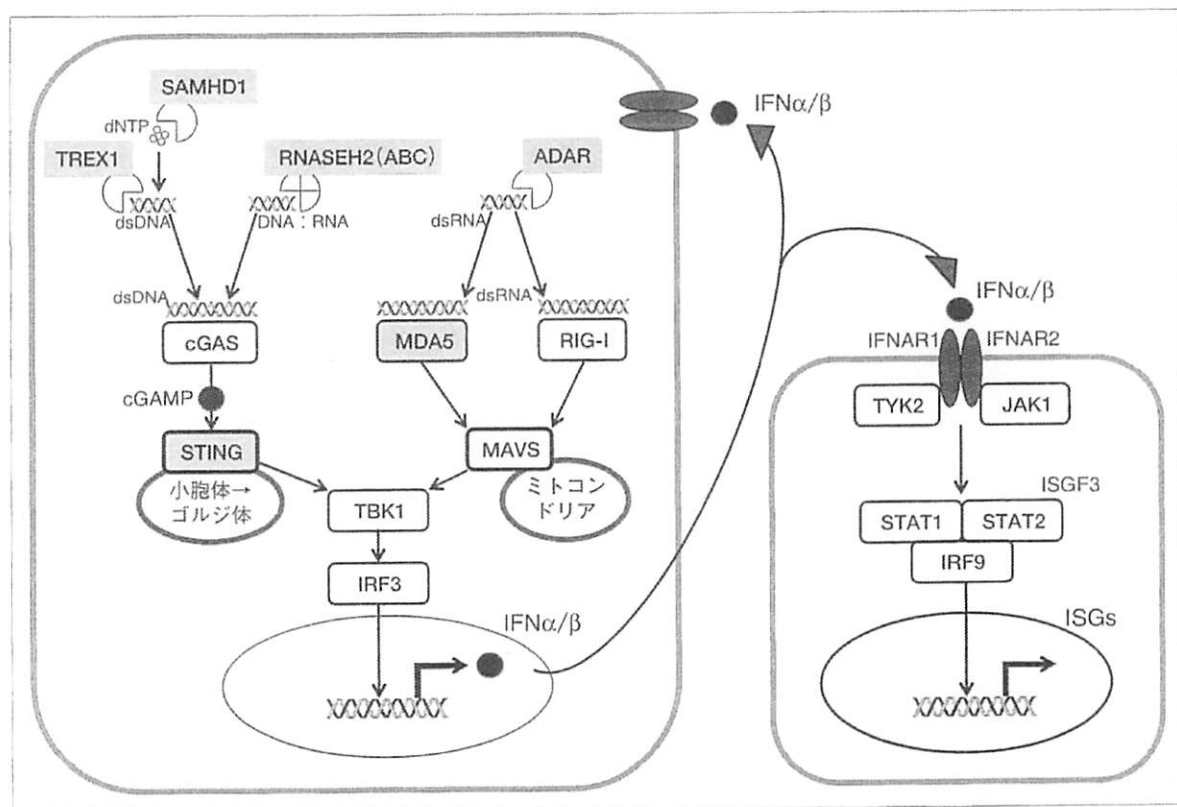


図1 I型IFN応答シグナル経路と核酸代謝による調節機構
灰色に塗った遺伝子は本稿で解説した疾患責任遺伝子である。

メージを受けた細胞や組織由来のDAMPs (damage-associated molecular patterns) でもある。その細胞内受容体としては、エンドソームに存在するToll様受容体 (toll-like receptors ; TLRs) と、細胞質に存在するRIG-I様受容体 (RIG-I-like receptors ; RLRs) が代表的なものであるが、OAS (oligoadenylate synthase) 様セカンドメッセンジャー受容体 (OAS-like receptors ; OLRs) やAIM2 (absent in melanoma 2) 様受容体 (AIM2-like receptors ; ALRs), DAI (DNA-dependent activator of IFN regulatory factors) なども細胞質内で核酸受容体として働く (表1)²⁾。

RLRにはRIG-I (retinoic acid-inducible gene-1) とMDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) があるが、それぞれ特異的な二本鎖 (ds) RNAを認識して活性化すると、ミトコンドリア外膜上に局在するアダプター分子であるMAVS (mitochondrial antiviral signaling) を介してTBK1 (TRAF family member-associated NF- κ B activator-binding kinase 1) が活性化し、リン酸

化されたIRF3 (IFN regulatory factor 3) が核内に移行しI型IFNの転写を誘導する (図1)²⁾³⁾。

OLRにはcGAS (cGMP-AMP synthase) とOASがあり、それぞれdsDNAとdsRNAを認識する。cGASがdsDNAを認識して活性化すると、ATPとGTPからcGAMP (cGMP-AMP) を生成する。cGAMPがセカンドメッセンジャーとなって、小胞体膜上に局在するアダプター分子であるSTING (stimulator of interferon genes) を介してゴルジ体でTBK1が活性化し、リン酸化されたIRF3が核内に移行しI型IFNの転写を誘導する (図1)。

I型IFN

IFNは、「ウイルス干渉 (interference) 因子」として見出されたことから名づけられたもので、抗ウイルス効果や抗腫瘍効果を持つ²⁾³⁾。I型、II型、III型の3つに分類され、I型にはIFN α 13種とIFN β , IFN δ , IFN ϵ , IFN κ , IFN τ , IFN ω , IFN ζ があるのに対し、II型はIFN γ のみ、III型は

IFN λ 4種類からなる。II型のIFN γ が主にTh1細胞から産生され、マクロファージの活性化などTh1応答に重要な役割を果たすのに対し、I型のIFN α/β はリンパ球のほかマクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞、骨芽細胞などさまざまな細胞から産生され、強い抗ウイルス・抗腫瘍作用を持つ。

I型IFNの発現はIRFによって制御されるが、特にIRF3とIRF7がその誘導に重要である。分泌されたI型IFNはいずれも、細胞膜表面のIFN α 受容体に結合して機能を発揮するが、IFN α 受容体はIFNAR1とIFNAR2のヘテロ二量体からなり、それぞれの細胞内領域にアダプター分子であるTYK2(tyrosine kinase 2)とJAK1(Janus kinase 1)が結合する(図1)。I型IFNが受容体に結合すると、その両者が近接しお互いをリン酸化することによって活性化し、IFN α 受容体の細胞内領域にあるチロシン残基をリン酸化する。このIFN α 受容体複合体によって、細胞質内のSTAT1(signal transducer and activator of transcription 1)とSTAT2がリン酸化され、さらにIRF9と結合し、ISGF3(IFN-stimulated gene factor 3)と呼ばれる複合体を形成する。これが核に入って転写因子として働き、さまざまなIFN刺激遺伝子(IFN-stimulated genes ; ISGs)を誘導し、抗ウイルス・抗腫瘍作用を発揮する。その中には、IRFやSTATのほか、MDA5やcGASも含まれ、正のフィードバックを示す³⁾。

I型IFN異常症

全身性エリテマトーデス(SLE)の疾患感受性遺伝子がAGSやFCLと重なり、共通する病態としてISGs産生の異常亢進がみられることから⁴⁾、2011年にCrowはI型IFN応答経路の異常活性化あるいはその制御不全による、新しいカテゴリーの免疫異常症として「I型IFN異常症(type I interferonopathy)」という概念を提唱した⁵⁾。その後、SAVIなど新たな疾患や遺伝子に加わり、表2に示すように、中條・西村症候群などのプロテアソーム関連自己炎症性症候群(proteasome-associated autoinflammatory syndromes ; PRAASs)やADA2欠損症(deficiency of adenosine deaminase 2 ; DADA2)も含む、大きなカテ

ゴリーを形成している²⁾⁶⁾。中條・西村症候群も、従来「凍瘡を合併する骨骨膜炎」と報告されたように凍瘡様皮疹を特徴とするが⁷⁾、自己炎症性脂肪萎縮症(autoinflammatory lipodystrophy ; AiL)にまとめられている¹⁾。ちなみに、COVID-toeとして知られる、SARS-CoV-2ウイルス感染による凍瘡様皮疹も、RNAウイルス感染によるI型IFN異常症として理解することができる。なお、本邦の未診断の炎症性疾患を集め、IFNスコアと臨床症状の関連を解析した結果、IFNスコア高値を示すI型IFN異常症患者に凍瘡が有意に多くみられたと報告されている⁸⁾。

エカルディ・グティエール症候群(AGS)

1. 概念・定義

AicardiとGoutièresによって、1984年に最初に報告された遺伝性早発性脳症であり、神経症状・脳内石灰化・髄液異常を特徴とする⁹⁾。胎内感染が疑われる偽性TORCH(Toxoplasma, others, rubella, CMV, HSV)症候群の一つであり、発熱、肝脾腫や凍瘡様皮疹などの神経外症状を伴うことがある。これまでに9種類の原因遺伝子が知られ、それぞれAGS1-9と呼ばれるが、核酸の代謝や認識の異常によってI型IFN産生が亢進することが疾患の本態と考えられ、自己炎症性I型IFN異常症の代表である¹⁰⁾¹¹⁾。

2. 疫学

世界で数百例が報告されているが、本邦では20例ほどとされる¹²⁾。ただ、診断されないまま早期に死亡する例や、逆に未診断の軽症例などもあると考えられている。

3. 臨床症状・検査所見

出生後数日以内に易刺激性や哺乳力低下などで発症する「早発型」は全体の約20%程度である。その約半数は肝脾腫、肝酵素上昇や血小板減少などを伴い、胎内感染様となる。一方、生後間もなくは正常発達を示すが、生後4か月頃に易刺激性、発熱、退行、定頭の遅れなどで発症する「遅発型」が全体の約70%を占め、1歳以降での発症は10%程度とされる。

経過中、ジストニア、進行性の小頭症、筋緊張低下、痙縮、四肢麻痺、発達障害などさまざまな神経障害を認め、重症のことが多いが、最近では軽

表2 主なI型IFN異常症

疾患	責任遺伝子 (HGNC シンボル & OMIM 登録名)		タンパク質機能	遺伝形式
エカルディ・グティ エール症候群 (AGS)	<i>TREX1</i>	<i>3' REPAIR EXONUCLEASE 1</i>	3'-5' DNA エキソヌクレアーゼ	常劣・優
	<i>RNASEH2B</i>	<i>RIBONUCLEASE H2, SUBUNIT B</i>	RNA : DNA ハイブリッド RNA ヌクレアーゼ	常劣
	<i>RNASEH2C</i>	<i>RIBONUCLEASE H2, SUBUNIT C</i>		
	<i>RNASEH2A</i>	<i>RIBONUCLEASE H2, SUBUNIT A</i>		
	<i>SAMHD1</i>	<i>SAM DOMAIN- AND HD DOMAIN- CONTAINING PROTEIN 1</i>	3' エキソヌクレアーゼ・ dNTP トリホスフォヒドロ ラーゼ	常劣
	<i>ADAR</i>	<i>ADENOSINE DEAMINASE, RNA- SPECIFIC</i>	RNA アデノシンデアミナーゼ	常劣・優
	<i>IFIH1</i>	<i>INTERFERON-INDUCED HELICASE C DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1</i>	MDA5	常優
	<i>LSM11</i>	<i>U7 SMALL NUCLEAR RNA-ASSOCIATED PROTEIN</i>	Sm 様タンパク質	常劣
<i>RNU7-1</i>	<i>RNA, U7 SMALL NUCLEAR, 1</i>	核内低分子 RNA	常劣	
脳白質萎縮を伴う網 膜血管症 (RVCL)	<i>TREX1</i>	<i>3' REPAIR EXONUCLEASE 1</i>	3'-5' DNA エキソヌクレアーゼ	常優
乳児発症 STING 関 連血管炎 (SAVI)	<i>STING1</i>	<i>STIMULATOR OF INTERFERON RESPONSE cGAMP INTERACTOR 1</i>	STING	常優
家族性凍瘡様ループ ス (FCL)	<i>TREX1</i>	<i>3' REPAIR EXONUCLEASE 1</i>	3'-5' DNA エキソヌクレアーゼ	常優
	<i>SAMHD1</i>	<i>SAM DOMAIN- AND HD DOMAIN- CONTAINING PROTEIN 1</i>	3' エキソヌクレアーゼ・ dNTP トリホスフォヒドロ ラーゼ	常優
	<i>STING1</i>	<i>STIMULATOR OF INTERFERON RESPONSE cGAMP INTERACTOR 1</i>	STING	常優
全身性エリテマトー デス (SLE)	<i>TREX1</i>	<i>3' REPAIR EXONUCLEASE 1</i>	3'-5' DNA エキソヌクレアーゼ	多因子性
	<i>RNASEH2A- C</i>	<i>RIBONUCLEASE H2A-C</i>	RNA : DNA ハイブリッド RNA ヌクレアーゼ	多因子性
	<i>ACP5</i>	<i>ACID PHOSPHATASE, TYPE 5, TERTRATE-RESISTANT</i>	酸性ホスファターゼ	多因子性
	<i>DNASE I</i>	<i>DEOXYRIBONUCLEASE 1</i>	DNA エンドヌクレアーゼ	多因子性 ・常優
	<i>DNASE1L3</i>	<i>DEOXYRIBONUCLEASE 1-LIKE 3</i>	DNA エンドヌクレアーゼ	常劣
	<i>C1QA-C</i>	<i>COMPLEMENT COMPONENT 1QA-C</i>	補体第 1q 成分	多因子性 ・常劣
	<i>C4</i>	<i>COMPLEMENT COMPONENT 4</i>	補体第 4 成分	多因子性 ・常劣
シングルトン・ マーテン症候群 (Singleton-Merten syndrome ; SMS)	<i>IFIH1</i>	<i>INTERFERON-INDUCED HELICASE C DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1</i>	MDA5	常優
	<i>RIG1</i>	<i>RETINOIC ACID-INDUCIBLE GENE-1</i>	RIG-I	常優
免疫制御異常を伴う 脊椎軟骨異形成症 (spondyloenchon- drodysplasia with immune dysregula- tion ; SPENCDI)	<i>ACP5</i>	<i>ACID PHOSPHATASE, TYPE 5, TERTRATE-RESISTANT</i>	酸性ホスファターゼ	常劣
ISG15 欠損症	<i>ISG15</i>	<i>UBIQUITIN-LIKE MODIFIER ISG15</i>	ユビキチン様分子	常劣

USP18欠損症	<i>USP18</i>	<i>UBIQUITIN SPECIFIC PROTEASE 18</i>	脱ISG化酵素	常劣
中條・西村症候群/ プロテアソーム関連 自己炎症性症候群 (PRAASs)	<i>PSMB8</i>	<i>PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 8</i>	プロテアーゼb5iサブユニット	常劣
	<i>PSMA3</i>	<i>PROTEASOME SUBUNIT ALPHA-TYPE 3</i>	プロテアーゼa7サブユニット	常劣
	<i>PSMB4</i>	<i>PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 4</i>	プロテアーゼb7サブユニット	常劣
	<i>PSMB9</i>	<i>PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 9</i>	プロテアーゼb1iサブユニット	常劣
	<i>PSMB10</i>	<i>PROTEASOME SUBUNIT BETA-TYPE 10</i>	プロテアーゼb2iサブユニット	常劣
	<i>PSMG2</i>	<i>PROTEASOME ASSEMBLY CHAPERONE 2</i>	プロテアーゼ合成シャペロン	常劣
	<i>POMP</i>	<i>PROTEASOME MATURATION PROTEIN</i>	プロテアーゼ合成シャペロン	常優
ADA2欠損症 (DADA2)	<i>ADA2</i>	<i>ADENOSINE DEAMINASE 2</i>	アデノシンデアミナーゼ	常劣



図2 エカルディ・グティエール症候群/家族性凍瘡様ループスの父子例

a : 36歳男性(子). 顔面・手足の脂肪萎縮と指趾・耳介の凍瘡様皮疹・変形, 足底の胼胝が著明. 1歳半時に高熱と皮疹で発症し, ウェーバー・クリスチャン病との診断でプレドニン内服. 精神発達遅滞・大脳基底核石灰化あり. b : 73歳男性(父). 鼻尖・耳介・指趾に角化を伴う凍瘡様皮疹を認める. 54歳時に発症し円板状エリテマトーデスと診断. 認知症があるが大脳基底核石灰化は認めず. 父子ともに *TREX1* にヘテロ接合性変異を認めた.

(文献¹⁸⁾より引用改変)

症例の報告が増えている. また, 約半数にけいれんを認める. 一方, AGS全体の約3~4割にみられる凍瘡様皮疹(図2)をはじめ, 反復性発熱や肝脾腫, 緑内障, 肥大型心筋症, 炎症性腸疾患, 側弯, 末梢神経障害などの合併症もみられる. 凍瘡様皮疹は通常小児期早期に発症し, 四肢末端や耳介に好発し, 冬季に悪化する.

髄液検査における $IFN\alpha$ やネオプテリンの上昇が重要な所見であるが, 数年の経過で正常化す

ることが多いとされる. $IFN\alpha$ は血清でも上昇することが多いが, 髄液ほどではなく, その絶対値を測定するよりも, 細胞変性効果阻害活性をみる方法やISGsの発現をセットでみる方法が推奨されている.

各種自己抗体が検出されるが, 本疾患に特異的なものではなく, 抗核抗体のほか $ssDNA$ 抗体や $dsDNA$ 抗体などが多くみられる. そのほか, 低補体血症や高グロブリン血症, 血小板減少や肝

表3 エカルディ・グティエール症候群の診断基準

Definite, probable を対象とする.	
A. 症状	① 神経症状(早発性脳症, 発達遅滞, 進行性の小頭症, けいれん) ② 神経外症状(不明熱, 肝脾腫, 凍瘡様皮疹)
B. 検査所見	① 髄液検査異常(ア~ウの1項目以上) ア) 髄液細胞数増多(WBC \geq 5/mm ³ , 通常はリンパ球優位) イ) 髄液中インターフェロン α 上昇(>6 IU/ml) ウ) 髄液中ネオプテリン増加(年齢によりカットオフ値は異なる) ② 画像検査所見: 頭蓋内石灰化(加齢による生理的変化を除く)
C. 遺伝学的検査	<i>TREX1</i> , <i>RNASEH2B</i> , <i>RNASEH2C</i> , <i>RNASEH2A</i> , <i>SAMHD1</i> , <i>ADAR</i> , <i>IFIH1</i> 等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める.
<診断のカテゴリ>	
Definite: Aの①+B①およびB②+Cのいずれかを満たすもの	
Probable: (1)Aの1項目+B②+Cのいずれかを満たすもの (2)Aの①+B①およびB②を満たすもの	
<参考所見>	
鑑別診断: 他の自己炎症性疾患, 全身型若年性特発性関節炎, 慢性感染症, リウマチ・膠原病疾患, CMV・風疹・トキソプラズマ・単純ヘルペス・HIVを含む出生前/周産期感染症, 既知の先天代謝性疾患・脳内石灰化症・神経変性疾患を除外する.	

酵素上昇, 甲状腺機能低下やインスリン依存性糖尿病なども報告されている。

脳の画像所見としては, 頭蓋内石灰化, 白質異常, 大脳萎縮の3点が特徴的とされ, 生涯持続する。頭蓋内石灰化はほぼ必発で, 両側基底核を中心に, 白質や脳室周囲にもみられる。生後早期からみられることが多く, TORCH症候群との鑑別が必要となるが, 数年後に遅れて陽性になることもあり, 注意が必要である。白質異常も4分の3以上の患者に認め, 主に脳室周囲や前頭葉・側頭葉などに, MRIのT2強調画像で高信号を呈する領域を認める。大脳萎縮も9割以上の患者に認め, 発達障害と相関するとされる。

4. 診断

難病指定においては, 表3の診断基準に従い, 神経症状・髄液所見・画像所見・疾患関連遺伝子変異のすべてが揃い, TORCH症候群や他の自己炎症性疾患などが除外できたものを確定(definite), 神経症状と神経外症状のいずれか・画像所見・疾患関連遺伝子変異, あるいは神経症状・画像所見・髄液所見のみで, TORCH症候群や他の自己炎症性疾患などが除外できたものを疑い(probable)例とする。

5. 病因・病態

これまでに9種類の疾患関連遺伝子(*TREX1*,

RNASEH2B, *RNASEH2C*, *RNASEH2A*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*, *LSM11*, *RNU7-1*)が同定され, それぞれAGS1-9の原因とされる(表1)。AGS7以外は劣性遺伝性であるが, AGS1とAGS6の一部は優性遺伝性であることが知られる。

TREX1(3' REPAIR EXONUCLEASE 1)は3'-5' DNAエキソヌクレアーゼ, *RNASEH2*(*RIBONUCLEASE H2*)はRNA:DNAハイブリッドRNAヌクレアーゼ, *SAMHD1*(*SAM DOMAIN AND HD DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1*)は3'エキソヌクレアーゼとdNTPトリホスフォヒドロラーゼ, *ADAR*(*ADENOSINE DEAMINASE, RNA-SPECIFIC*)はRNAアデノシンデアミナーゼ活性を持ち, いずれも核酸代謝にかかわる。それらの機能喪失型変異によって細胞内にDNAやRNAが蓄積することにより, cGMP-AMP合成酵素(cyclic GMP-AMP synthase; cGAS)を活性化し, STING(stimulator of IFN-inducing genes)を介してI型IFN産生が亢進する。一方, *IFIH1*(*INTERFERON-INDUCED HELICASE CDOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1*)はdsRNAの細胞内センサーであるMDA5をコードすることから, その機能獲得型変異によりdsRNA応答シグナル

が亢進する。すなわち、いずれも核酸応答シグナルの亢進により、転写因子のIRFを介してI型IFNの産生が亢進することが病因と考えられる(図1)。

一方、*RNU7-1*(RNA, U7 SMALL NUCLEAR, 1)は、*LSM11*(U7 SMALL NUCLEAR RNA-ASSOCIATED PROTEIN)などとU7 snRNP (small nuclear ribonucleoprotein)複合体を構成し、複製依存性ヒストンのプレmRNAの3'ステムループ構造のプロセッシングを担うが、いずれかの遺伝子の機能喪失型変異によってクロマチン中のリンカーヒストンの化学平衡が保てなくなっても、cGASの分布が変化しSTING経路を介してI型IFNシグナルが増強する¹³⁾。

さらに、内在性の核酸が細胞質で代謝・認識されるメカニズムとして、レトロトランスポソンの関与が指摘されている。ゲノム上のレトロトランスポゾンから転写されたmRNAとともに、自身がコードする逆転写酵素によって合成されたssDNAやRNA:DNAハイブリッドが、細胞質内でそれぞれADAR, TREX1とSAMHD1, RNaseH2によって代謝される¹⁾。実際、*TREX1*変異iPS細胞から分化させた神経細胞において、ゲノムの20%を占めるレトロトランスポゾンであるLINE1(long interspersed element 1)が蓄積しISGsの発現が亢進することが示されている¹⁴⁾。

AGS患者の脳内では主にアストロサイトがIFN α を産生することが示されており、それが特徴的な石灰化や白質異常をきたすとされる。皮膚や筋肉においても、体細胞が産生するIFN α がT細胞を活性化し炎症を惹起するとともに、B細胞を活性化して自己抗体を産生すると考えられる¹⁵⁾。

6. 病 型

(1)AGS1(OMIM#225750):*TREX1*変異による。欧米ではAGS2に次いで2番目に多く、本邦では最多の病型である。本邦ではヘテロ接合性変異によるデノボや優性遺伝性の症例が多いのが特徴とされ、体細胞モザイクによる症例も報告されている。出生直後から重度の神経症状を呈し死亡率が高く、早発型として典型的な経過をとる症例が多い。一方、優性遺伝性の症例では凍瘡様皮疹が有意に多くみられることが報告され

ている。全身性エリテマトーデスの診断基準を満たす症例も報告されており、自己免疫疾患との関連性が強いと考えられる。*TREX1*変異はAGSのほか、FCLやretinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy(RVCL)の病型を示すことがあり、またSLEの疾患感受性遺伝子としても報告されている。

(2)AGS2(OMIM#610181):*RNASEH2B*変異による。欧米では最も多い病型であるが、本邦での報告は少ない。早発型は少なく、生後1年以内に発症する遅発型が約9割を占める。重度の神経症状を呈する例が多いが、軽症例も報告されている。

(3)AGS3(OMIM#610329):*RNASEH2C*変異による。欧米では1割程度を占めるとされるが、本邦での報告はまだない。

(4)AGS4(OMIM#610333):*RNASEH2A*変異による。欧米でも本邦でも報告は少ない。ほぼ全例が生後1年以内に発症し、重度の神経症状を呈する。以上の*RNASEH2A-C*の変異も、SLEの疾患感受性遺伝子として報告されている。

(5)AGS5(OMIM#612952):*SAMHD1*変異による。欧米では1割強を占めるとされ、本邦でも2番目に多い病型である。重度の神経症状を呈する例が多く、脳内大血管障害を伴う症例も報告されているが、軽症例の報告もある。欧米では半数以上の症例に凍瘡様皮疹がみられる。全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群を合併する症例も報告されており、自己免疫疾患との関連性が強いと考えられる。*SAMHD1*変異もFCLの病型を示すことがある。

(6)AGS6(OMIM#615010):*ADAR*変異による。欧米では7%を占めるとされ、ヘテロ接合性変異による孤発例や優性遺伝性の症例も報告されている。早発型は1割以下と少なく、3割以上の症例は1歳以降に発症する。発症までは正常発達を示す症例が多く、軽症例も報告されている。凍瘡様皮疹を認める症例は少ないが、*ADAR*変異のヘテロ接合によって生じる遺伝性対側性色素異常症(dyschromatosis symmetrica hereditaria; DSH)の家系に生じた、AGSとDSHを合併した症例が本邦から報告され、DSHがAGS6の東アジア人に特有の皮膚症状である可能性が

想定されている¹⁶⁾。DSHなどの網状色素異常症も、I型IFN異常症を背景とした自己炎症性疾患の可能性がある。

(7)AGS7(OMIM#615846): *IFIH1* 変異による。他の病型と異なり、全例優性遺伝性である。早発型は2割程度と少なく、約3割の症例は1歳以降に発症する。発症までは正常発達を示す症例が多く、軽症例が最も多い病型とされる。急速進行性間質性肺炎を合併する無筋症性皮膚筋炎(ADM)において抗MDA5抗体が出現することが知られており、I型IFN異常症との関連が示唆されている。

(8)AGS8(OMIM#619486): *LSM11* 変異による。近親婚に生じたパキスタン人兄弟2症例ともに新生児期から過敏とけいれんを生じ、重度の発達遅滞と神経症状の悪化により2歳で死亡した。大脳基底核を含む頭蓋内石灰化とびまん性に異常な白質、特に側頭葉と前頭葉で重度の脳萎縮を示し、IFNスコアの上昇を弟で認めた。

(9)AGS9(OMIM#619487): *RNU7-1* 変異による。新生児期に緊張または痙性が増加し痙性ジストニア、両麻痺、または四肢麻痺を発症する。認知を保つ例もあるが、ほとんどの患者は発話に障害を持つ。

7. 治療

確立した治療法はなく、対症療法にとどまる。IFN α シグナルを抑える目的でJAK阻害薬が投与され、有効性が報告されている¹⁷⁾。また、内因性のRNAの安定化に寄与する逆転写酵素阻害薬の効果も期待されている¹⁴⁾。

凍瘡様皮疹に対しては、凍瘡に準じてステロイド外用や血管拡張剤の内服などが行われるが、効果は限定的である。

8. 予後

典型的には、幼少期から重度の神経症状や発達障害を認め、生命予後は悪い。ただ近年、軽症例の報告が増えており、同じ変異を持つ同一家系内でも重症度が異なる症例も報告されている(図2)¹⁸⁾。

乳児発症 STING 関連血管炎(SAVI)

1. 概念・定義

STINGは、DNAウイルス感染症に対するI

型IFN産生に必須のセンサー補助因子として、2009年に同定された分子である。2014年に、生後間もなく全身性の炎症とともに皮膚血管障害と炎症性肺疾患を発症した6症例において、STINGをコードする*STING1*(*STIMULATOR OF INTERFERON RESPONSE cGAMP INTERACTOR 1*)の機能獲得型変異が同定されたことから、命名された疾患(OMIM#615934)である¹⁹⁾²⁰⁾。AGSと並んで自己炎症性I型IFN異常症の代表である。

2. 疫学

世界で20家系30症例ほどが報告されているが、本邦ではまだ少数例のみである²¹⁾²²⁾。

3. 臨床症状・検査所見

出生後8週間以内に皮膚症状と呼吸器症状にて発症する。多くの症例に発熱を伴うが、熱型や発熱期間はさまざまである。出生直後から顔面や四肢に紅斑や紫斑を呈することもあるが、寒冷刺激などを契機に頬や耳介、鼻尖などに紅斑を生じ、その中央に潰瘍や壊疽を伴う。指趾先端にも紫斑や潰瘍・壊疽を認め、爪の欠損や形成異常を伴う。大腿や上腕に網状皮斑を呈することもある。ダーモスコピーで爪母を観察すると、毛細血管の不整や係蹄の消失がみられる。

また、乳児期から間質性肺炎や肺線維症を発症し、呼吸機能が低下する。胸部CTにおいてすりガラス様などの間質影を両側性に認め、蜂巣肺を呈することもある。

病理組織学的には、皮膚微小血管周囲に核塵を伴う好中球やリンパ球の浸潤やフィブリン析出を認める。STINGは、皮膚では主に血管内皮細胞に発現することから、STINGの恒常的活性化に伴う血管内皮細胞の活性化がその傷害にかかわると考えられる。一方、肺では胸膜下や肺胞壁の気腫性変化、肺実質のリンパ球浸潤と間質の線維化を認め、浸潤するリンパ球は主にB細胞である。STINGは、肺では2型肺胞上皮や気管上皮、肺胞マクロファージに発現することが関与すると考えられる。

4. 診断

現時点で明確な診断基準は示されていないが、典型的な乳児期発症の発熱を伴う皮膚と肺症状にて疑い、*STING1*遺伝子に疾患関連変異を認

めれば確定する。

5. 病因・病態

STINGは4回膜貫通型タンパクで、エクソン5~8の領域がcGAMP結合にかかわる。SAVIで見られる変異はこの領域あるいはその近傍にあり、特にSTINGが二量体を形成する部位の近傍あるいは二量体形成に重要なリンカー領域の近傍に位置する。したがって、それらの変異は、STINGの二量体形成を安定化させることによって、I型IFNの転写を亢進させると考えられる。

6. 治療

確立した治療法はない。ステロイドをはじめ各種免疫抑制・調節薬、免疫グロブリンはいずれも無効あるいは限定的な効果しかなく、エタナセプト、インフリキシマブ、アナキンラ、トシリズマブ、リツキシマブ、ベリムマブなどの生物学的製剤によっても著効は得られていない。間質性肺疾患に対して両側の肺移植を行っても無効であったと報告されている。一方、近年JAK1/2阻害薬のバリシチニブの有効例が報告されており、理論的にも効果が期待される¹⁷⁾。

7. 予 後

多くの症例は生後8週までに発症し、原病による臓器障害に合併した肺炎や気管支炎などの呼吸器感染症、蜂窩織炎や壊死性筋膜炎などの皮膚感染症を繰り返す。10歳代で死亡した症例が報告されている一方、3歳以降や20歳以降に発症し、60歳代や80歳代まで生存している高齢患者も報告されている。皮膚と肺以外の合併症として、壊死性肉芽腫性肝炎と胆汁うっ滞性肝炎をきたした症例が1例ずつ報告されている。

家族性凍瘡様ループス(FCL)

前述したように、凍瘡様ループス(chilblain lupus)は皮膚エリテマトーデスの一つであり、全身性エリテマトーデスの皮膚症状のこともあるが、家族性、常染色体優性遺伝性に発症するものをFCLと呼ぶ。I型IFN異常症であることが指摘されてきたが、近年、原因遺伝子が同定され、AGSやSAVIの1病型とも考えられている。

原因として、AGS1の原因である*TREX1*(*Chilblain lupus 1*: OMIM#610448)、AGS5の原因である*SAMHD1*(*Chilblain lupus 2*: OMIM

#614415)、SAVIの原因である*STING1*遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されている。AGSにみられる神経症状やSAVIにみられる肺症状を認めないことを特徴とするが、*TREX1*変異を持つ同一家系内に、AGSとFCLの患者双方を認める例も報告されており、厳密には区別できないと考えられる(図2)¹⁸⁾。

おわりに

AGS, SAVI, FCLを中心に、I型IFN異常症を呈する自己炎症性凍瘡様ループスについて解説した。自己炎症性I型IFN異常症は、古典的な自己炎症性インフラマソーム異常症と異なり、自己免疫疾患に近い自己炎症性疾患として位置づけることができる。凍瘡というありふれた皮膚症状を通じて、核酸の代謝・認識からI型IFN応答に至る分子メカニズムと、自己炎症と自己免疫の境界を見つめていただけると幸いである。

文 献

- 1) Kanazawa N. Designation of Autoinflammatory Skin Manifestations With Specific Genetic Backgrounds. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 475.
- 2) 岡本圭祐, 森尾友宏. 核酸シグナル異常によるI型インターフェロン症. *医のあゆみ* 2018 ; 267 : 696.
- 3) 小田紘嗣. インターフェロンと疾患. *日本臨牀* 2018 ; 76 : 1730.
- 4) Bennet L, Palucka AK, Arch E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 711.
- 5) Crow YJ. Type I interferonopathies : a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2011 ; 1238 : 91.
- 6) Lee-Kirsch MA. The Type I Interferonopathies. *Annu Rev Med* 2017 ; 68 : 297.
- 7) Kanazawa N. Nakajo-Nishimura syndrome : an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. *Allergol Int* 2012 ; 61 : 197.
- 8) Miyamoto T, Honda Y, Izawa K, et al. Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases : A Japanese multicenter

- experience. *Front Immunol* 2022 ; 13 : 905960.
- 9) Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcification of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol* 1984 ; 15 : 49.
- 10) Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol* 2015 ; 15 : 429.
- 11) 阿部純也, 西小森隆太, 平家俊男. Aicardi-Goutières 症候群 (AGS), Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation (SPENCDI). *日本臨牀* 2018 ; 76 : 1815.
- 12) Abe J, Nakamura K, Nishikomori R, et al. A nationwide survey of Aicardi-Goutières syndrome patients identifies a strong association between dominant TREX1 mutations and chilblain lesions : Japanese cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2014 ; 53 : 448.
- 13) Uggenti C, Lepelley A, Depp M, et al. cGAS-mediated induction of type I interferon due to inborn errors of histone pre-mRNA processing. *Nature Genet* 2020 ; 52 : 1364.
- 14) Thomas CA, Tejwani L, Trujillo CA, et al. Modeling of TREX1-Dependent Autoimmune Disease using Human Stem Cells Highlights L1 Accumulation as a Source of Neuroinflammation. *Cell Stem Cell* 2017 ; 21 : 319.
- 15) Gall A, Treuting P, Elkon KB, et al. Autoimmunity initiates in nonhematopoietic cells and progresses via lymphocytes in an interferon-dependent autoimmune disease. *Immunity* 2012 ; 36 : 120.
- 16) Kono M, Matsumoto F, Suzuki Y, et al. Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria and Aicardi-Goutières Syndrome 6 Are Phenotypic Variants Caused by ADAR1 Mutations. *J Invest Dermatol* 2016 ; 136 : 875.
- 17) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018 ; 128 : 3041.
- 18) 花見由華, 山本俊幸, 金澤伸雄, ほか. エカルディ・グティエール症候群 (家族性凍瘡様ループス) の父子例—当初中條—西村症候群を疑った症例. *J Visual Dermatol* 2017 ; 16 : 133.
- 19) Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Eng J Med* 2014 ; 371 : 507.
- 20) 河合利尚. 乳児発症 STING 関連血管炎. *日本臨牀* 2018 ; 76 : 1825.
- 21) Nishida T, Nakano K, Inoue Y, et al. Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with an onset in infancy diagnosed after the development of atypical pulmonary lesions during treatment as juvenile idiopathic arthritis. *Intern Med* 2021 ; 60 : 1109.
- 22) Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, et al. Severe liver disorder following liver transplantation in STING-associated vasculopathy with onset in infancy. *J Clin Immunol* 2021 ; 41 : 967.

* * *