



羅針盤

秋山 真志
Masashi Akiyama

名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授



取り払われつつある，遺伝性角化症と炎症性角化症を隔てる垣根

約30年前のことですが，大学院の期間を終えた私は，その後の研究の対象分野をどうするか，思案いたしておりました。私は以前から，他の領域の研究者があまり目を向けない，皮膚科医ならではの研究をしたいと思っていました。そこで，比較的皮膚に特異的な細胞である角化細胞の研究 (keratinocyte biology) に取り組むことにしました。

今さら申し上げるまでもないことですが，表皮は人体の表面を覆い，外部環境と対峙し，外界に対するバリアとして体内環境を守っています。角化細胞の役割は，その表皮を形成し，角化することです。したがって，角化細胞の生物学は，表皮のバリアの学問であり，バリアの要である「角化」のメカニズムを解明することに繋がります。さらに，角化のメカニズムの障害は角化症，とくに遺伝性角化症に分類される一連の疾患群の病因となっています。その後，私は一貫して，皮膚のサイエンスとして角化と角層バリアの形成の仕組みについて研究し，疾患としては魚鱗癬をはじめ，遺伝性角化症の研究に取り組んで来ました。

数年前まで，私は「遺伝性角化症」と「炎症性角化症」は，はっきりと分かれた疾患概念と考えていました。ところが，全エクソーム解析，全ゲノム解析を含めた臨床遺伝学的研究技術の目覚ましい進歩に伴い，近年，炎症性角化症の遺伝的バックグラウンドが明らかになってきました。2011年以降，*CARD14*の機能獲得バリエーション

や *IL36RN* の機能喪失変異が，膿疱性乾癬とその関連疾患の発症因子であること，*CARD14* の機能獲得変異が毛孔性紅色枇糠疹のV型の病因であること，*NLRP1* 変異が家族性 keratosis lichenoides chronica (KLC) の病因であること等が明らかになりました。それまで病因，発症因子が未知であった，これらの古くからある疾患において，自己炎症性の機序が重要な役割を果たしていることが明らかになりました。これらの新知見から私たちは，炎症性角化症の中で，膿疱性乾癬とその関連疾患，毛孔性紅色枇糠疹，家族性 KLC など，自己炎症による発症機序，病態を持つ炎症性角化症を包含する新しい疾患概念として，「自己炎症性角化症 (AiKD)」を提唱いたしました。

さらに，最近，魚鱗癬のいくつかの病型において網羅的遺伝子発現解析が施行され，その結果，遺伝性角化症である魚鱗癬で乾癬類似の炎症関連分子の発現亢進が認められています。

これらの事実から，これまで炎症性角化症と遺伝性角化症を隔てていた垣根は，近年，次第に取り払われようとしています。角化細胞の生物学を，遺伝性角化症を対象として研究しようとしてきた私が，ふと気がつくと，炎症性角化症も対象として研究しています。研究の方向を示す羅針盤は，とても気まぐれで，そこがまた，研究の魅力なのでしょうか。