

マルホ皮膚科セミナー

2013年3月21日放送

「第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会⑦

シンポジウム 5-4 掌蹠膿疱症と汗」

愛媛大学大学院 感覚皮膚医学

講師 村上 正基

はじめに

掌蹠膿疱症は手掌と足底に無菌性膿疱を主体とした特徴ある皮疹が多発し、寛解・増悪を繰り返しながら遷延化すると、著明な鱗屑を伴う紅斑局面の形成に至る難治性疾患です。1958年にわが国で疾患概念が受け入れられて以来、現在までの定説としては病巣感染アレルギー説、金属アレルギー説、喫煙説などが挙げられてきましたが、実際の臨床現場で感ずることは、扁桃摘出、金属除去、禁煙などにより一旦は症状が軽快するものの、完全治癒に及ばない症例も数多く認められることです。このことは、前述諸説は増悪因子としてほぼ確実ではあるものの、掌蹠膿疱症の発症起源やその病態を全て説明するためには、さらに根本的な原因あるいは病態についての検討が必要であることを示唆しています。

本日は、掌蹠膿疱症の臨床像からその病態に迫るために、①水疱内容はエクリン汗由来なのか、②続いて起こる著明な炎症性角化局面では何が起こっているのかという二点について、我々の最近の研究成果について御紹介させていただきます。

エクリン汗とエクリン汗に含まれる抗菌ペプチド

ヒトの汗（エクリン腺由来の汗成分のことで、以後エクリン汗といいます）の主たる機能は体温調節とされています。その主たる構成成分は99%以上が水分で、残りの1%にさまざまな固形成分が含有されています(表1)。2001年に固形成分の一つとして、エクリン汗内に持続的に発現している新種のペプチド Dermcidin が発見され、このペプチドに抗菌活性が見出されたため、エクリン汗

| | |
|-----------------|---------------------------------|
| pH | 5.7-6.5 |
| Water | 99-99.5% |
| Solid materials | 0.5-1% |
| | NaCl (5-185mEq/l, 330mg/day) |
| | Lactic acid (40mEq/l) |
| | Ca, Mg, P, Fe, amino acid, urea |
| | Secretory IgA |
| | IL-1, -8, -6 |
| | TNF- α |
| | TGF- β |
| | EGF |
| | Prolactin-inducible protein |

表1 エクリン汗成分

内に新しい抗菌ペプチドが存在しているとして報告されました(1)。翌 2002 年、我々は既存抗菌ペプチドの human cathelicidin (hCAP-18/LL37)がエクリン汗内に含有されていることを見出し、加えて蒸散環境下で生じうるような高塩濃度環境下での黄色ブドウ球菌、大腸菌、溶血性連鎖球菌に対する殺菌作用を確認し報告しました(2)。エクリン汗内にこれら複数の抗菌ペプチドが発現していることが確認されたことにより、エクリン汗装置が単なる体温制御の機能のみならず、自然免疫機構としての役割を果たしている可能性が認識されるようになりました。

Cathelicidin は、Signal sequence に始まる 18kDa の preproprotein から、C 末端より “LL” で始まる 37 アミノ酸からなる活性型 mature peptide が切り出されるため、特に活性型ペプチドが LL-37 と名付けられています。陽性荷電ペプチドの性質により陰性荷電の細菌膜を非特異的に認識・接着して抗菌作用を示します。LL-37 は非常に多彩な組織における発現と、様々な炎症状態に応じて蛋白発現が調節されることが知られています(3)。正常の皮膚角化細胞における基本的な蛋白発現量は極めて少量ですが、ひとたび角化細胞に物理的障害や炎症状態が惹起されたときに、速やかな蛋白発現量の増加を認めます。さらに、エクリン汗に含有される serine proteinase によって、LL-37 よりも短いフラグメントに分解され、これらが細菌 (E.coli, S.aureus) あるいは真菌 (C.albicans) に対して LL-37 よりも強力な殺微生物作用を示すことも明らかとなりました(4)。

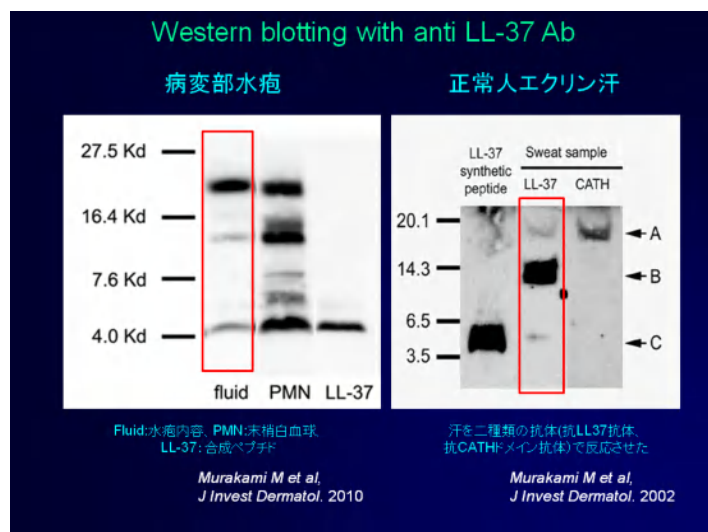
Dermcidin は蛋白分解酵素により切り出された 47 アミノ酸からなる C 末端ペプチドとして汗内に持続的に分泌していることが知られています。このペプチドの最もユニークな点は先の Cathelicidin など大部分の既報抗菌ペプチドは陽性荷電であることに対して、Dermcidin は陰性荷電を示すため、既報の抗菌ペプチドとは殺菌作用機序が異なることです。エクリン腺分泌部の dark cell に局在が確認されており、その発現量は 1-10 µg/ml でかなり大量に持続的に分泌されており、皮膚が炎症状態に陥ってもさらに発現量が増加することはありません(1)。

手掌足底には無数にエクリン汗腺が分布していますので、エクリン汗による自然免疫システムが、手掌足底の生理的スキンバリアとしての貢献度が非常に高いことは自明の理であると思われます。

病変部水疱内のエクリン汗由来抗菌ペプチド発現について

掌蹠膿疱症に見られる小水疱が汗と関連があるかどうか？という疑問についてはかなり以前より議論されていましたが、結論に至っておりませんでした。我々は、この緊満性小水疱はエクリン汗由来であると仮説を立て、水疱内容から先にお話した二種類のエクリン汗由来抗菌ペプチドの存在を確認し報告しました(5)。Cathelicidin の発現様式を Western blotting により検討したところ、水疱内容には LL-37 に特異的な抗体により 18kDa、14.5kDa、4.5kDa の 3 本のバンドが認識されました(図 1)。このバンド

パターンを既報(2)のエクリン汗内での cathelicidin の発現パターンと比較してみると、各バンドの発現強度には差が認められるもの、エクリン汗中の cathelicidin の発現パターンと一致することが分かりました。同時に dermcidin の含有も dot blotting にて確認されたことから、水疱内容にこれらエクリン汗由来抗菌ペプチドが含有されていることが明らかとなり、水疱はエクリン汗腺と関連性があるということが証明されました。現在、この水疱形成の直接的メカニズムについては、さらに研究をすすめているところです。



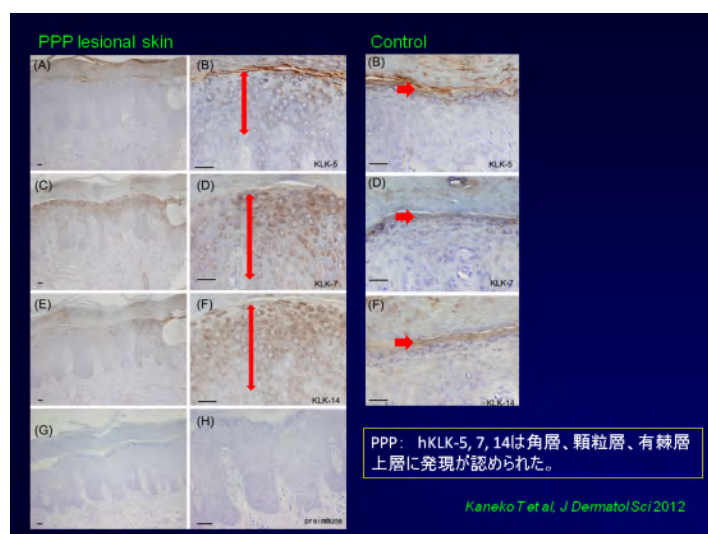
角層異常剥離のメカニズム

水疱・膿疱が消失した後には持続する紅斑・鱗屑・局面は、長期に渡り残存することが多く、これが患者の QOL を著しく低下させていることは、日常診療に携わる皮膚科医であれば誰もが経験していることと思います。特に角層が異常に肥厚し、その後不規則な剥離が生じることで、亀裂や知覚過敏などを生じて歩行時疼痛を伴うこともしばしば認められ、掌蹠膿疱症の治療戦略を考える上で、この病態についての検討も重要であると思われます。

角層剥離の制御については種々物質の関与が知られていますが、kallikrein related peptidase (KLK)は表皮顆粒層に存在し、層板顆粒に被包されて上層の顆粒層と角層間隙へと輸送され、種々のプロテアーゼにより活性化されます。KLK5、7 は顆粒層表面に分泌された後、コルネオデスモゾームとコルネオデスモシンを分解することで角層剥離を生じることが明らかとなっており、KLK5 は細胞間接着因子であるデスモグレイン1を、KLK7 はデスモコリン1を各々分解することも明らかとなっています。

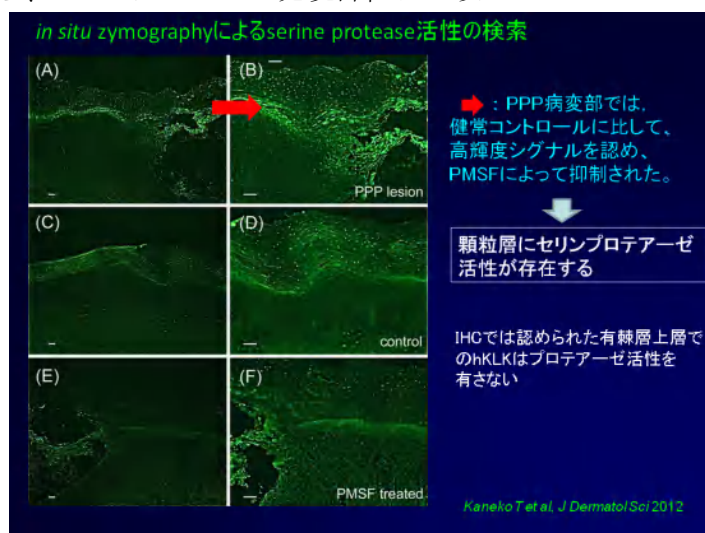
我々は、ヒト組織カリクレインファミリーのうち、表皮および角層内・表皮内汗管において最も有意に発現している KLK 5、7、14 の病変部角層における発現様式が変化することが、掌蹠膿疱症における異常な剥離現象に関係していると考えました。

病変部組織の免疫組織学的検討により、



KLK5、7、14 発現は、正常部で認められる角層最下層のみにとどまらず、顆粒層上層まで発現が認められることが分かりました(図2)。病変部角層内の KLK 含有量は、正常人角層内レベルに比して有意に増加していることが明らかとなり、定量的リアルタイム PCR 法により病変部組織での、KLK5、7、14 全ての mRNA レベルの増加が確認されました。さらにこの KLK に活性があるか確認するために、in situ zymography によるセリンプロテアーゼ活性を検索したところ、KLK タンパクの発現部位に一致して高輝度シグナル(陽性細胞)が認められ、さらにこのシグナルはセリンプロテアーゼインヒビター(PMSF)によって抑制された(図3)ことから、この部位におけるプロテアーゼ活性の存在が証明されました。

以上の結果より、掌蹠膿疱症における異常な角層剥離現象に KLK が関与していることが明らかとなり、KLK が病態形成の一因として大きな役割を担っていることが示唆されました(6)。



おわりに

なぜ手掌足底に非常に多数のエクリン汗腺が分布するのかという組織学的あるいは生理学的な疑問が未解決の中、掌蹠膿疱症の病態がエクリン汗システムに深く関わっている可能性がクローズアップされてきています。エクリン汗システムが単なる体温調整のために存在するのではなく、自然免疫機構、角化・剥離機構など様々な作用を含有していることも明らかとなり、掌蹠膿疱症も単なる“手掌足底の水疱・膿疱の病気”として片づけることはできなくなってきたと感じます。そして臨床現場で掌蹠膿疱症の患者さんたちを診るたびに、掌蹠膿疱症の発症メカニズムについてさらなる研究と治療応用に関する研究成果が、今後我々皮膚科医から発信されていかなければならないと痛感しています。

(参考文献)

1. Schitteck B, Hipfel R, Sauer B, Bauer J, Kalbacher H, Stevanovic S, et al. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands. *Nat Immunol*. 2001 Dec;2(12):1133-7.
2. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Schitteck B, Garbe C, Gallo RL. Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J Invest Dermatol*. 2002 Nov;119(5):1090-5.
3. Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Dec;110(6):823-31.
4. Murakami M, Lopez-Garcia B, Braff M, Dorschner RA, Gallo RL. Postsecretory processing generates multiple cathelicidins for enhanced topical antimicrobial defense. *J Immunol*. 2004 Mar 1;172(5):3070-7.
5. Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, Ishida-Yamamoto A, Morhenn VB, Gallo RL, et al. Acrosyringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2010 Aug;130(8):2010-6.
6. Kaneko T, Murakami M, Kishibe M, Brattsand M, Morhenn VB, Ishida-Yamamoto A, et al. Over-expression of kallikrein related peptidases in palmoplantar pustulosis. *J Dermatol Sci*. 2012 Jul;67(1):73-6.