

マルホ皮膚科セミナー

2016年8月11日放送

「第79回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会 ④

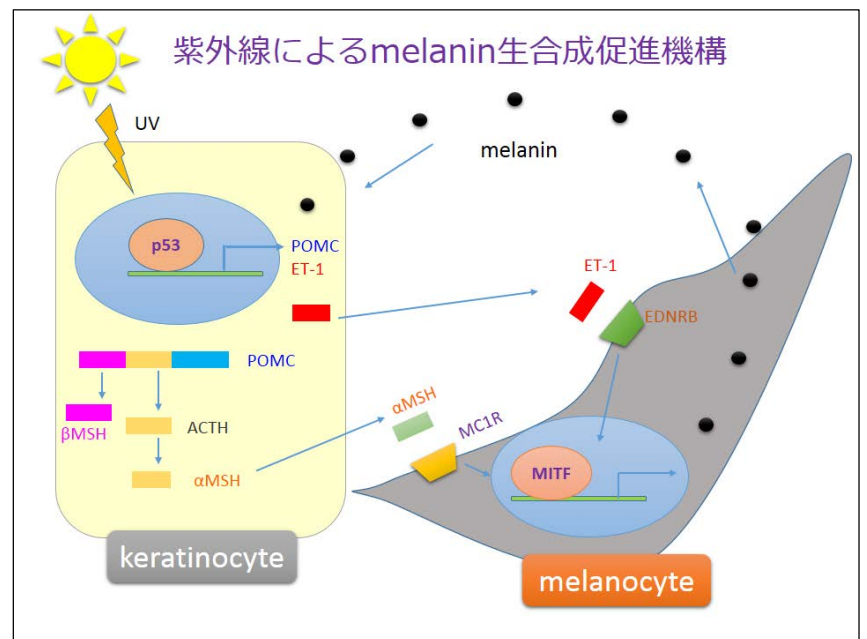
シンポジウム6-1 色素増加症 最近の知見」

山形大学大学院 皮膚科
准教授 川口 雅一

本日は、色素増加症 最近の知見というタイトルで特に老人性色素斑、肝斑、雀卵斑についてお話しさせていただきます。

老人性色素斑

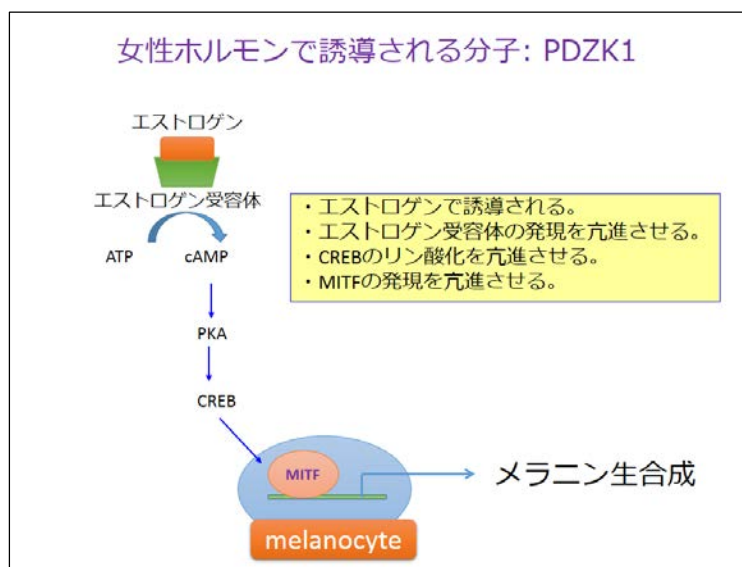
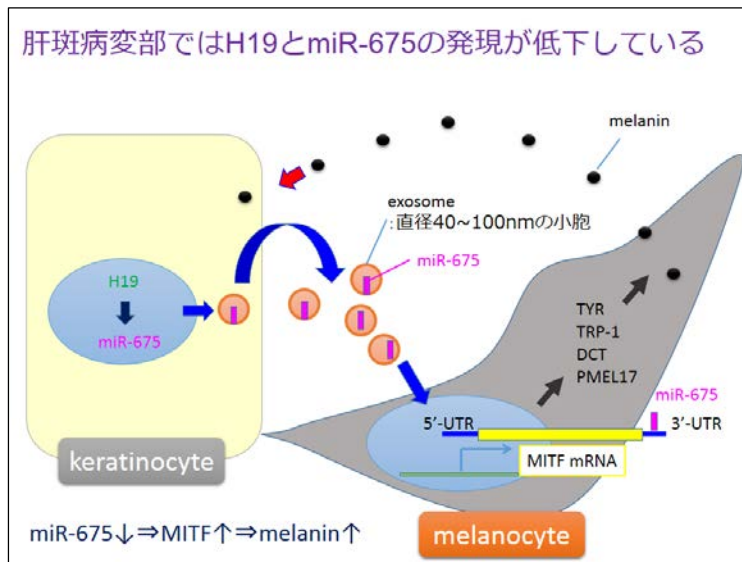
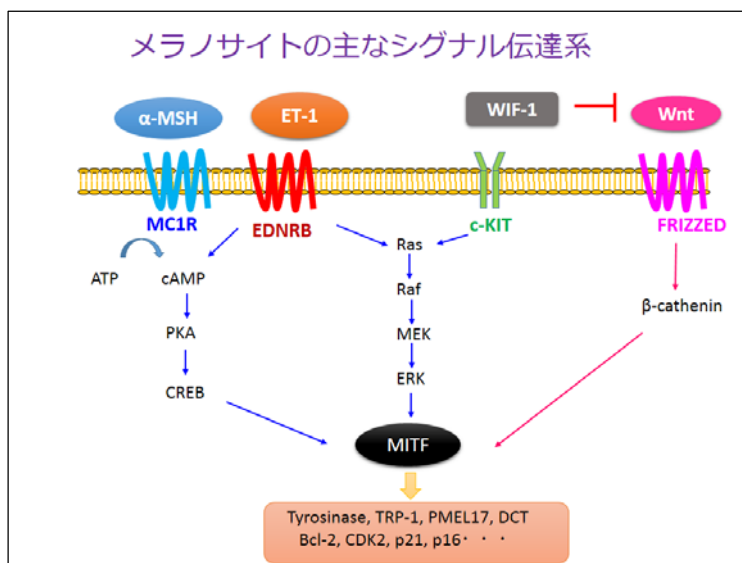
老人性色素斑はしみを主訴に受診する患者の60%を占めると言われています。中年以降の顔面や露光部に好発し、慢性の紫外線によりメラノサイト、ケラチノサイト、線維芽細胞などの皮膚の様々な細胞に異常が生じ、これらの細胞から endothelin-1 や stem cell factor などの分泌が増強し、メラノサイトやケラチノサイトの細胞増殖を亢進させ、メラニン産生が増加すると考えられています。病変部では、表皮メラノサイト、毛包漏斗部のメラノブラスト、毛包バルジ領域の色素幹細胞のすべてにおいて数が増えていることが最近の研究で明らかになりました。また病変部表皮では Wnt シグナル伝達系に



働く Wnt1 の発現が亢進し、それによりバルジ領域にある色素幹細胞では Wnt シグナル経路が活性化し、メラノサイトが増加することがわかってきました。

肝斑

肝斑は、妊娠や経口避妊薬、紫外線、擦るなどの刺激により増悪し、30歳から50歳代の女性に好発します。両側性のびまん性で色調が均一な色素斑が額、眼周囲、頬部、下顎に多くみられます。点状の色素斑がない点が他の疾患との鑑別になります。最近の研究では肝斑病変部ではバリア機能の障害がおきていると報告されています。また組織のマイクロアレイによる解析から、病変部では脂質代謝に関わる遺伝子 (*PPARA*, *ALOX15B*, *DGAT2L3* など) の発現が低下していることがわかりました。脂質代謝は皮膚のバリア機能に重要な働きがあり、擦るなどのバリア破壊が肝斑を悪化させることが証明されました。メラニン合成の鍵となる転写因子の MITF はチロシナーゼなどのメラニン合成に必要な分子の発現を調節します。MITF の発現を調節する Wnt inhibitory factor-1 (WIF-1) や micro RNA の 1 つである miR-675 や non-coding RNA の H19 も肝斑の病態に重要な働きがあることがわかってきました。miR-675 は H19 の下流にあり、ケラチノサイ



トからエクソソームとして放出され、メラノサイト内の MITF の 3' 非翻訳領域に結合し、MITF の発現量を抑制しています。肝斑では miR-675 が減少するため MITF の発現が亢進し、メラニン生合成が進むと考えられています。また WIF-1 は Wnt シグナル伝達系を抑制する働きがありますが、肝斑病変部では発現量が減少しているために MITF の発現が亢進することがわかりました。女性ホルモンと肝斑を結びつける分子も見つかってきました。肝斑病変部では PDZ domain protein kidney1 (PDZK1) の発現が亢進しています。この分子はエストロゲンで誘導され、エストロゲン受容体の発現を亢進させます。また、メラノサイトに PDZK1 を過剰発現させると、MITF やチロシナーゼの発現が亢進してきます。この分子を阻害するとエストロゲンによるチロシナーゼの発現も抑制されるため、肝斑治療のターゲットになる可能性があります。肝斑と炎症による色素沈着は臨床的にも、様々な細胞から分泌されるメラニン生合成を促進する endothelin-1 や stem cell factor などの発現パターンも類似していますが、H19、miR-675、WIF-1 の発現低下などの肝斑特異的な病態が明らかになってきました。

雀卵斑

雀卵斑は、学童期に発症し顔面正中部に小型の色素斑が多発する疾患です。紫外線により増悪するため、春から夏にかけて悪化します。家族内発生もあり melanocortin 1 receptor (MC1R) の遺伝子多型と相関するという報告があります。遺伝性対側性色素異常症、Waardenburg 症候群、色素性乾皮症、LEOPARD 症候群などの遺伝性疾患でも雀卵斑と同様の小色素斑がみられることがあるので鑑別が必要です。

遺伝性対側性色素異常症は、常染色体優性遺伝性疾患で、顔面に雀卵斑様の色素斑、四肢末端の特に手背と足背に米粒大程の色素斑と脱色素斑が密に混在する特徴的な皮疹を呈します。出生時には症状はなく、小児期に症状が出現します。ほとんどの例で合併症はありませんが、まれに脳に石灰化がみられ神経症状を伴う例が報告されています。原因遺伝子は二本鎖 RNA に含まれるアデノシンをイノシンへと塩基修飾する RNA 編集酵素をコードする *ADARI* です。最近、Aicardi-Goutières (エカルディ-グティエール) 症候群の原因遺伝子の一つとして *ADARI* 遺伝子変異が報告されました。この疾患は、胎生期にウイルス感染様の症状がみられる家族性進行性脳症で、重篤な神経症状や脳内石灰化を伴いますが、色素異常はみられません。なぜ *ADARI* 遺伝子変異で色素異常が生じるかわかっておらず解析が待たれます。

Waardenburg 症候群は内眼角側方偏位、鼻根部の拡大、前頭部の白毛、虹彩異色症、先天性難聴が主たる症状の疾患で、いくつかの原因遺伝子 (*PAX3*, *MITF*, *EDN3*, *EDNRB*, *SOX10*, *SLUG/SNAI2*) が報告されています。難聴や虹彩異色症は頻度が高く特徴的ですが、雀卵斑様の小色素斑が顔面にみられる症例もあります。

色素性乾皮症は遺伝性の光線過敏症で、露光部に皮膚悪性腫瘍が発生するリスクが高い疾患です。サンバーンの増強がなく雀卵斑がみられるタイプ (XP-C, XP-E, XP-V) も

ありますので注意が必要です。

LEOPARD 症候群は、多発する黒子と他臓器病変が合併する常染色体優性遺伝性疾患です。全身の多発性黒子 (multiple Lentigines) は4~5 歳ころから出現し、カフェオレ斑もみられることがあります。他に心電図異常 (Electrocardiographic conduction)、眼間開離 (Ocular hypertelorism)、肺動脈狭窄 (Pulmonic stenosis)、外陰部異常 (Abnormalities of genitalia)、発達遅滞 (Retardation of growth)、感音性難聴 (sensorineural Deafness) がみられ、それぞれの頭文字をとり命名されました。

PTPN11 遺伝子や *RAF1* 遺伝子などに変異がみられ、これらは細胞内の RAS/MAPK シグナル伝達系にかかわる分子をコードしています。Legius 症候群はカフェオレ斑はみられますが、神経線維腫や Lisch nodule がみられず、RAS/MAPK シグナルの抑制因子をコードする *SPRED1* 遺伝子の変異により生じます。RAS/MAPK シグナル伝達系の分子をコードしている遺伝子異常により生じる疾患は、臨床的にも類似しており 「The RAS/MAPK 症候群」あるいは「RASopathies」とよばれています。

本日は、色素増加症の最近の知見についてお話しさせていただきました。色素異常症に関する遺伝子やシグナル伝達系は悪性黒色腫の遺伝子変異やシグナル伝達系と非常に類似していることがわかってきており、治療のターゲットになる分子も明らかになってきました。あらたな治療法開発に向けて今後の発展が期待されます。