

マルホ皮膚科セミナー

2012年12月20日放送

「第111回日本皮膚科学会総会⑦ 教育講演 27-1

角化症を理解するための基礎皮膚科学」

旭川医科大学 皮膚科

准教授 山本 明美

はじめに

現在、多くの分子の異常が、角化症の原因として知られています。今日は、そのうち、機能が比較的良くわかっている分子、すなわちケラチン、トランスグルタミナーゼ1、ロリクリン、コネキシン、デスモソーム構成分子、LEKTI について角化症との関連をお話しします。

ケラチンについて

はじめはケラチンです (図1, 2)。ケラチンは角化細胞が豊富に発現する中間径線維で、タイプ I と II に大別され、それらがヘテロダイマーを形成し、これがさらに集まって中間径線維となります。表皮角化細胞ではタイプ II の K1 と K5、タイプ I の K10 と K14 という、4つのケラチンが発現しています。K5 と K14 は基底細胞のケラチンペアで、細胞が分化すると K1/K10 ペアの合成が始まります。場所によってはこれに加えて次のようなケラチンが発現します。まず、四肢の一部では、有棘層の中ほどから K2 が発現します。手のひら足の裏の表皮では K9、K6、K16、K17 も産生されます。毛包や爪の上皮でも K6、K16、K17 が発現します。

単純型表皮水疱症	K5, K14
表皮融解性魚鱗癬	K1, K10
Curth-Macklin型魚鱗癬	K1
浅在性表皮融解性魚鱗癬	K2
先天性網状魚鱗癬様紅皮症	K10
掌蹠角化症	
Epidermolytic	K1, K9
non-Epidermolytic, striated	K1
focal non-Epidermolytic	K16
先天性爪肥厚症	
Jadassohn-Lewandowsky型	K6a, K16
Jackson-Lawler型	K6b, K17
Steatocystoma Multiplex	K17
Oral White Sponge Nevus	K4, K13
連珠毛	K81, K83, K86
Loose Anagen Hair Syndrome	K75
Pseudofolliculitis barbae	
Ectodermal dysplasia of hair and nail type	K85

図1 ケラチンの遺伝子異常による主な皮膚疾患。赤字は角化症

さて、このうち K1 と K10 が多量体をつくるうえで重要なロッドドメインの両端のアミノ酸に変異があると表皮融解性魚鱗癬が生じます¹⁾。この疾患は、かつて水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症と呼ばれていたものです。重症例では新生児期には全身のびまん性の潮紅、鱗屑、水疱、びらんが顕著で、のちに水疱形成は稀となり、ほぼ全身の角質の肥厚が主症状となります。病理組織検査では表皮に epidermolytic hyperkeratosis がみられます。本症の多くは変異ケラチンのもつ dominant negative 効果によって細胞骨格が破綻するため、優性遺伝性ですが、稀に劣性遺伝する K10 欠損変異の家系も報告されています。

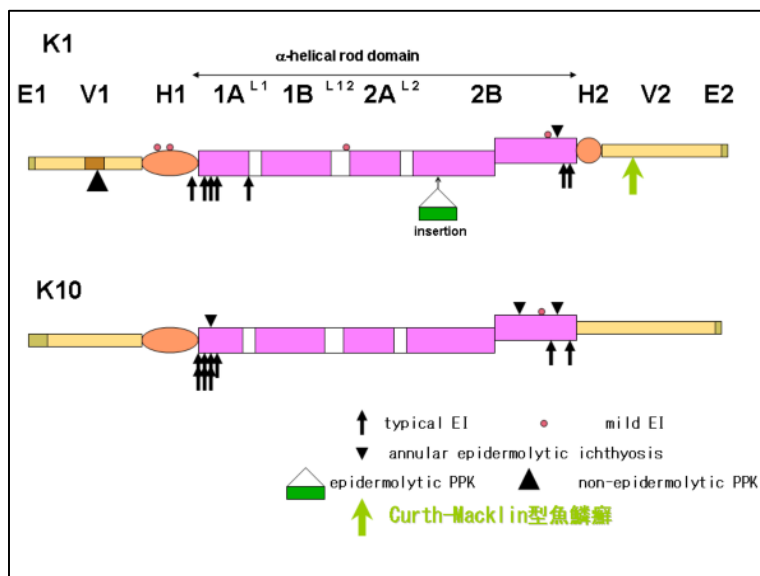


図2 K1, K10の変異による疾患

次はやはり K1 の異常による疾患ですが、表皮融解性魚鱗癬とは異なる臨床症状を示す疾患、Curth-Macklin 型魚鱗癬を紹介します。優性遺伝性疾患で、表皮中上層でケラチン線維が核の周囲を取り囲むリング状となります^{1, 2)}。重症の症例ではほぼ全身、特に四肢伸側が乳頭腫状、暗褐色の厚い角質でおおわれますが、軽症では四肢、掌蹠に限局性のこともあります。本症では遺伝子変異により K1 の V2 テールドメインが途中から異常なアミノ酸配列に置き換わり、ケラチン線維の細胞内分布がそなわれます。

次は K2 の変異による疾患、浅在性表皮融解性魚鱗癬です¹⁾。これはかつて Siemens 型水疱性魚鱗癬と呼ばれていたものです。軽い物理的的刺激で手足、四肢に水疱が生じ、表皮の浅層が剥離します。紅皮症はみられず、角質増殖も四肢の一部などに限られます。

次は K10 遺伝子の異常による疾患ですが、表皮融解性魚鱗癬とは異なるとても変わった症状を呈する疾患、先天性網状魚鱗癬様紅皮症についてお話しします。乳児期には葉状魚鱗癬の臨床像を呈しますが、その後に正常皮膚が多数島状に出現してあたかも紙吹雪のように見えるというものです。電子顕微鏡では表皮上層の角化細胞内で微細な線維がリング状にみられます。患者さんには本来 K10 遺伝子の heterozygous なフレームシフト変異があるのですが、体細胞の分裂時の遺伝子組み換えによって、正常な K10 遺伝子を homo にもつ細胞の集団が現れ、これが増殖して島状の正常皮膚となって拡大していくものです³⁾。

K9 変異では Vörner 型掌蹠角化症がおきます。この疾患では手のひら足の裏にびまん性の角質の肥厚と、境界部の紅斑がみられます。小児期ではときに水疱が生じます。病理組織学的には表皮に epidermolytic hyperkeratosis がみられます。

K6a、K16 の変異では Jadassohn-Lewandowsky 型の先天性爪肥厚症となります。爪甲の過角化、掌蹠角化症、粘膜の白色の角化症、多汗症、そして時に水疱と毛孔角化症を伴います。K17、K6b の変異では Jackson-Lawler 型の先天性爪肥厚症となります。粘膜病変は伴わず、爪甲の過角化、多発性の steatocystoma などの毛包脂腺系の嚢腫、毛髪や歯の異常を伴います。

トランスグルタミナーゼ 1 について

次に、トランスグルタミナーゼ 1 とその異常についてお話します。トランスグルタミナーゼ 1 は角層のバリア構造である辺縁帯を形成する酵素です。辺縁帯とは顆粒細胞が角層細胞になるときに、それまであった細胞膜を置き換える形で形成される、物理的にも化学的にも極めて強靱な構造です。トランスグルタミナーゼ 1 は細胞内のインボルクリン、ロリクリンなどの蛋白と、細胞外のセラミドを架橋させて辺縁帯を形成します。トランスグルタミナーゼ 1 遺伝子の異常により、葉状魚鱗癬を生じます¹⁾。患者さんはしばしばコロジオンベビーとして生まれ、その後全身が鱗屑で被われ、眼瞼や口唇の外反、掌蹠の過角化を伴ってきます。本症での角質肥厚はバリア異常を代償するために生じると考えられています。

この疾患には一風、変わった亜型があります。それは、低温下でのみ酵素活性をもつ特殊なトランスグルタミナーゼ 1 変異によるもので、皮疹が頭部、体幹など温度の高い部位に限局してみられ、ワンピース型の水着のような分布となるもので、bathing suit ichthyosis と呼ばれています。

ロリクリンについて

次はロリクリンについてです。ロリクリンはさきほど述べた辺縁帯の主成分ですが、この特殊な変異によってロリクリン角皮症が生じます¹⁾。本症ではロリクリン遺伝子に 1 塩基の挿入変異があり、ロリクリンタンパクは C 末端に誤ったアミノ酸配列をもつようになります。この変異ロリクリンは核内に異常凝集し、核の機能を障害するために角化が異常となると考えられています⁴⁾。臨床的には蠟様光沢と蜂の巣状の外観をもつ、手のひら足の裏のび漫性の角質肥厚、手指と足趾の絞扼輪の形成が特徴的です。全身性の軽い魚鱗癬や紅斑性角化性局面を伴います。

コネキシンについて

次はコネキシンです(図 3)。コネキシンはギャップジャンクションの構成成分です。4 種のコネキシンが角化症の原因として同定されています⁵⁾。変動性紅斑角皮症はコネキシン 31 もしくは 30.3 の遺伝子変異によります。この疾患では、全身性に 2 つの特徴的皮疹、すなわち時間とともに変化する様々な形の変動性紅斑と、褐色の鱗屑を付着する変動性のない地図状の角化性局面がみられます。

Vohwinkel 症候群に代表される、難聴を伴う掌蹠角化症はコネキシン 26 の変異によります。

KID 症候群は、主症状である keratitis, ichthyosis, deafness の頭文字をとった疾患ですが、コネキシン 26 もしくは 30 の変異によります。

コネキシン 30 の変異では Clouston 症候群が生じます。本症では10歳頃から進行性のび慢性掌蹠角化症が生じ、頭髪や体毛がまばらで、爪のジストロフィーがみられます。

疾患名 (赤字: 皮膚症状あり)	遺伝形式	コネキシン
•PPK with deafness	AD	26
•Vohwinkel症候群	AD	26
•KID症候群	AD	26
•neurosensory nonsyndromic deafness	AR AR	26 30
•Clouston症候群 (hidrotic ectodermal dysplasia 2)	AD	30
•変動性紅斑角皮症	AD	31 30.3
•Charcot-Marie Tooth peroneal muscular atrophy, X-linked	XD	32
•cataract	AD	46 50

図3 コネキシンの異常による疾患

デスモソーム構成分子

次はデスモソーム構成分子についてお話しします。角化症の原因として知られているものは、通常のデスモソームの成分である、デスモグレイン1、デスモプラキン、プラコグロビン、プラコフィリン、そして角層のデスモソームの細胞外成分であるコルネオデスモシンです6) (図4、5)。

線状掌蹠角化症は掌蹠に線状ないし加圧部位に限局する角質肥厚がみられる優性遺伝性疾患ですが、デスモグレイン1および、デスモプラキンの遺伝子変異によって生じます。

デスモプラキン変異のホモ接合体では線状掌蹠角化症に加えてウール様の髪の毛と、左心室の心筋症を合併する、Carvajal 症候群となります。

デスモプラキンの特殊な変異の複合ヘテロ接合体では、水疱形成と皮膚の脆弱性が出生時よりみられ、限局性ないしび慢性の掌蹠角化症、体幹四肢の角化性局面、脱毛、ウール様の頭髪をきたしますが、心臓の異常はみられない、skin fragility/woolly hair 症候群となります。

プラコグロビン遺伝子変異では不整脈をとまなう右心室の心筋症、掌蹠角化、ウール様の頭髪がみられる Naxos

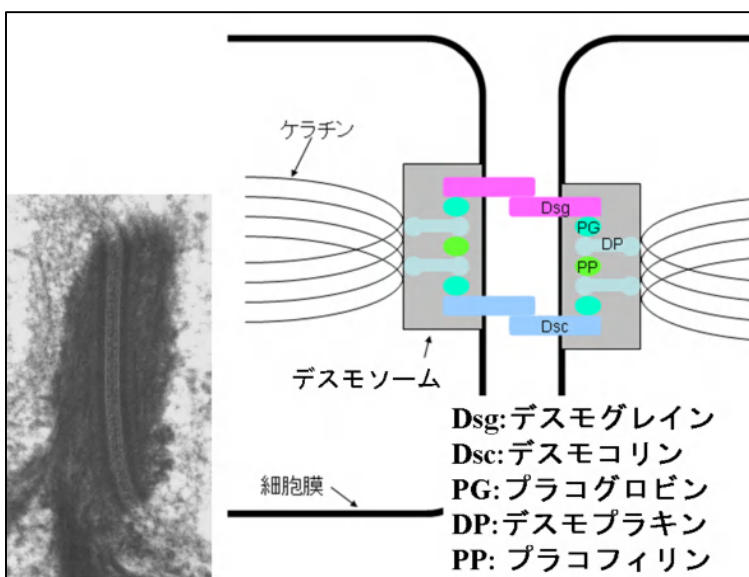


図4 デスモソームの電顕像とその構成分子の模式図

病となります。

Ectodermal dysplasia-skin fragility 症候群はプラコフィリン1の異常によって生じる劣性遺伝性疾患で、表皮の脆弱性、手掌足底の痛みを伴う過角化病変、頭髪・爪の異常、発汗異常などを呈します。

炎症型 peeling skin 病は劣性遺伝性疾患で、痒みをとめない、葉状の鱗屑と紅斑、浅いびらんを全身に生じ、高IgE血症を伴うもので、コルネオデスマシン遺伝子の欠損変異によって生じます。患者皮膚ではデスモソームがコルネオデスマソームへ変化できないために物理的に脆弱となって、角層剥離が亢進し皮膚炎を生じます7)。

Skin fragility syndrome プラコフィリンの変異、常染色体劣性遺伝 機械的水疱、びらん、まばらな頭髪や体毛、爪の肥厚、 手掌足底 のび慢性の過角化、デスモソームの小型化、減少
線状掌跖角化症 タイプI デスモグレイン1の変異、常染色体優性遺伝 デスモソームの形態異常は報告されていない
線状掌跖角化症 タイプII デスモプラキンの変異、常染色体優性遺伝 細胞間の拡大、ケラチン線維の凝集、ケラチンの付着と inner plaque を欠く小型のデスモソーム
Skin fragility-woolly hair syndrome デスモプラキンの変異、常染色体劣性遺伝 機械的水疱、 掌跖 角化症、乏毛症、ワール状頭髪
Carvajal症候群 デスモプラキンの変異、常染色体劣性遺伝 ワール状頭髪と左心室 心筋症 を伴う線状 掌跖 角化症 細胞間の拡大、ケラチンの凝集、デスモソームの異常
Naxos病 プラコグロビンの変異、常染色体劣性遺伝 び慢性の 掌跖 角化症、ワール状頭髪、右心室 心筋症

図5 遺伝性のデスモソーム異常による角化症

LEKTIについて

最後にタンパク分解酵素のインヒビターである、LEKTI についてお話します。この遺伝子変異によって劣性遺伝性疾患、Netherton 症候群が生じます1, 7)。本症は曲折線状魚鱗癬などの魚鱗癬様病変、^{かんじゅう}嵌入性裂毛などの髪の毛の異常、アトピー素因を三主徴とします。LEKT1の異常により角層の剥離に関するタンパク分解酵素の活性が異常に高まり、バリア破壊をきたします。

以上、本日は角化に関連する主要な分子とその異常によって生じる角化症についてお話しさせていただきました。

文献

- 1) Oji V, Tadani G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009, *J Am Acad Dermatol*, 63:607-641, 2010.
- 2) Kubo Y, Urano Y, Matsuda R, et al. Ichthyosis hystrix, Curth-Macklin type: a new sporadic case with a novel mutation of keratin 1, *Arch Dermatol*, 147:999-1001, 2011.
- 3) Choate KA, Lu Y, Zhou J, et al. Mitotic recombination in patients with ichthyosis causes reversion of dominant mutations in KRT10, *Science*, 330:94-97, 2010.
- 4) Ishida-Yamamoto A. Loricrin keratoderma: a novel disease entity characterized by nuclear accumulation of mutant loricrin, *J Dermatol Sci*, 31:3-8, 2003.
- 5) Pfenniger A, Wohlgend A, Kwak BR. Mutations in connexin genes and disease, *Eur J Clin Invest*, 41:103-116, 2011.
- 6) Petrof G, Mellerio JE, McGrath JA. Desmosomal genodermatoses, *Br J Dermatol*, 166:36-45, 2011.
- 7) 山本明美、井川哲子、岸部麻里. 皮膚疾患の病態 コルネオデスモソームが異常になる疾患 Netherton 症候群と炎症型 peeling skin 症候群, *臨床皮膚科*, 66:59-62, 2012