



Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

FRAGRANCE JOURNAL (2004.09) 288号:31～37.

【角層・表皮の機能とメカニズム】 角化のメカニズムとその異常症

山本明美

角化のメカニズムとその異常症

山本 明美

Abstract : Among the important players in the keratinization processes are cornified cell envelopes, transglutaminases, loricrin, keratins, filaggrin, lamellar granules, ceramides, desmosomes, connexins and LEKTI. Genetic abnormalities in these structures or molecules result in severe skin diseases such as ichthyosis and palmoplantar keratoderma.

Key words : connexins, cornified cell envelopes, desmosome, erythrokeratoderma, filaggrin, ichthyosis, keratins, KID syndrome, lamellar granules, LEKTI, loricrin, loricrin keratoderma, Netherton syndrome, protease inhibitors, transglutaminases

1. はじめに

我々ヒトをはじめとする多くの哺乳類が進化の過程で水中から陸にあがることができたのは表皮のすぐれた水分バリア機構によるところが大きいと考えられている。このバリア機能は角化という表皮角化細胞の特有の分化過程によって獲得される。本稿では角化細胞の分化にかかわる現象を解説し、その異常によってどのような病態、角化異常症がおきるのか、最近の話題を中心にとりあげる。

“Mechanisms and disorders of keratinization.”

Akemi Ishida-Yamamoto (Department of Dermatology, Asahikawa Medical College, 旭川医科大学医学部皮膚科学講座—078-8510 緑が丘東2条1-1-1)

1983年3月旭川医科大学医学部医学科卒, 旭川医科大学附属病院研修医(皮膚科), 1985年4月旭川厚生病院(皮膚科), 1986年

4月旭川医科大学附属病院(皮膚科), 1987年5月大阪大学医学部医員。解剖学第2講座にて研究, 1989年11月~1991年12月英国ロンドン大学セント・トーマス病院研究員(皮膚科), 1992年旭川医科大学附属病院助手(皮膚科), 1993年稚内市立病院(皮膚科), 1994年旭川医科大学附属病院助手(皮膚科), 2002年12月~現在, 産業医科大学皮膚科非常勤講師(併任)



2. 角化のメカニズム

2-1. 辺縁帯形成過程とトランスグルタミナーゼ

辺縁帯は角化細胞の終末分化の過程で形成される極めて強靱な構造物で、さまざまな物理的、化学的障害から生体をまもる^{1) 2)}。辺縁帯は細胞膜の内側において形成される、架橋されたタンパク分子からなる部分と、層板顆粒由来のセラミドが細胞膜を置換した脂質エンベロープ部分からなる。

辺縁帯形成は3つのステップからなる。(1)開始段階。まず有棘細胞上層において細胞内のカルシウム濃度が上昇すると、エンボブラキン、ペリブラキン、インボルクリンが発現する。エンボブラキンとペリブラキンは安定したヘテロダイマーを形成する。これとインボルクリンが細胞膜上で結合する。同時にトランスグルタミナーゼ(TGase)1が発現し、細胞膜上に結合する。細胞内カルシウム濃度のさらなる上昇によりTGase 1はブラキン類のヘテロダイマーとインボルクリンを架橋する。同じ酵素が細胞膜に結合している他のタンパクやデスモゾームのタンパクも架橋し、細胞膜の内面全体を内張りするタンパク分子の架

橋したものからなる、1分子の厚さの層が形成される。(2)脂質エンベロープの形成。顆粒細胞層になると、層板顆粒が顆粒細胞の表層側にセラミドを分泌する。本来の細胞膜のリン脂質はセラミドによって置換され、TGase 1がセラミドと第1段階で形成されたタンパク分子層を架橋する。(3)補強段階。細胞質内のTGase 3がロリクリンとSPR分子を架橋し、ホモダイマー、テヘロダイマーを形成する。これらを細胞膜上のTGase 1が架橋する。そして、LEP (late envelope protein) などその他の分子が架橋される。TGase 1の遺伝子異常によって辺縁帯の形成がそこなわれると、葉状魚鱗癬が生じる(後述)。

2-2. ロリクリン

辺縁帯の成分のひとつであるロリクリンはグリシン、セリン、システインに富む極めて不溶性の塩基性蛋白である³⁾。ヒトではアミノ酸315個からなり分子量は26kDaである。ロリクリンは正常表皮の辺縁帯質量の70%をもしめる主成分である。正常表皮では顆粒層最上層で発現している。ロリクリン分子の特殊な変異によって後述の角化異常がおきる⁴⁾。

2-3. 角質細胞ケラチン線維

ケラチンは角化細胞に豊富に発現する中間径線維で細胞骨格をなす⁵⁾。多数の分子種からなるが、タイプIとタイプIIに大別される。各種の細胞ではタイプIとタイプIIのケラチンが特定のペアとして発現し、そのペアからなる2量体であるヘテロダイマーが基本単位となり、これが集合して中間径線維となり、核の周囲と細胞膜上の(ヘミ)デスモゾームをつなぐネットワークを形成する。表皮角化細胞ではタイプIIのK1とK5、タイプIのK10とK14の4つの主要ケラチンが発現している。K5とK14は基底細胞の主要ケラチンペアであり、細胞が分化するとこれらの合成は停止してK1/K10ペアの合成が始まる。これらのケラチン分子に遺伝子変異があると細胞骨格が破綻し、そのケラチンの発現細胞、臓器特異的な様々な疾患として現れる。

2-4. 角質細胞基質

角質層の細胞の内部でケラチン線維同士を凝集させる線維間物質として働くのがフィラグリンで

ある⁶⁾。フィラグリンは顆粒細胞に存在するケラトヒアリン顆粒の成分である、プロフィラグリンが分解されて生じる。フィラグリン自体も角層上層ではアミノ酸などに分解され保水機能に参与する。尋常性魚鱗癬では(プロ)フィラグリン発現が低下し保湿因子が欠乏している。

2-5. 層板顆粒

層板顆粒は従来、有棘細胞から産生されて、顆粒細胞で表層側に内容物を放出する、内部に層板構造を有する楕円形の顆粒として認識されてきた。その機能は角層の細胞間脂質を供給して表皮のバリア機能をつかさどるとされていた⁷⁾。この顆粒に含まれる分子としては脂質や各種のタンパク分解酵素やそのインヒビターなどが知られていた。しかし、これらが別個の顆粒に存在するのか、あるいは同一の顆粒内に複数の成分が混在するのか、また、顆粒の各種成分の合成時期は同時に起きているのか、などといった事項はこれまで全く解明されていなかった。

我々は共焦点レーザー顕微鏡および凍結超薄切片法により、層板顆粒に関する新しい知見を得ることができた⁸⁾。まず、層板顆粒の成分として同定もしくは推定されている分子としてカテプシンD、カリクレイン7 (stratum corneum chymotryptic enzyme)、カリクレイン8、コルネオデスモシン、グルコシルセラミドを選び、その発現時期を比較すると、それぞれ違いがあり、層板顆粒の成分の合成は同時に始まるのではなく、個々の分子で独自にその発現時期が制御されていることが示唆された。また、凍結超薄切片法を用いて免疫電顕法を施行したところ、トランスゴルジネットワーク(TGN)のマーカーに陽性の管状構造から突出する袋状構造物に層板顆粒分子が集積していた。また、別個の層板顆粒分子の局在を比較すると、異なる分子は独立した凝集塊を形成して、連続する数珠状構造内に含まれていた。したがって、層板顆粒はTGNから連続した数珠状管状構造であるが、含有される分子は互いに混じり合うことのないようにそれぞれ凝集塊を形成して、細胞膜に到達し放出されると考えられた。今後、道化師様魚鱗癬をはじめとする、層板顆粒の異常を伴う重篤な角化異常症の病態解明にこの

新しい知見が生かされることが期待される。

2-6. 角質細胞間脂質

角質細胞の間には脂質が存在し、バリア機能をつかさどる。最も多い成分はセラミド（アシルスフィンゴシン）であり、上述の層板顆粒のグルコシルセラミドに由来する。これは顆粒細胞が角質細胞に分化する時点で細胞外に分泌され、グルコセレブロシダーゼによってセラミドに加水分解される。

角化細胞は分化に伴って硫酸コレステロールを増加させる。硫酸コレステロールは角質細胞間脂質の一部となり、その強い陰性荷電によって、カルシウムイオンをひきつけ、これを介して細胞同士の接着性が高まる。ステロイドサルファターゼは硫酸コレステロールの硫酸基をはずす酵素であるが、この酵素活性の低下している伴性遺伝性魚鱗癬では細胞膜間の付着性が増して、角質剥離が遅延し魚鱗癬となるとされるが、他の病態形成機構も提唱されている⁹⁾。

2-7. デスモゾーム

デスモゾームは角化細胞同志の間を鋲止めする細胞膜上の接着構造である¹⁰⁾。細胞外部分は隣りの細胞のデスモゾームの細胞外部分と結合している。細胞質内ではケラチン線維を結合している。構成成分のうち角化異常症の原因として知られているものは、細胞膜を貫通する蛋白のうちのデスモグレイン1と、細胞質内のアタッチメントプラークを構成してケラチンと膜貫通蛋白を結びつける働きをする蛋白の中のデスモプラキン、プラコグロビンとプラコフィリンである。

2-8. ギャップジャンクションとコネキシン

ギャップジャンクションは特殊な細胞間の接着構造で、開閉する中央の「穴」を通じて1 kDa以下の小分子をある程度選択的に隣の細胞に通過させる¹¹⁾。ギャップジャンクションの構成成分であるコネキシンは4箇所て細胞膜を貫通する分子で、6つのコネキシンがあつまって1つのコネクソンとなり、隣り合う細胞のコネクソン同志が向かい合ってチャネルを形成し、これらが多数集合したものがギャップジャンクションである。ヒトでは少なくとも20種類のコネキシン遺伝子が発現しており、皮膚では少なくとも10種類のコネキシン（コネキシン26, 30, 30.3, 31, 31.1, 32, 37, 40, 43, 45）が発現している¹²⁾。これまで4種類のコネキシン（コネキシン26, 30, 30.3, 31）が角化異常症の原因遺伝子であることが分かっている（表1）。コネキシン26は毛包、エクリン汗腺および汗管で発現しているが正常表皮では発現は乏しく、主に掌蹠の表皮の基底層にのみに見られる。有棘層と顆粒層ではコネキシン30, 30.3, 31, 37, 40, 43, 45が発現する。

2-9. 角層剥離機構に関与するタンパク分解酵素とその阻害分子

正常の角層がある程度一定の厚さにたもたれているのは、角層の細胞が一定期間滞在したのち、細胞同士を結合しているデスモゾームが分解され、細胞が体表より順次剥離することによる。角層細胞のデスモゾームは下層のものとは構成成分や構造が少しことなり、コルネオデスモゾームと呼ばれている。コルネオデスモゾームの細胞外部分の成分としてはデスモグレイン1、デスモコリ

表1 コネキシンの異常による角化異常症

コネキシンの種類	異常症
コネキシン26	難聴を伴う掌蹠角化症（Vohwinkel症候群の古典型を含む） KID症候群 HID症候群 難聴を伴うClouston症候群様症状
コネキシン30	Clouston症候群 無毛を合併したKID症候群
コネキシン30.3	Cram-Mevorah型変動性紅斑角皮症
コネキシン31	Mendes Da Costa型変動性紅斑角皮症 劣性遺伝性変動性紅斑角皮症

ン1, コルネオデスモシンが知られている。これらの分子の分解に関与する酵素としてKLK5 (stratum corneum tryptic enzyme) やKLK7がある¹³⁾。これら酵素の活性を抑制していると推定されているのがLEKTIである。このタンパクをコードする遺伝子であるSPINK5の異常によってNetherton症候群が生じる¹⁴⁾。

3. 角化メカニズムの異常による疾患

3-1. 辺縁帯架橋酵素の異常

葉状魚鱗癬は臨床的に不均一な疾患群であるが、しばしばコロジオンベビーとして出生し、その後全身が鱗屑で被われ、眼瞼や口唇の外反、掌蹠の過角化を伴う。本症の患者の一部ではTGase 1遺伝子の両アレルに異常があり、この酵素の活性が消失している。TGase 1欠損による角化異常症例のなかには、鱗屑が細かく、紅皮症を示し、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症と臨床診断されていた例もある。臨床症状と遺伝子変異のタイプの相関は知られていない。

MatsukiらはTGase 1ノックアウトマウスを作成し本症のモデル動物をつくった¹⁵⁾。さらにこのマウスでは辺縁帯の脂質エンベロープも欠損しており、TGase 1がこの形成に関与していることが示された¹⁶⁾。また、このマウスの表皮をヌードマウスに移植するとしだいに表皮肥厚、角質肥厚がみられるようになり、バリア機能が改善する。こ

のことからTGase 1欠損による魚鱗癬患者での角質肥厚もバリア異常を代償するために生じたものであろうと考えられている。

3-2. ロリクリンの変異による角化症

ロリクリンの異常による角化異常症は掌蹠の特徴的な角質肥厚と多彩な掌蹠外皮疹を示し、ロリクリン角皮症と総称される⁴⁾。本症ではロリクリン遺伝子に1塩基の挿入変異があり、誤ったアミノ酸配列をもつ蛋白が発現する。この異常なアミノ酸配列の影響で、変異ロリクリンは核内に異常凝集し(図1)、核の機能を障害するために角化が異常となると推定されている。組織学的には顆粒層肥厚をとまなう錯角化と変異ロリクリンの核内異常凝集が見られる。

臨床的には掌蹠の蠟様光沢を有し、蜂の巣状の外観を呈するび慢性の角質肥厚、手指と足趾の絞扼輪の形成が特徴的である。その他の皮疹の特徴によって、異なる臨床診断がつけられており、「魚鱗癬をとまなうVohwinkel症候群」、進行性紅斑角皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症などと診断されていた。

Sugaらはマウスのロリクリン遺伝子に本症患者と同様な1塩基の挿入変異を導入し、本症のモデル動物をつくった¹⁷⁾。このマウスでは足底の角質肥厚、尻尾の付け根の絞扼輪の形成が認められた。さらにマウス変異ロリクリン蛋白のC末端配列が核移行シグナルとして働くことも示された。

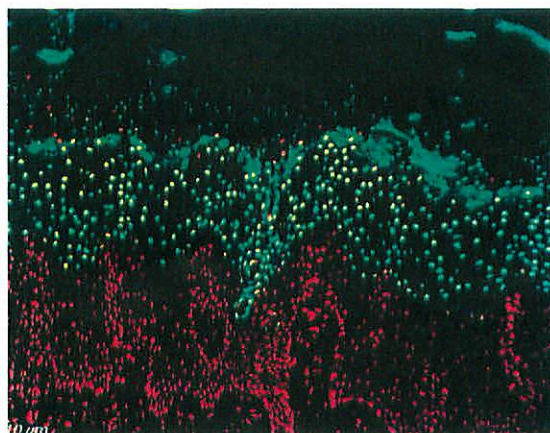


図1 ロリクリン角皮症で発現している変異ロリクリン(緑)。変異ロリクリンが核(赤)内に凝集している。蛍光抗体法

3-3. セラミドの異常疾患

ゴーシェ病はグルコセレブロシダーゼの酵素活性の低下による劣性遺伝性疾患で、肝脾腫を生じることで良く知られているが、重症例はセラミドの不足により角層のバリア機能がおかされて魚鱗癬を伴う。セラミドの異常はアトピー性皮膚炎患者でもみられ、発症要因のひとつと考えられている。

3-4. ケラチンの異常による角化症

K1とK10が多量体を形成するうえで重要な部分のアミノ酸に変異があると水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症が生じる^{5) 18)}。特異な多数の環状皮疹を呈するannular epidermolytic ichthyosisは本症の亜型である。同様の変異がK2e, K9, におきるとそれぞれSiemens型水疱性魚鱗癬, Vörner型掌蹠角化症となる。またK6a, K6b, K16, K17の変異では先天性爪甲厚硬症となる。

上述の各種ケラチン変異ではケラチン線維が異常凝集するが、これとはことなる性質の変異もある。Curth-Macklin型豪猪皮状魚鱗癬はきわめてまれな常染色体優性遺伝性疾患で、表皮中上層でケラチン線維が環状殻を形成する。重症例ではほぼ全身、特に四肢伸側が乳頭腫状、暗褐色の厚い角質でおおわれるが、軽症のばあいは四肢、掌蹠に限局性の皮疹をしめす。我々は最近、本症の1家系がK1遺伝子のフレームシフトによることを示した^{18) 19)}。この変異によりケラチンのV2ドメインが途中から異常なアミノ酸配列を持つようになり、ケラチンの10nmの線維形成は障害しないが、細胞内でのケラチンネットワークの形成がそこなわれる。

3-5. デスモゾーム構成要素の異常による角化症

デスモゾーム構成成分のうち角化異常症の原因として知られているものは、デスモグレイン1, デスモブラキン, プラコグロビン, プラコフィリンである²⁰⁾。

線状掌蹠角化症は希な常染色体優性遺伝性疾患で、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。デスモグレイン1やデスモブラキンの遺伝子異常がみついている。患部の表皮ではデスモゾームの数やサイズの減少がおきる²⁰⁾。デスモブラキンのC末端ドメインのフレームシフ

ト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頭髮、左心室の心筋症を合併する。

デスモブラキンの特殊なナンセンス, ミスセンス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、ウール様の頭髮をきたすが、心臓の異常はみられなかったと報告されている (skin fragility/wooly hair syndromeと命名された)。プラコグロビン遺伝子変異ではNaxos病となる。本症では不整脈をとまなう右心室の心筋症、掌蹠角化、ウール様の頭髮がみられる。Skin fragility-ectodermal dysplasia syndromeはプラコフィリン1の異常によって生じる常染色体劣性遺伝性疾患であり、表皮の脆弱性、手掌足底の有痛性の過角化病変、頭髮、爪の異常、発汗異常などを示す²¹⁾。

3-6. コネキシンの異常による角化症

ギャップジャンクションの構成成分であるコネキシンの異常によりいくつかの角化異常症がおきる(表1)¹⁴⁾。

3-6-1. 変動性紅斑角皮症

本症は希な遺伝性疾患で、全身性に2つの特徴的な皮疹、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る。多くの症例は常染色体優性遺伝性であるが、希に劣性遺伝性の家系もある^{22) 23)}。複数の優性遺伝性のMendes Da Costa型の変動性紅斑角皮症の家系でコネキシシン31の変異が、またErythema gyratum repens様の環状の変動性紅斑を特徴とするCram-Mevorah型でコネキシシン30.3の変異によることがしめされた²⁴⁾。コネキシシン31および30.3は分子レベルで相互作用し、共発現することによって安定化すると考えられている²⁵⁾。最近、劣性遺伝性に発症する家系においてもコネキシシン31の変異によることが報告された^{22) 23)}。病態形成機構解明に関しては本症の原因となる変異コネキシシン31はギャップジャンクション部分への細胞内移動の障害、細胞間の物質輸送の異常、細胞死の増加などをまねくことが明らかにされている²⁶⁾。これまでコネキシシン31のノックアウト動物では皮疹が見られないことから、変動性紅斑角皮症は正常の

コネキシン31分子が半減するために発症するのではなく、変異をもつコネキシン分子がdominant negative効果を発揮するためと考えられてきた²⁵⁾。しかし最近劣性遺伝性のコネキシン31変異によって発症する症例があいついで報告され、このコネキシンの機能欠損自体が病因となるという説も提唱されている²⁶⁾。この変異が変動性紅斑や角化異常を起こす機序の詳細はまだ不明である。コネキシン31は分化した表皮角化細胞やエクリン汗腺の他、中枢神経系、内耳などでも発現しており、変異の種類によっては難聴や末梢神経障害の原因となる²⁷⁾。

3-6-2. コネキシン26の変異による疾患

コネキシン26変異によって、難聴を伴う掌蹠角化症 (Vohwinkel症候群の古典型を含む) やKID (keratitis-ichthyosis-deafness) 症候群, HID (hystrix-like ichthyosis deafness) 症候群²⁸⁾, 難聴を伴うClouston症候群様症状が生じる^{11) 29)}。変異の種類によっては難聴のみを生じることもある。コネキシン26の機能を完全に欠失する変異の場合、聴力障害が生じるが皮膚疾患が生じないことから、聴力障害と皮膚疾患をおこす機構は異なると考えられていた。これを解明するために難聴を伴う掌蹠角化症を生じる変異コネキシン26を他のコネキシンと共にアフリカツメガエルの卵細胞に発現させてギャップジャンクション機能をしらべると、正常なコネキシン26のみならずコネキシン43の機能をも障害することがわかり、皮膚疾患をおこす変異コネキシン26はtrans-dominant negative効果により表皮の分化をそこなうことが示唆された³⁰⁾。対照的に難聴のみを生じるコネキシン26変異ではコネキシン43の機能はそこなわれなかった。

KID症候群は稀な疾患で、多くは孤発例であるが、まれに優性、劣性遺伝性に発症した例も報告されている。皮膚症状は多彩で、紅斑性角化性皮膚疹、毛孔性角化症、疣状の局面、掌蹠角化症などを示す。9割の症例が重度の難聴を伴う。小児期から羞明ではじまる角膜炎を伴い、失明に至ることもある。1から2割は毛髪欠損を伴う。まれに皮膚や粘膜の有棘細胞癌を生じる。複数の症例でコネキシン26の変異が確認されている³¹⁾。し

かし最近コネキシン30の変異による例も報告された (後述)。

HID症候群は優性遺伝性のまれな疾患で、難聴と全身の棘状の角質肥厚を特徴とする。生後まもなく紅皮症として発症し、その後角質肥厚があらわれる。軽度の角膜炎を伴うこともある。本症はKID症候群とは異なる疾患群として提唱されたが、全く同一のコネキシン26変異によって両者が生じることが明らかとなり³²⁾、同一疾患の異なる表現型である可能性が高くなった。

また、最近、新規のコネキシン26変異によって後述のClouston症候群に似た頭髪の減少、爪の異常、紅斑性角化性皮膚疹に加えて難聴がみられた症例が報告された²⁹⁾。コネキシンの種類と臨床症状にはオーバーラップがあることがあきらかとなった。

3-6-3. コネキシン30の変異による疾患

コネキシン30遺伝子の変異ではClouston症候群 (Hidrotic ectodermal dysplasia) 症候群や無毛を合併したKID症候群が生じる³³⁾。Clouston症候群は優性遺伝性の外胚葉形成異常症で、10歳頃から進行性のび慢性掌蹠角化症が生じ、頭髪や体毛が疎らで、爪甲のジストロフィーがみられる。通常角膜炎や聴力障害はきたさない。しかし最近本症とKID症候群の一部にコネキシン30の同一変異が見つかった。今後、コネキシン関連疾患の臨床分類が再検討されていくものと思われる。

3-7. LEKTIの異常による疾患

Netherton症候群は稀な常染色体劣性遺伝性疾患で、魚鱗癬、毛髪異常、免疫異常がみられる。本症はSPINK5遺伝子の変異による¹⁴⁾。この遺伝子がコードしているセリンプロテアーゼインヒターであるLEKTIの活性が低下し、角層におけるセリンプロテアーゼの活性が亢進し³⁴⁾、デスモゾームタンパクの分解過程が早まり、角層が剥離しやすい状態となる。

参 考 文 献

- 1) Kalinin A. et. al., *J. Cell Sci.*, **114**, 3069 (2001)
- 2) 山本明美, 最新皮膚科学大系, 第7巻, 21 (2002)
- 3) Ishida-Yamamoto A. et. al., *Histol. Histopathol.*, **13**, 819 (1998)

- 4) Ishida-Yamamoto, A. *J. Dermatol. Sci.*, **31**, 2 (2003)
- 5) 高橋健造, 最新皮膚科学大系, 第7巻, 2 (2002)
- 6) 手塚正, 最新皮膚科学大系, 第7巻, 16 (2002)
- 7) Elias P.M. et. al., *J. Invest. Dermatol. Dermatology Symposium Proceedings* 3, 87 (1998)
- 8) Ishida-Yamamoto A. et. al., *J. Invest. Dermatol.*, **122**, 1137 (2004)
- 9) Elias P.M. et. al., *J. Invest. Dermatol.* **122**, 314, (2004)
- 10) McGrath J.A., *J. Dermatol. Sci.*, **20**, 85 (1999)
- 11) Richard G., *Exp. Dermatol.*, **9**, 77 (2000)
- 12) Di W.L., et. al., *J. Invest. Dermatol.*, **117**, 958 (2001)
- 13) Caubet C. et. al., *J. Invest. Dermatol.* **122**, 1235 (2004)
- 14) Chavanas S. et. al., *Nature Genetics*, **25**, 141 (2000)
- 15) Matsuki M. et. al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **95**, 1044 (1998)
- 16) Kuramoto N. et. al., *J. Clin. Invest.*, **109**, 243 (2002)
- 17) Suga Y. et. al., *J. Cell Biol.* **151**, 401 (2000)
- 18) Ishida-Yamamoto A. et. al., *Histol. Histopathol.*, **17**, 331 (2002)
- 19) Sprecher E. et. al., *J. Invest. Dermatol.*, **116**, 511 (2001)
- 20) Wan H. et. al., *Br. J. Dermatol.*, **150**, 878 (2004)
- 21) Hamada T. et. al., *Exp. Dermatol.*, **11**, 107 (2002)
- 22) Gottfried I. et. al., *Hum. Mol. Genet.*, **11**, 1311 (2002)
- 23) Terrinoni J. et. al., *Invest. Dermatol.*, **122**, 837 (2004)
- 24) Richard G. et. al., *J. Invest. Dermatol.*, **120**, 601 (2003)
- 25) Plantard L., et. al., *Hum. Mol. Genet.*, **12**, 3287 (2003)
- 26) Di W.L., et. al., *Hum. Mol. Genet.*, **11**, 2005 (2002)
- 27) Lopez-Bigas N. et. al., *Hum. Mol. Genet.*, **15**, 947 (2001)
- 28) van Geel M., et. al., *Br. J. Dermatol.*, **146**, 938 (2002)
- 29) van Steensel M.A.M., et. al., *J. Invest. Dermatol.*, **123**, 291 (2004)
- 30) Rouan F. et. al., *J. Cell Sci.*, **114**, 2105 (2001)
- 31) Richard G. et. al., *Am. J. Hum. Genet.* **70**, 1341, (2002)
- 32) Jan A.Y. et. al., *J. Invest. Dermatol.*, **122**, 1108 (2004)
- 33) Komatsu N. et. al., *J. Invest. Dermatol.*, **118**, 436 (2002)