

AMCoR

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

現代医療 (2002.08) 34巻8号:1830～1836.

【皮膚疾患の分子医学】 臨床 角化症の分子異常

山本明美

角化症の分子異常

山本 明 美

旭川医科大学医学部 皮膚科学 (講師)

はじめに

分子レベルで原因が解明された角化異常症を臨床診断別に列記すると、表1のようになる。このうち、Darier病については本誌に池田が詳述しているので割愛する。以下に原因遺伝子、分子別にその異常症と病態について解説する。

ケラチンの異常による角化症

ケラチンは角化細胞に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する。これがさらに集合して中間径線維となり、核の周囲と細胞膜上の(ヘミ)デスモソ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の四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。四肢の一部では、有棘層中層からK2eが発現する。創傷治癒過程のような表皮の増殖亢進状態ではK17が基底層で、K6とK16が有棘層から発現する。掌蹠の表皮ではK9、K6、K16、K17も産生される。毛包や爪床でもK6、

K16、K17が発現している。

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り、本症の重症例では、新生児期には全身のびまん性潮紅、鱗屑、水疱、びらんが著明であるが、後に水疱形成は稀となり、ほぼ全身の角質肥厚が主症状となる。軽症例では紅皮症がみられないこともある。変異は典型例ではケラチン分子のロッドドメイン内の両末端部分に、軽症例ではロッドドメインのより内側、K1のH1ドメインや、K1のL12リンカー部位に変異がある。掌蹠が侵される家系ではおもにK1の、侵されない家系ではおもにK10の変異による。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。本症では変異ケラチンの持つdominant negative効果により細胞骨格線維が破綻し、水疱ができる。

同様の変異がK2eに起きると、Siemens型水疱性魚鱗癬となる²⁾。軽微な外傷で水疱がおもに手足、四肢に生じ、表皮の浅層が剝離する。紅皮症はなく、角質増殖も四肢の一部などに限局するが、重症例では水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の軽症例と鑑別が難しい。

表 1. 原因が解明された遺伝性角化異常症

疾患	遺伝形式	原因遺伝子
魚鱗癬		
伴性遺伝性魚鱗癬	伴性劣性	ステロイドサルファターゼ
水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	常染色体優性	K1, K10
葉状魚鱗癬(非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症)	常染色体劣性	トランスグルタミナーゼ1
Siemens 型水疱性魚鱗癬	常染色体優性	K2e
Curth-Macklin 型豪猪皮状魚鱗癬	常染色体優性	K1
いわゆる魚鱗癬症候群		
Sjögren-Larsson 症候群	常染色体劣性	fatty aldehyde dehydrogenase
Netherton 症候群	常染色体劣性	SPINK5(LEKT1)
Refsum 症候群	常染色体劣性	phytanoyl-CoA hydroxylase
Darier 病	常染色体優性	SERCA2
紅斑角皮症		
進行性対称性紅斑角皮症	常染色体優性	ロリクリン
変動性紅斑角皮症	常染色体優性	コネキシシン 31, 30.3
CHILD 症候群	X 染色体優性	3- β -hydroxysteroid dehydrogenase
掌蹠角化症		
Unna-Thost 型掌蹠角化症	常染色体優性	K1
Vörner 型掌蹠角化症	常染色体優性	K9, K1
限局性掌蹠角化症	常染色体優性	K16
線状掌蹠角化症	常染色体優性	デスマグレイン1, デスマブラキン
Meleda 病	常染色体劣性	SLURP-1
掌蹠角化症を伴うその他の遺伝疾患		
難聴を伴う掌蹠角化症, Vohwinkel 症候群	常染色体優性	コネキシシン 26
魚鱗癬を伴う Vohwinkel 症候群の亜型	常染色体優性	ロリクリン
母系遺伝性の難聴を伴う掌蹠角化症	母系	ミトコンドリア遺伝子 tRNA ^{Ser} (UCN)
先天性爪甲厚硬症	常染色体優性	K6a, K6b, K16, K17
左心室心筋症, ウール状頭髪を伴う縞状掌蹠角化症 および Skin fragility/wooly hair syndrome	常染色体劣性	デスマブラキン
Skin fragility syndrome	常染色体劣性	ブラコフィリン
Naxos 病	常染色体劣性	ブラコグロビン
Richner-Hanhart 症候群	常染色体劣性	チロシニアミノ基転移酵素
Papillon-Lefevre 症候群	常染色体劣性	カテプシン C
Clouston 症候群	常染色体優性	コネキシシン 30

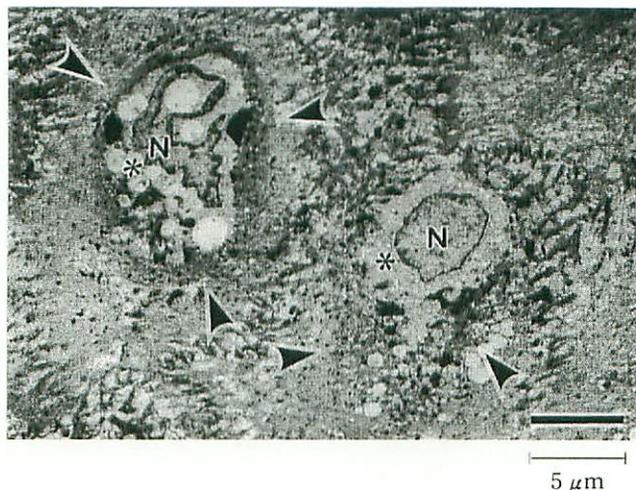


図 1. Curth-Macklin 型豪猪皮状魚鱗癬の表皮角化細胞

ケラチン線維は核(N)の周囲(*)には乏しく、その外周に特徴的な環状殻を形成している(arrowheads)。この症例でK1の遺伝子変異が見つかった。

さらに同様な変異がK9に起きるとVörner型掌蹠角化症が起きる^{2,3,4)}。掌蹠にびまん性の過角化、境界部の紅斑がみられる。小児期ではときに水疱形成も伴う。組織学的にepidermolytic hyperkeratosisを示す。稀にK1の変異による本症も報告されている¹⁾。

K6a, K16の変異では、先天性爪甲厚硬症のJadassohn-Lewandowsky型となる²⁾。爪甲の過角化、掌蹠角化症、粘膜の白色の角化症、多汗症、ときに水疱と毛孔角化症を伴う。K16の変異は爪の変化のない限局性の掌蹠角化症にも見つかっており、同じ疾患の表現型の違いをみているにすぎない可能性がある^{5,6)}。

K17, K6bの変異では、Jackson-Lawler型先天性爪甲厚硬症となる²⁾。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、毛髪歯牙の異常を伴う。同一のK17変異を持つ患者であっても、本症の典型を示す例と、steatocystoma multiplexのみを

示す例がある。

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、これとは異なる性質の変異もある。Curth-Macklin型豪猪皮状魚鱗癬は、きわめて稀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のが特徴的である(図1)。重症例ではほぼ全身、とくに四肢伸側が乳頭腫状、暗褐色の厚い角質で被われるが、軽症の場合は四肢、掌蹠に限局性のこともある。おもに掌蹠が侵されている本症の1家系が、K1遺伝子の読み枠のずれによることが示された¹⁾。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10 nmの線維形成は障害しないが、細胞内での線維の分布様式が損なわれる。

別の特殊なK1の変異でUnna-Thost型掌蹠角化症が生じる¹⁾。この変異はケラチンが辺縁帯に架橋される位置に起きており、細胞質と

辺縁帯との間に裂隙が生じ、角質細胞の扁平化も損なわれている。しかしこのK1変異は1家系でしか確認されておらず、しかもその家系では通常のUnna-Thost型掌蹠角化症とは異なり、臍囲、乳暈、手指背面などにも病変がみられていた。

辺縁帯架橋酵素の異常による角化症

辺縁帯とは、角化細胞の最終分化に際して細胞膜を置換するように形成される厚さ15~20nm程のきわ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守り、水分バリアとしての機能も担う。辺縁帯はトランスグルタミナーゼ(TGase)によって細胞膜の内側でインボルクリン、ロリクリンなどの前駆体蛋白が、細胞外では層板顆粒由来の細胞外脂質 ω -hydroxyceramideが架橋されることにより形成される。7種のTGaseのうち、少なくともTGase 1, 3, 5が辺縁帯の形成に関与すると考えられている⁷⁾。

TGase 1の遺伝子異常により、葉状魚鱗癬が生じる^{8,9)}。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ことがある。鱗屑が細かく、紅皮症を示し、非水泡型先天性魚鱗癬様紅皮症と臨床診断されていることもある。皮疹が体幹、頸部、頭部に限局していた例もある⁹⁾。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。その変異の大部分はアミノ酸の置換か早期停止コドンの出現であるが、1例でプロモーター領域のSp1結合サイトの変異による遺伝子の転写活性低下が報告されている⁹⁾。本症のモデル動物としてTGase 1ノックアウトマウスが作成された⁸⁾。このマウスでは表皮のバリア機能が破綻しており、生後すぐ死亡する。このマウスの表皮をヌードマウスに移植すると、次第に表皮肥厚、角質肥厚がみられるようになり、バリア機能が改善する¹⁰⁾。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ると考えられている。

ロリクリンの変異による角化症

ロリクリンは辺縁帯の主成分であり、この特殊な変異による角化症はロリクリン角皮症と総称される¹¹⁾。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持つ蛋白が発現する。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、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。

臨床的には蠟様光沢を有し、蜂の巣状の外観を呈する掌蹠のびまん性の角質肥厚、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、全身性の軽い魚鱗癬を伴う場合は魚鱗癬を伴うVohwinkel症候群、紅斑性角化性局面を伴う例では進行性紅斑角皮症、コロジオンベビーとして生まれ、全身の潮紅、魚鱗癬がみられた例では非水泡型先天性魚鱗癬様紅皮症と診断されていた¹²⁾。

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作成した¹³⁾。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N末端配列が核移行シグナルとして働くことも示された。なお、ロリクリンのノックアウトマウスには角化異常はみられないが、これは代償性に他の辺縁帯前駆体蛋白が発現が亢進するためと考えられている。

コネキシンの異常による角化症

コネキシンはギャップジャンクションの構成成分である。4種類のコネキシンの異常が角化異常症を起こすことが分かっている。変動性紅斑角皮症は稀な常染色体優性遺伝性疾患で、一部の家系はコネキシン31および30.3の遺伝子

変異による¹⁴⁾。全身性に二つの特徴的皮疹、すなわち時間とともに変化するさまざま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。コネキシン26の遺伝子変異によって、難聴を伴う掌蹠角化症(Vohwinkel症候群を含む)が生じる²⁾。コネキシン30遺伝子の変異ではClouston症候群(Hidrotic ectodermal dysplasia)症候群が生じる¹⁵⁾。本症では10歳ごろから進行性のびまん性掌蹠角化症が生じ、頭髮や体毛が疎らで、爪甲のジストロフィーがみられる。

デスモソーム構成要素の

異常による角化症

デスモソームは角化細胞同志の間を鎮止めする細胞膜上の接着構造である。細胞外部分は隣り合う細胞のデスモソ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デスモプラキン、プラコグロビン、プラコフィリンである。

線状掌蹠角化症は稀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やデスモプラキンの遺伝子異常が見つかった²⁾。デスモプラキンの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。デスモプ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、限局性ないしびまん性の掌蹠角化症、体幹四肢の角化性局面、脱毛、ウール様の頭髮を来すが、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)¹⁶⁾。プラコグロビン遺伝子変異では

Naxos病となる¹⁷⁾。本症では不整脈を伴う右心室の心筋症、掌蹠角化、ウール様の頭髮がみられる。Skin fragility 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¹⁸⁾。

脂質合成、修飾過程の関連分子の

異常による角化症

角質細胞膜中の硫酸コレステロールは、ステロイドサルファターゼによりその硫酸基が外れる。X染色体短腕遠位側に存在するこの酵素の遺伝子変異では伴性遺伝性魚鱗癬となる¹⁹⁾。角質細胞膜中の硫酸コレステロールの増加により細胞膜間の付着性が増して、角質剥離が遅延すると考えられている。また、罹患胎児の胎盤での本酵素の欠損によるエストロゲンの産生低下により、頸管の開大が不十分となり、分娩異常を来すことがある。なお、ステロイドサルファターゼ遺伝子のある部位は染色体組み換えが起こりやすく、テロメア側から順にならぶ低身長、先天性点状軟骨形成異常症、精神発達遅滞、伴性遺伝性魚鱗癬、Kallmann症候群(無嗅覚症、性腺機能低下が主徴)の遺伝子のうち複数が欠損したものは隣接遺伝子症候群(contiguous gene syndrome)と呼ばれる。

多サルファターゼ欠損症は稀な常染色体劣性遺伝性疾患で、ステロイドサルファターゼを含め知られているすべてのサルファターゼ活性が低下する。このため神経変性疾患、酸性ムコ多糖症の症状に加えて伴性遺伝性魚鱗癬の皮疹を呈する¹⁹⁾。

CHILD症候群(congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defects syndrome)は、コレステロール生合成に関与する3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase遺伝子変異によるX染色体優性遺伝性疾患である²⁾。報告例のほとんどが女性で、男性では致死的と

考えられている。体の左右の一侧、とくに間擦部位に境界明瞭な黄色蠟様光沢のある鱗屑を付けた紅斑性局面が認められる。爪甲、頭髮の異常がみられることもある。骨格、中枢神経系、肺、腎、心臓、内分泌系の異常が同側に認められる。

fatty aldehyde を脂肪酸に酸化する酵素、*fatty aldehyde dehydrogenase* 遺伝子変異では魚鱗癬、精神発達遅滞、痙性四肢麻痺を三主徴とする、Sjogren-Larsson 症候群が生じる^{20,21)}。fatty alcohol, fatty aldehyde その他の脂質代謝産物が組織に沈着する。

セラミドは角層バリア機能を司るが、グルコシルセラミドをセラミドに加水分解する酵素、グルコセレブロシダーゼの欠損による Gaucher 病ではコロジオンベビーとして誕生し、魚鱗癬を伴うことがある²⁾。

ミトコンドリア遺伝子の

異常による角化症

ミトコンドリア遺伝子 *tRNAs^{er}* (*UCN*) の変異により母系遺伝する例では小児期ないし青年期から掌蹠の部分的過角化と神経性難聴がみられるが、その病態生理は不明である²⁾。

アミノ酸代謝酵素の異常による角化症

Richner-Hanhart 症候群(遺伝性高チロシン血症 II 型)は肝臓の細胞質チロシンアミノ基転移酵素の遺伝子異常による稀な常染色体劣性遺伝性疾患である²⁾。掌蹠に小水疱、紅暈を伴う線状の痛性の角化性丘疹、局面を生じる。角膜潰瘍、精神遅滞を伴う。

蛋白分解酵素とその阻害剤の

異常による角化症

セリンプロテアーゼのインヒビターの一つである LEKT1 (lympho-epithelial Kazal-type inhibitor 1) をコードする遺伝子 *SPINK5* (*serine protease inhibitor, Kazal-type 5*) の劣性遺伝

性変異によって Netherton 症候群が生じる^{2,22)}。本症は曲折線状魚鱗癬などの魚鱗癬様病変、嵌入性裂毛、アトピー素因を三主徴とする。細菌、真菌感染症の合併を繰り返すことが多く、予後不良例もある。LEKT1 の生理的な基質は不明であるが、おもに上皮や胸腺で豊富に発現しており、その異常により角層バリア機能の低下、T リンパ球の分化異常などが起きると推定されている。家族内の重症度のばらつきもあり、遺伝子型と臨床型の相関はまだ十分明らかではない。

プロテアーゼの一種、カテプシン C (dipeptidyl aminopeptidase I) の遺伝子の変異によって Papillon-Lefevre 症候群が生じる²⁾。本症では掌蹠の紅斑を伴う角質肥厚と、歯周炎と歯槽膿漏による歯牙の脱落を来す。

その他の分子による角化症

ペルオキシソームの酵素である phytanoyl-CoA hydroxylase の遺伝子変異によって Refsum 症候群が生じる²⁾。軽度の全身性の鱗屑、非定型的色素性網膜炎、多発性末梢神経炎、小脳性運動失調、脳脊髄液の細胞増加を伴わない蛋白増加がみられる。

Meleda は分泌蛋白 SLURP-1 の変異によることが分かった²⁾。掌蹠のびまん性角質肥厚がみられ、手背、足背にも拡大する。手の屈曲拘縮、指趾の絞扼を来す例もある。

おわりに

遺伝性角化症の分野では日々新たな原因遺伝子が発見され、コードされる蛋白の機能も徐々に解明されてきている。これらの発見は患者に遺伝子治療を含めた根本的な治療法の開発への希望を与え、また角化機構の解明にも大きく貢献していくであろう。

文 献

- 1) 山本明美：水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症. 表皮の分化に伴って発現するケラチンの異常. 医学のあゆみ **199** : 683, 2001.
- 2) 山本明美：角化症. 「皮膚科専門医テキスト改訂第2版」南江堂, 東京, 2002. (印刷中)
- 3) Covello SP *et al* : Mutations in keratin 9 in kindreds with epidermolytic palmoplantar keratoderma and epidemiology in Northern Ireland. *J Invest Dermatol* **111** : 1207, 1998.
- 4) Szalai S *et al* : Keratin 9 mutations in the coil 1A region in epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Pediatric Dermatology* **16** : 430, 1999.
- 5) Shamsheer MK *et al* : Novel mutations in keratin 16 gene underlying focal non-epidermolytic palmoplantar keratoderma (NEPPK) in two families. *Hum Mol Genet* **4** : 1875, 1995.
- 6) Smith FJD *et al* : Novel keratin 16 mutations and protein expression studies in pachyonychia congenita type 1 and focal palmoplantar keratoderma. *Exp Dermatol* **9** : 170, 2000.
- 7) Candi E *et al* : Transglutaminase 5 cross-links loricrin, involucrin, and small proline-rich proteins in vitro. *J Biol Chem* **276** : 35014, 2001.
- 8) 山西清文：Transglutaminase と先天性魚鱗癬. *MB Derma* **22** : 1, 1999.
- 9) Petit E *et al* : Three novel point mutations in the keratinocyte transglutaminase (TGK) gene in lamellar ichthyosis : significance for mutant transcript level, TGK immunodetection and activity. *Eur J Hum Genet* **5** : 218, 1997.
- 10) Kuramoto N *et al* : Development of ichthyosiform skin compensates for defective permeability barrier function in mice lacking transglutaminase 1. *J Clin Invest* **109** : 243, 2002.
- 11) Ishida-Yamamoto A *et al* : Loricrin and human skin diseases : molecular basis of loricrin keratoderma. *Histol Histopathol* **13** : 819, 1998.
- 12) Matsumoto K *et al* : Loricrin keratoderma : a cause of congenital ichthyosiform erythroderma and collodion baby. *Br J Dermatol* **145** : 657, 2001.
- 13) Suga Y *et al* : Transgenic mice expressing a mutant form of loricrin reveal the molecular basis of the skin diseases, Vohwinkel syndrome and progressive symmetric erythrokeratoderma. *J Cell Biol* **151** : 401, 2000.
- 14) 山本明美：紅斑角皮症. 「最新皮膚科大系7巻 角化異常性疾患」玉置邦彦編, 176頁, 中山書店, 東京, 2002.
- 15) Lamartine J *et al* : Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet* **26** : 142, 2000.
- 16) Whittock NV *et al* : Compound heterozygosity for non-sense and mis-sense mutations in desmoplakin underlies skin fragility/woolly hair syndrome. *J Invest Dermatol* **118** : 232, 2002.
- 17) McKoy G *et al* : Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* **355** : 2119, 2000.
- 18) Whittock NV *et al* : Genomic amplification of the human plakophilin 1 gene and detection of a new mutation in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. *J Invest Dermatol* **115** : 368, 2000.
- 19) 三橋善比古：Steroid sulfatase と伴性劣性魚鱗癬および多 sulfatase 欠損症. *MB Derma* **22** : 9, 1999.
- 20) De Laurenzi V *et al* : Sjogren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nat Genet* **12** : 52, 1996.
- 21) Rizzo WB : Sjogren-Larsson syndrome. Explaining the skin-brain connection. *Neurology* **52** : 1307, 1999.
- 22) Bitoun E *et al* : Netherton syndrome : disease expression and spectrum of SPINK5 mutations in 21 families. *J Invest Dermatol* **118** : 352, 2002.