

AMCoR

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

日本皮膚科学会雑誌 (2004.12) 114巻13号:2048~2051.

Physician Scientistsに聞く 角化過程の理解と角化異常症,最近の到達点

山本明美

角化過程の理解と角化異常症、最近の到達点

旭川医科大学皮膚科

山本明美

角化異常症に関する最近の知見をいくつか紹介し、それに基づいて角化症の分類を再考する。また角化過程に関する最近の発見の一つとして層板顆粒の実態に関する仕事を紹介する。

1. ロリクリンの異常による角化症

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¹⁾。臨床的には掌蹠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ある。本症はこれまでに世界で7家系しか報告されておらず、またそのロリクリン変異も3種類しかみつかっていない(図1、表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、誤ったアミノ酸配列をもつ蛋白が発現する。我々は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した。順天堂大学の須賀康先生らは本症のモデルマウスの作成に成功し、実際に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を証明した²⁾。

2. ケラチンK1の異常による角化症

角化細胞の中間径線維ケラチンの異常によっていくつかの主要な角化異常症が生じるが、ここでは筆者が直接研究にたずさわったきわめてまれであるが、ユニークなケラチン異常症について紹介する。K1は分化した表皮角化細胞で発現するケラチンで、そのロッドドメインのアミノ酸置換変異によってケラチン線維は異常凝集塊を形成し、水疱形成を伴う魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(BCIE)が生じることは良く知られている。さて、Curth-Macklin型豪猪皮状魚鱗癬(IHCM)は、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、水疱が生じることはなく、BCIEと臨床的に全く異なる疾患である。組織学的にも表皮中上層でケラチン線維が環状殻を形成するという特有の変化がみられる。我々は本症の1家系がK1遺伝子の読み枠のずれによることを明らかにした(図2)³⁾。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、細胞内での線維の分布様式がそこなわれる。疾患からケラチンの線維形成機構に関する示唆が得られた例である。また、IHCM症例と同様なK1のV2ドメインの変異によって生じたとする線状掌蹠角化症を報告したWhitlockらは、これら2つの疾患でみられた変異ケラチンを培養角化細胞内で発現させたところ、異常に核に移行したと報告し、これが疾患形成機構に関係しているとのべた⁴⁾。しかし、我々の研究では少なくとも上述のIHCM患者の表皮において、変異ケラチンは細胞質内に局在しており、角化異常は細胞質の細胞骨格の異常に起因していると考えている⁵⁾。

3. これからの角化症分類

従来の角化症の分類は主に臨床症状に基づいてなされてきた(図3)。しかし、時としてこれは混乱の原因となった。例えば先に述べたロリクリン角皮症としてはじめて同定されたのは Vohwinkel 症候群として報告されていたものであったが、Vohwinkel が報告した最初の症例はその後、難聴を伴うコネキシンの変異による疾患であることが明らかとなった。ロリクリンの発現は角化する重層扁平上皮に限られており、ロリクリン変異による症例で難聴を伴うことはない。また、別のロリクリン角皮症家系は、体幹四肢に境界明瞭な角化性の紅斑性局面が存在したことより紅斑角皮症という臨床病名で報告されていた⁶⁾。また、コロジオンベビーとして出生し、紅皮症がみられたため、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症という臨床診断が下されていた例もある⁷⁾。これらを原因別分類ではロリクリン角皮症として一括し、その臨床症状の多彩な面を付記することで角化症分類に関わる混乱がかなり緩和されよう。

また、2. の項で述べた K1 変異による IHCM 患者家系は、実はかつて Vohwinkel's keratoma hereditarium mutilans として報告されていた家系であった⁸⁾。また、IHCM の別の家系では連鎖解析によりケラチンが候補遺伝子から除外されているため⁹⁾、この臨床分類も原因の面からみると不均一な疾患群と考えられる。したがって、原因がケラチン異常であることが分かった症例については、これを BCIE などと共に原因別分類のなかのケラチン異常症という項にとりまとめるのが妥当と思われる。しかし、すべての症例について原因を明らかにすることは現時点では不可能であるので、原因不明の症例については従来の臨床分類に基づいた診断名を冠しておかざるを得ないであろう。

4. 角化に関する新しい知見。層板顆粒の正体

層板顆粒は従来の通常の透過電顕では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、内部に層板構造の見られ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こととされ、この顆粒はトランスゴルジネットワーク (TGN) することが示唆されていた¹⁰⁾。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、あるいは時間差があるのか、といった疑問は最近まで全く検討されることがなかった。

最近 Norlen は membrane folding モデルという仮説を提唱した¹¹⁾。これは効率の良い分泌のためには TGN、層板顆粒および、顆粒層と角層の間の細胞外領域が連続した膜構造であるほうが良いという発想に基づいたものである。ただ、この仮説を裏付ける証拠は少なく、層板顆粒の連続像が細胞膜近傍でしばしば観察されるという観察結果や¹⁰⁾、Norlen らの凍結透過電顕法によって観察された部分的に層板構造を内包する分岐管状構造などがある程度であった¹²⁾。

我々は層板顆粒の成分の局在を共焦点レーザー顕微鏡および凍結超薄切片法を用いて観察す

ることにより、層板顆粒に関する新しい知見を得ることができた¹³⁾。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(CatD)、カリクレイン7 (KLK7)、カリクレイン8 (KLK8)、コルネオデスモシン(Cdsn)、グルコシルセラミド(GlcCer)を選び、その発現時期を比較すると、それぞれ違いがあることがわかった。CatDは表皮全層で発現しているが、特に顆粒層で強く発現していた。KLK7とKLK8は顆粒層の最も表層で発現していた。Cdsnはそれよりやや下層から、GlcCerはさらに下層から発現していた。このことから、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、共焦点レーザー顕微鏡によってそれらの局在を観察すると、TGNのマーカーであるTGN46の局在とオーバーラップしていたため、層板顆粒がTGNに由来することが示唆された。さらにこれを確認するために凍結超薄切片法を用いて免疫電顕法を施行したところ、TGN46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るのが確かめられた。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(図4)。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活かされることを期待している。

文献

- 1) Ishida-Yamamoto, A: Loricrin keratoderma: a novel disease entity characterized by nuclear accumulation of mutant loricrin. J Dermatol Sci 31: 2-8, 2003
- 2) Suga, Y, M Jarnik, PS Attar, 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: 401-412, 2000
- 3) Sprecher, E, A Ishida-Yamamoto, OM Becker, et al.: Evidence for novel functions of the keratin tail emerging from a mutation causing ichthyosis hystrix. J Invest Dermatol 116: 511-519, 2001
- 4) Whittock, NV, FJ Smith, H Wan, et al.: Frameshift mutation in the V2 domain of human keratin 1 results in striate palmoplantar keratoderma. J Invest Dermatol 118: 838-844, 2002
- 5) Ishida-Yamamoto, A, G Richard, H Takahashi and H Iizuka: In vitro studies of mutant keratin 1 in ichthyosis hystrix Curth-Macklin. J Invest Dermatol 120: 498-500, 2003
- 6) Ishida-Yamamoto, A, JA McGrath, H Lam, H Iizuka, RA Friedman and AM Christiano: The molecular pathology of progressive symmetric erythrokeratoderma: a frameshift mutation in the loricrin gene and perturbations in the cornified cell envelope. Am J Hum Genet 61: 581-589, 1997
- 7) Matsumoto, K, M Muto, S Seki, et al.: Loricrin keratoderma: a cause of congenital ichthyosiform erythroderma and collodion baby. Br J Dermatol 145: 657-660, 2001
- 8) Cole, RD, MG McCauley and BH Way: Vohwinkel's keratoma hereditarium mutilans. Int J Dermatol 23: 131-134, 1984
- 9) Bonifas, JM, JW Bare, MA Chen, A Ranki, K-M Niemi and EHJ Epstein: Evidence against keratin gene mutations in a family with ichthyosis hystrix Curth-Macklin. J Invest Dermatol 101: 890-891, 1993
- 10) Elias, PM, C Cullander, T Mauro, et al.: The secretory granular cell: the outermost granular cell as a specialized secretory cell. J Invest Dermatol Dermatology Symposium Proceedings 3: 87-100, 1998
- 11) Norlen, L: Skin barrier formation: the membrane folding model. J Invest Dermatol 117: 823-829, 2000
- 12) Norlen, L, A Al-Amoudi and J Dubochet: A cryotransmission electron microscopy study of skin barrier formation. J Invest Dermatol 120: 555-560, 2003
- 13) Ishida-Yamamoto, A, M Simon, M Kishibe, et al.: Epidermal Lamellar Granules Transport

Different Cargoes as Distinct Aggregates. J Invest Dermatol 122: 1137–1144, 2004

図の説明

図1 正常のロリクリン分子と、ロリクリン角皮症の原因となった変異ロリクリン分子の模式図。後者の黒く塗りつぶしたC末端側が核移行シグナルを獲得するため、変異ロリクリンが核内に集積する。

図2 正常のK1分子と、IHCMおよび、線状掌蹠角化症の家系でみつかったテイルドメインの変異を持つK1の模式図。

図3 主な角化症の臨床分類、原因別分類の相関図。前者を四角で囲み、太字で、後者を楕円で囲み、斜体で記す。BCIE、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症。EBS、単純型表皮水疱症。NBCIE、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症。PPK、掌蹠角化症。TGase、トランスグルタミナーゼ。VS、Vohwinkel症候群。

図4 層板顆粒の実体はトランスゴルジネットワーク (TGN) から連続する数珠状につながった管状構造であるという新しい説の模式図。下の細胞は有棘細胞、上の細胞は顆粒細胞を現している。カテプシンD (CatD), カリクレイン7 (KLK7), カリクレイン8 (KLK8), コルネオデスモシン (Cdsn), グルコシルセラミド (GlcCer) の局在とともに示す。文献13の図10を改変。

A b s t r a c t

Recent advances in understanding of keratinization and keratinization disorders

Akemi Ishida-Yamamoto

Department of Dermatology, Asashikawa Medical College

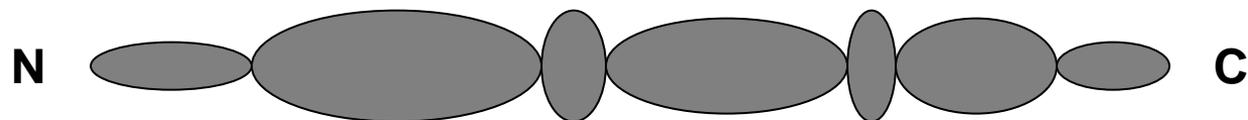
Key words: ichthyosis, keratin, lamellar granules, loricrin

Recently there have been great advances in molecular understanding of two major keratinization disorders, loricrin keratoderma (LK) and ichthyosis hystrix, Curth-Macklin type (IHCM). In LK, the unique heterozygous mutations in the glycine-rich domain of the mutant loricrin form arginine-rich nuclear localization sequences that likely to disrupt differentiation of keratinocytes. In IHCM, a heterozygous frameshift mutation in the tail domain of K1 leads to specific cytoskeletal abnormalities in the differentiated keratinocytes. Present classification of keratinization disorders mainly based on clinical manifestations has to be modified based on recent findings in the molecular mechanisms. As to discoveries in basics of keratinization, we have recently proposed a new model of lamellar granules based on immunoelectron microscopic analysis. In this model, lamellar granules are parts of a branched tubular structure, where various lamellar granule cargoes are sequentially synthesized and independently transported from the trans-Golgi network.

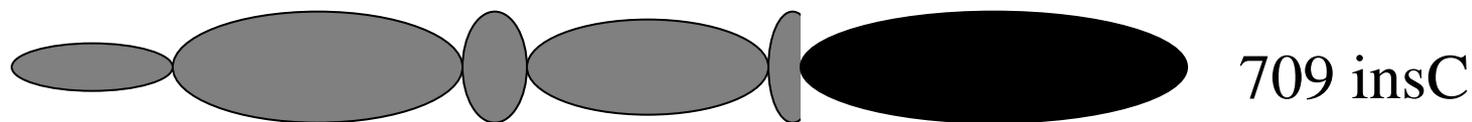
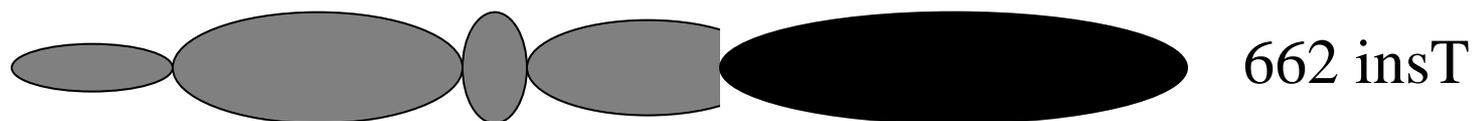
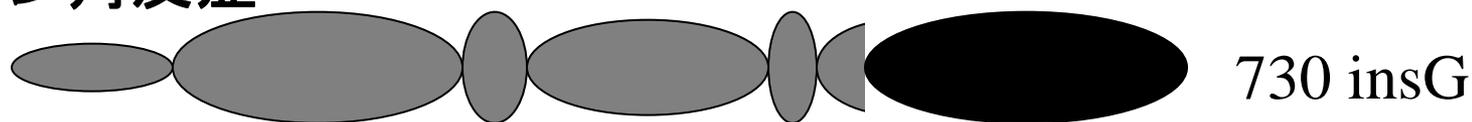
表1 これまでに報告されたロリクリン角皮症(文献1の表1を改変)

症例	人種	変異	掌蹠角化	絞扼輪	他の皮膚症状
1	UK	730 ins G	+	+++	ichthyosis
2	Scotland	730 ins G	+	+++ ~ +	covered in whitish material at birth hyperkeratosis over the joints ichthyosis
3	Japan	709 ins C	+	+++ ~ +	erythematous keratotic plaques
4	Northern Ireland	622 ins T	+	+	hyperkeratosis over the joints ichthyosis
5	Japan	730 ins G	+	+++	ichthyosis
6	Japan	730 ins G	+	+++	collodion baby ichthyosiform erythroderma
7	UK	730 ins G	+	+++	

正常ロリクリン



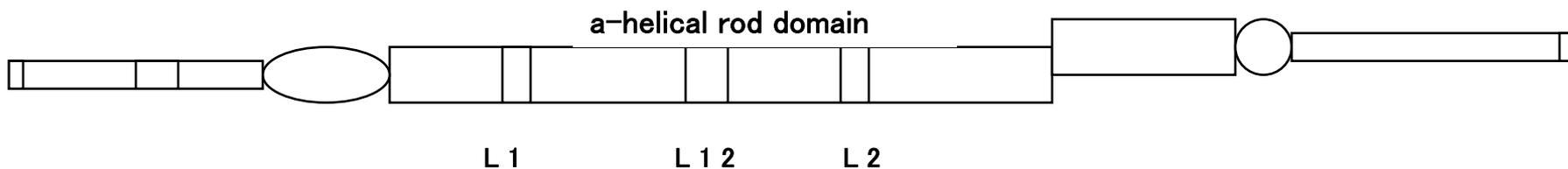
ロリクリン角皮症



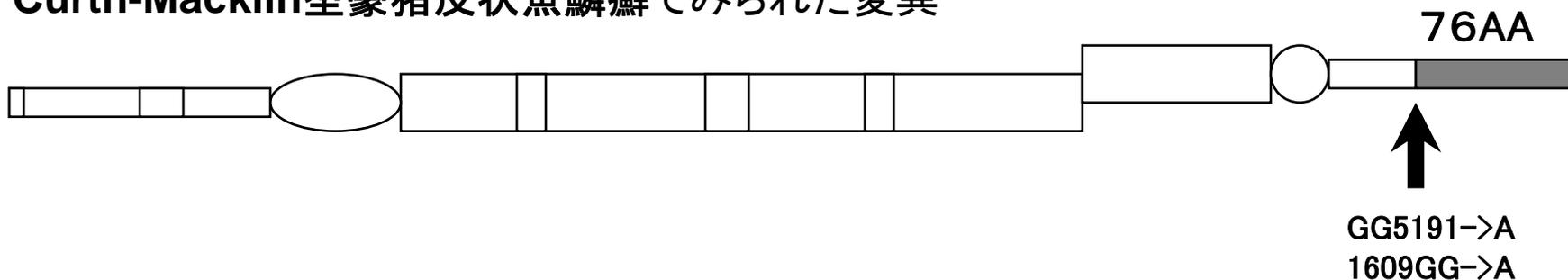
 核移行シグナル

K1

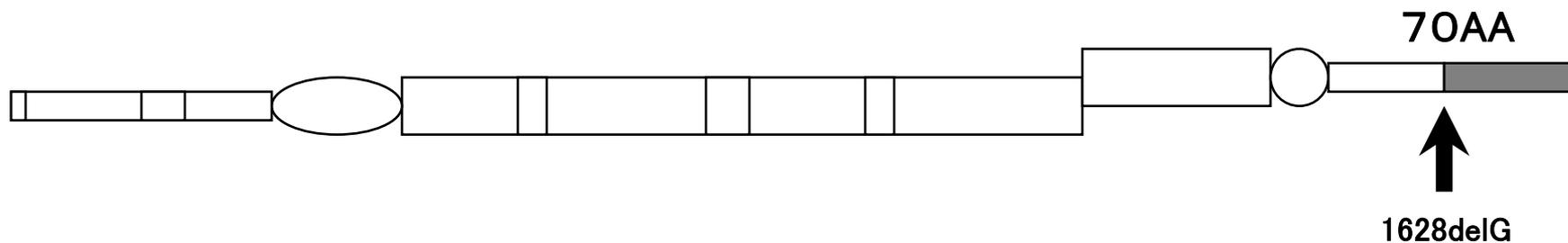
E1 V1 H1 1A 1B 2A 2B H2 V2 E2



Curth-Macklin型豪猪皮状魚鱗癬でみられた変異



線状掌蹠角化症でみられた変異



臨床分類

原因別分類

葉状魚
鱗癬
TGase
異常症

PPK

skin fragility
syndrome

デスモゾーム異常症

ichthyosis
hystrix

EBS

ケラチン異常症

BCIE

NBCIE

ロリクリン角皮症

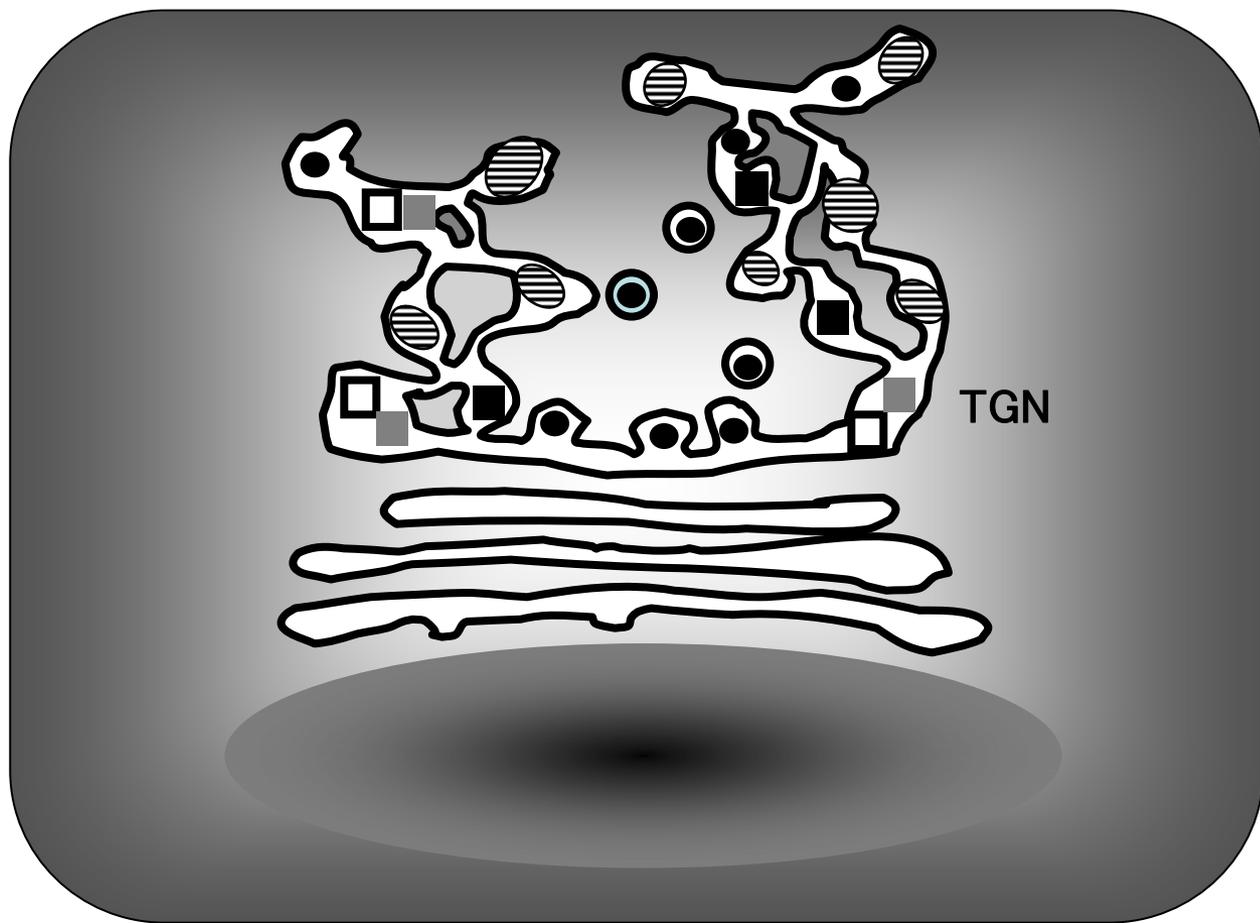
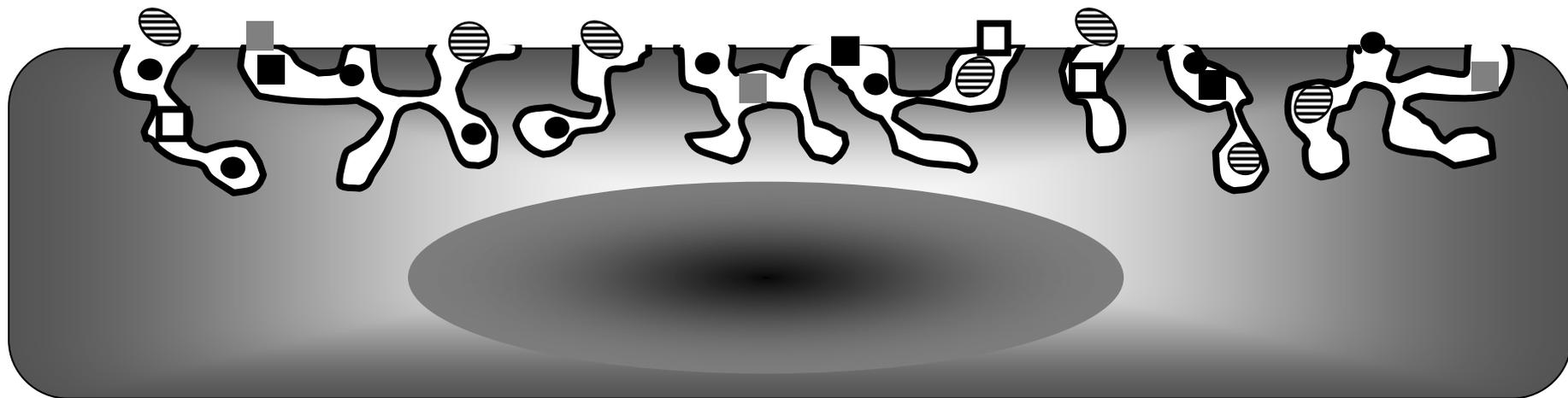
VS

紅斑角皮症

コネキシン異常症

ectodermal
dysplasia

KID syndrome



- CatD
- KLK7
- KLK8
- Cdsn
- ▨ GlcCer