

AMCoR

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

角化症研究会記録集 (1993.01) 7巻:16～17.

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症のtonofilamentの異常におけるKeratin
K1/K10の関与

山本明美, 橋本善夫, 飯塚一, Robin A.J. Eady

3

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症のtonofilamentの異常におけるkeratin K1/K10の関与

山本明美, 橋本善夫, 飯塚 一
旭川医科大学皮膚科

Robin A.J. Eady
セント・トーマス病院

Involvement of keratins K1/K10 in the tonofilament abnormality of Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma

Ishida-Yamamoto A, Hashimoto M, Iizuka H
(Department of Dermatology, Asahikawa Medical College)
Eady RAJ
(St. Thomas Hospital, UK)

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (BCIE) は常染色体優性遺伝することが知られているが, どの遺伝子に異常があるのか, 今だ特定されていない。今回われわれは, 組織学的アプローチによって, 本症が特定のケラチンの特異的疾患であることを示唆する所見を得ることができたので報告する。

Epidermolytic hyperkeratosisと表現される本症の病理組織では角質増殖や角化細胞の空胞化, 粗大なケラトヒアリ

写①^{p.6}ン顆粒の出現などの組織所見が認められるが (写真1), 表皮

の分化過程のなかで最も早くに現れてくる変化はケラチンフィラメントの異常な凝集像である。これは, 基底層直上の段

写②^{p.6}階ですでに明らかとなっている (写真2)。われわれは, この

フィラメントの変化が, ある特定のケラチンにのみ起こっているのかを明らかにする目的で, 8例のBCIEにおいて電顕的, および免疫細胞学的検討を行った。

電顕的に組織内でのケラチンフィラメント凝集塊の分布様式をみると, 表皮の基底細胞を除く全層と, 表皮付属器にお

写③^{p.6}いては真皮内汗管 (写真3), 毛包漏斗部 (写真4), 脂腺導管

の中間層においてみられた (図1)。患者眼球結膜上皮および培養表皮角化細胞においては明らかなケラチンフィラメントの異常は認められなかった。以上のケラチンフィラメント凝集の分布様式はケラチンK1とK10の発現部位に一致していた。

次に各種抗ケラチン抗体を用いた免疫組織化学法により患者表皮で発現しているケラチンを調べた。光顕レベルの観察では表皮の4つの主要ケラチンであるK1, K5, K10, K14の染色様式は, BCIEにおいては顆粒状の陽性反応が見られる

写⑤^{p.7}ものの, 基本的な分布様式は正常表皮と同様であった (写真

5)。すなわちK5/K14ペアは主に表皮の下層において発現しており, K1/K10は基底上層においてのみ発現していた。このほかのケラチンのなかでは増殖亢進状態を反映するK16の発現を認めたが, K7, K8, K17, K18, K19は陰性であっ

図1-Distribution of keratin filament clumps in BCIE

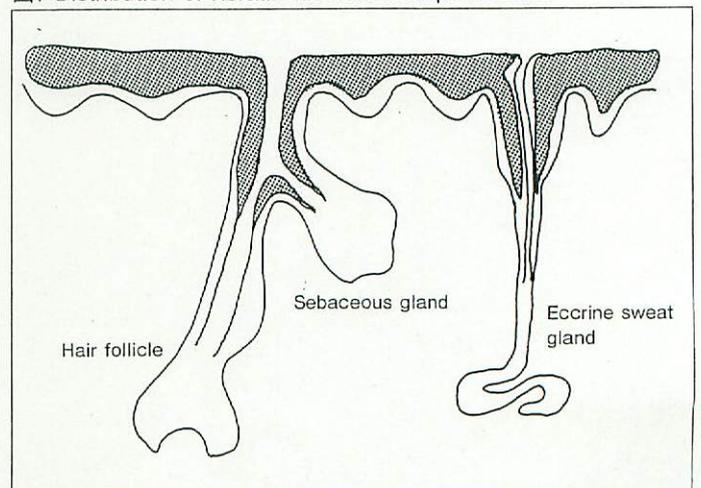
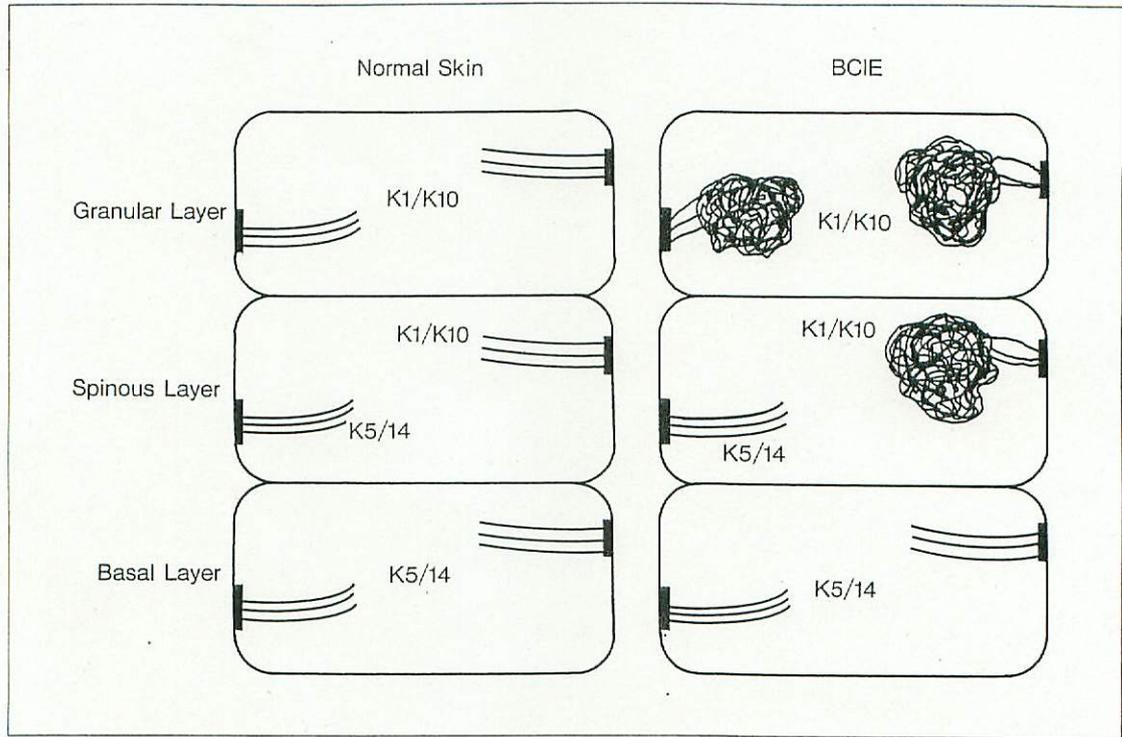


図2-水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(BCIE)においてはケラチンK1/K10ペアに特異的な異常があることを示す模式図



た。このことは本症におけるケラチンフィラメントの凝集が、通常では存在しない単純上皮ケラチンの異所性の発現や、あるいは通常のケラチンの発現序列の乱れといったような機序によるものではなく、通常に基底上層において発現するK1もしくはK10自体に内在する異常によってもたらされていることを示唆している。

次に実際に本症のケラチン凝集塊がK1/K10ペアからなっているかをpost-embedding法による免疫電顕法で確認した。凝集塊はK10, K1に対する抗体で陽性に染色されたが、

写⑥ K14とK5は凝集部分では陰性であった(写真6~8)。

p.7

以上のケラチンフィラメント凝集塊の組織内分布と、免疫細胞化学法によって得られた結果から、本症においては基底細胞において産生されたK5, K14には異常がないが、基底上層において産生されるK1/K10ペアのなんらかの異常によってケラチンフィラメントの3次元構築の乱れがもたらされて

いると推定した(図2)。

最近Epsteinらのグループは、本症の2家系において遺伝解析を行い、本症とケラチン遺伝子がのっている第12番、第17番染色体の長腕のマーカとの間に連鎖を見出して報告している。本症と同じく常染色体優性遺伝疾患であり、しかもケラチンの異常凝集がみられるDowling-Meara型の表皮水疱症がK5およびK14のアルファらせん構造内の点突然変異による疾患であることが明らかにされたように²⁻⁴⁾、今後BCIEにおいてもK1およびK10遺伝子に疾患特異的な点突然変異が見い出されることが大いにあり得ると思われる。

文 献

- 1) Bonifas JM et al: *J Invest Dermatol* 98: 537, 1992
- 2) Ishida-Yamamoto A et al: *J Invest Dermatol* 97: 959, 1991
- 3) Coulombe PA et al: *Cell* 66: 1301, 1991
- 4) Lane EB et al: *Nature* 359: 244, 1992

DISCUSSION

飯塚 ご質問、ご討議をお願いいたします。
北島 K14とK10を染めた上側が正常なimmunohistochemistryの写真5ですけれど、下側にBCIEがあった写真の左側のK14で染めたときの基底細胞が少し厚くなっているのはいいのですが、その上のほうに顆粒状に染まっているところがありました。あれは正常ではみられないパターンだと思うのですが、免疫電顕されたときにK14のsuprabasal数

層のところで、異常aggregationがあったのではないかと思えたのですけれど、それはなかったのでしょうか。
山本 ケラチンフィラメントがsuprabasal cellの免疫電顕の免疫組織からの写真をお見せしましたが、コンパクトな部分では陰性ですが、そのコンパクトな部分の尾のように続いている部分は、陽性なのです。ですから実際は、コンパクトな部分があまりにもコンパ

クトになりすぎたためにK14の抗体に対するエピトープがもしかするとマスクされたという可能性もありうると思います。
北島 左側の下の写真5のsuprabasalの核の横のところでは、K14が多く顆粒状に染まっていますが、正常では染まっていない。それは異常ですね。
山本 そうです。異常です。
北島 それは、どうして電顕で染まらなかつ

たのですか。免疫電顕の所見ではK14は正常とおっしゃりましたが、まずこの写真でどうでしょう。左側のそれと右側にもたくさんありますね。K10のほうにも。

山本 そうです。光顕レベルの免疫組織化学ですと異常凝集しているケラチンフィラメントそのものなのか、K10の凝集にひっぱられるようなかたちで、三次元構造が乱れてしまっているのか、なかなかわからなかったのです。この写真のK14ですが、ここのコンパクトな部分でははっきりとした凝集性がみられるのですが、それほどコンパクトではない部分ではいくぶん厚めの異常なbundleがみられるのです。

北島 これは、異常ですね。

山本 そうです。異常です。

北島 先生の最後のモデルではK14が正常になっていたのです、確認いたしました。

山本 そうですね。あの模式図(図2)は誤解を与えたかもしれません。

北島 SuprabasalでK14が少し残っていて、K10が異常になっているのとassociateしているかはわからないのですが、K14も異常性

はみせていると受け取っていいですね。

山本 そうですね。

石橋 先日の小児皮膚科学会では、お話を聞きできなかったのですが、大変すばらしいお仕事をありがとうございました。私も20数年前電顕的に検索したことがありまして、その後小川先生と本症の本態について生化学的に調べたことがございます。大変感銘深く拝聴いたしました。

ただ、私も先ほど北島先生がされた質問の点が非常に大事なのではないかと思います。なぜ有棘細胞内で凝集塊ができるとK14の発現が陰性になるのか、大変おもしろいと思います。私の場合、電顕で見ますと、基底細胞では網状のきれいなフィブリルが形成されているわけです。それが有棘層に入り、凝集を起してきます。最初の凝集は網状のフィブリルの一部に小さな核のような形で始まり、それを中心に「いとまり」のように周りの網状のトノフィラメントが中へたぐりよせられ、凝集塊が次第に成長していくような像がみられました。最初のフィブリルのときにはK14は陽性に出ているわけですから、それがたく

りよせられるときにおそらく陰性になるということだと思うのですが、その辺がどういうプロセスなのか、今後のご検索をお待ちしております。

吉池 追加で恐縮なんですけど、北島先生、石橋先生がおっしゃったことがまさにそのとおりだと思います。BCIEにおけるmolecular defectを報告した初めてのものが、H. Ogawa, Y. Ishibashiらによるkeratin defectです。それが現在でいうK5に相当すると思います。K5のmonospecific antibodyがない以上、はっきりしたことはいえませんが、K5-14ペアの異常があつてむしろ当然と考えます。

飯塚 どうもありがとうございました。

座長—飯塚—
旭川医科大学皮膚科

北島康雄
自治医科大学皮膚科

石橋康正
東京大学医学部皮膚科

吉池高志
順天堂大学医学部皮膚科

3. 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の tonofilament の異常における keratin K1/K10 の関与

写真1-水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の電顕用樹脂に包埋した標本の光顕写真

Epidermolytic hyperkeratosisの像がみられる。

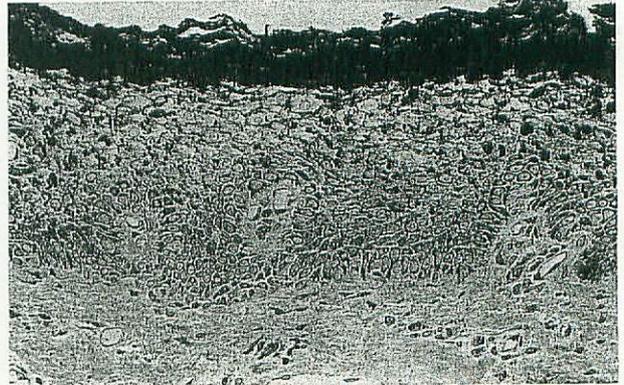


写真2-水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の表皮の電顕写真

ケラチンフィラメントの異常凝集が基底上層(SB)からみられる(矢印)。基底細胞(B)やメラノサイト(M)は正常にみえる。D=真皮。

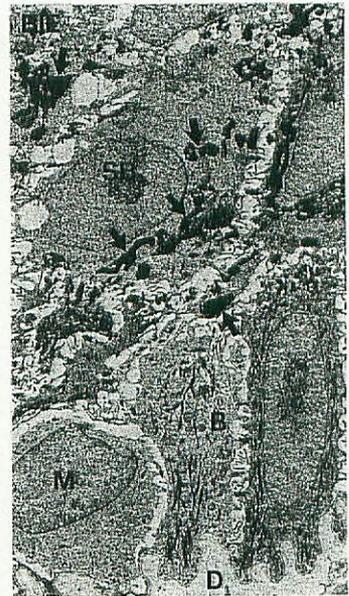


写真3-水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の真皮内汗管の電顕写真

トノフィラメントの異常凝集が中間層にみられる(矢印)。L=管腔。矢尻=基底膜。挿入図=星印の部位の拡大像。

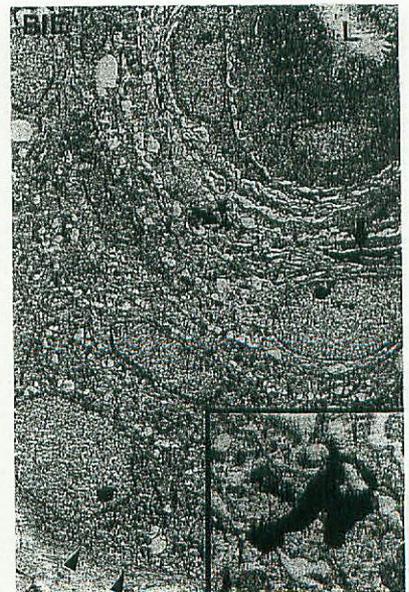


写真4-水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の毛包漏斗部の電顕写真



トノフィラメントの異常凝集が中間層にみられる(矢印)。
 * = 管腔。矢尻 = 基底膜。挿入図 = 星印の部位の拡大像。

写真5-正常皮膚(上)と水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(下)のケラチンK14とK10の免疫組織化学(IGSS法)

光顕写真。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症では顆粒状の異常な染色像がみられるが、K14が主に基底層で、K10が基底上層で現れるという基本的なケラチンの発現パターンは正常表皮と変わらない。右図では表皮真皮境界を破線で示す。

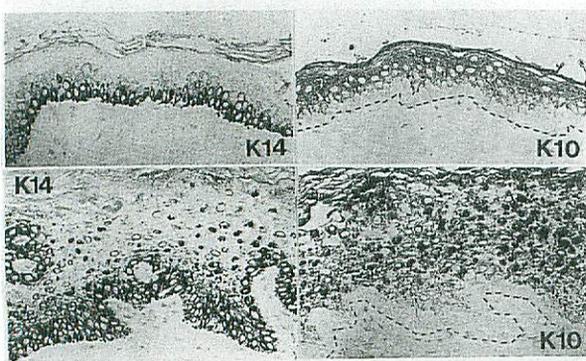


写真6-水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症ケラチンK10の免疫電顕写真(IGSS法)

特異的な標識がケラチンの凝集塊においてみられている。

kh = ケラトヒアリン顆粒。d = デスモゾーム。

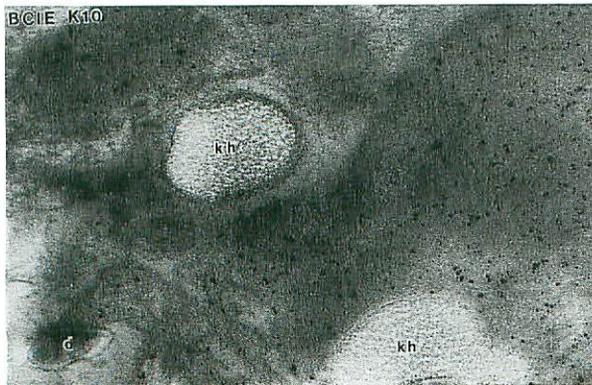


写真7-水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症ケラチンK14の免疫電顕写真(IGSS法)

特異的な標識はケラチンの密な凝集塊(矢印)には見られず、それと連続するケラチンフィラメントの束(矢印)にのみ分布している。

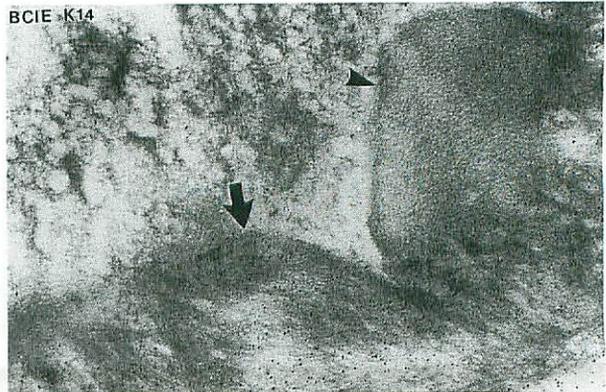


写真8-水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症ケラチンK1(30nm金コロイド)とK14(15nm金コロイド)の免疫電顕写真(IGSS法)

K1は主にケラチンの密な凝集塊(矢印)に、K14は凝集していないケラチン束に標識された。

n = 核

