



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

皮膚の臨床 (1997.06) 39巻7号:1027～1033.

遺伝病としての皮膚疾患 その対応 角化症 水疱型先天性魚鱗癬様紅
皮症,葉状魚鱗癬,Erythrokeratoderma,Sjogren-Larsson症候群

山本明美

III 遺伝病としての皮膚疾患——その対応——

1 角化症

② 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症, 葉状魚鱗癬,

Erythrokeratoderma, Sjögren-Larsson 症候群

山本 明美*

I はじめに

遺伝性の角化性皮膚疹を主徴とする疾患のうち最近病態解明がすすんだ疾患, すなわち水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (BCIE) および Siemens 型水疱性魚鱗癬, 葉状魚鱗癬, erythrokeratoderms, Sjögren-Larsson 症候群について病因と臨床症状, 病理組織所見の対応を中心に解説する。なお, 尋常性魚鱗癬, 伴性遺伝性魚鱗癬については本号, 岡野らの (1019 頁), 掌蹠角化症については北島らの項 (1035 頁) を参照されたい。

II BCIE および Siemens 型水疱性魚鱗癬¹⁾

1. 症 状

BCIE は 10~30 万人に 1 人の確率で発症する常染色体優性遺伝性疾患で, 新生児期には全身のびまん性潮紅と水疱形成, びらんが主徴で, その後は水疱形成はまれとなり, ほぼ全身, 特に四肢屈側のさざ波状, あるいは敷石状の角質肥厚が主症状となる。掌蹠の角質肥厚を伴う家系もある。本症表皮の特徴的病理組織像は epidermolytic hyperkeratosis と呼ばれ, 顆粒層と角質層の著明な肥厚, 有棘層から顆粒層にかけて好酸性, 好塩基性の細胞内顆粒 (それぞれケラチン凝集塊と大型のケラトヒアリン顆粒に相当する) の出現と細胞質の空胞化がみられる。

Siemens 型水疱性魚鱗癬も常染色体優性遺伝性疾患であるが, 潮紅が著明ではなく, 角質増殖も四肢の一部などに限局する。水疱形成は軽微な外力によって, 表皮の浅層が剝離し, 浅い糜爛をのこす, “脱皮” のような現象 (moulting phenomemon) として観察される。掌蹠に角化症はみられない。組織学的にいわれる epidermolytic hyperkeratosis がみられるが, BCIE の場合と比べると, 表皮有棘層のより上層に限って, びまん性ではなく部分的にみられ, ケラトヒアリン顆粒もより小型である。電顕的にもケラチン線維の異常凝集が有棘層中層から始まる。

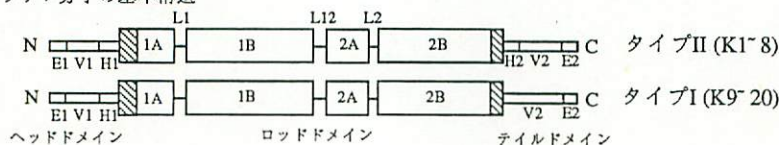
2. 病態生理

BCIE は, ケラチン K1 ないし K10 の遺伝子変異が原因である²⁾³⁾。特にケラチン分子のロッドドメインの両末端部分と K1 の H1 ドメインに多数発見されている (図 1)。変異の位置と種類により疾患の重症度に差がみられる。掌蹠もおかされる家系では主に K1 の, おかされない家系では主に K10 の変異であることが多い³⁾。ケラチン線維の異常凝集塊は主に K1/K10 からなっており, その分布は K1, K10 の発現部位に一致している⁴⁾。また, 本症においてはケラトヒアリン顆粒が異常に大型で滴状であるが, これは同顆粒の主成分であるプロフィラグリンが沈着すべきケラチン線維が異常凝集していることによる 2 次的な現

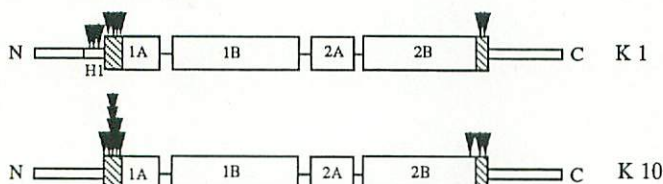
* Akemi ISHIDA-YAMAMOTO, 旭川医科大学, 皮膚科学教室, 講師

[別刷請求先] 山本明美: 旭川医科大学皮膚科 (〒078 旭川市西神楽 4-5-3-11)

ケラチン分子の基本構造



水疱型先天性魚鱗様紅皮症



Siemens型水疱性魚鱗症

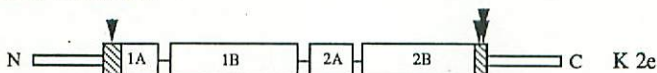


図1 ケラチン分子の基本構造と角化異常症で見つかった変異 (矢印)

α ラセン構造をとるロッドドメインを大きなボックスで、それらをつなぐ非ラセン部分を線で、両端のエンドドメインを小さなボックスで表している。斜線で示すロッドドメインの両末端はケラチンの線維形成に重要な部分で、ここに変異が集中している。

象と思われる⁵⁾。角質細胞でのケラチンパターンの形成は部分的にしかみられず、細胞のコンパクト化が起きないのは、ケラチンとフィラグリンの相互作用が不十分であることによると推定される⁵⁾。なお、K1/K10 変異が受精後体細胞におきることにより、本症が体表の一部に表皮母斑の一種として現れる (cutaneous mosaicism)。この変異が生殖細胞にも生じている場合には、子孫に BCIE が発症する可能性がある。

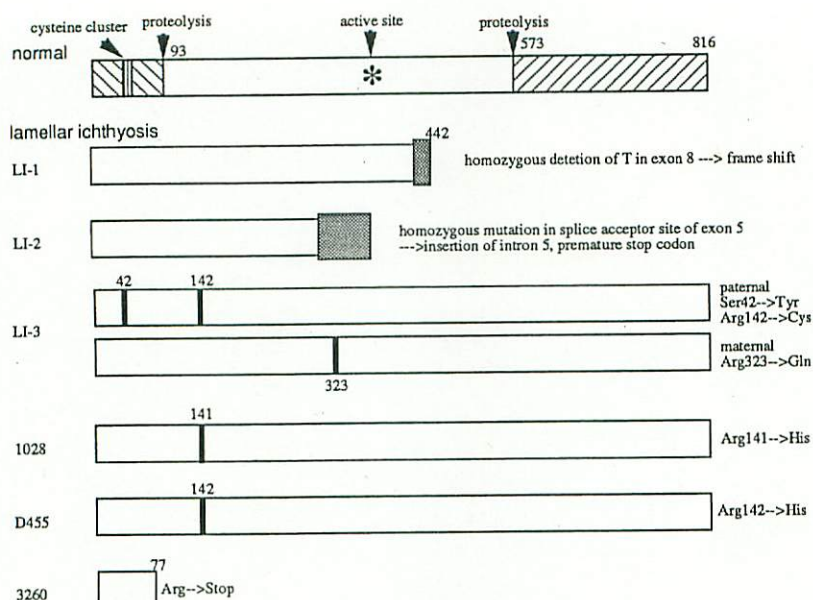
Siemens 型水疱性魚鱗症は、かつては BCIE の軽症型、ないしは亜型との考えもあったが、現在はケラチン K2e 遺伝子の変異による独立疾患とみなされている (図1)^{2) 11)}。これらの変異は、

BCIE の K1 や K10 にみられるものと同様のよく保存されたアミノ酸の変異であるが、K2e の発現量が K1, K10 と比べ少なく、また表皮のより上層で、主に四肢などの限られた部位に発現するために BCIE よりも軽症となる。

3. 診断

臨床・病理組織所見より、診断は容易になされる。出生前診断については、BCIE の場合、以前は角化の始まる胎生 19~20 週に胎児生検皮膚や胎児皮膚由来の羊水細胞の電顕的観察によりなされていたが、あらかじめ同家系内のケラチン遺伝子の変異を同定しておき、絨毛細胞のゲノム DNA を調べることで胎生 15 週で可能であ

注1) ケラチンは上皮細胞の主たる細胞骨格で、K9 から K20 を含むタイプ I と、K1 から K8 を含むタイプ II とに分けられる。これまでに 11 個のケラチン遺伝子がヒトの遺伝性疾患の原因遺伝子であることが報告されている¹²⁾。最初に見つかったのが基底細胞で発現される K5, K14 の変異 (先天性表皮水疱症の単純型) で、続いて表皮の分化型ケラチン K1, K2e, K9, K10 の変異 (上述の BCIE, Siemens 型水疱性魚鱗, 各種掌蹼角化症 (北島の項, 参照)), 爪床・毛包・脂腺・掌蹼等に発現する K17 (先天性厚硬爪甲症 Jackson-Lawler type および Steatocystoma Multiplex の類症³³⁾), 爪床・口腔粘膜・掌蹼等に発現する K6, K16 (先天性厚硬爪甲症 Jadassohn-Lewandowsky type, 掌蹼角化症), 口腔粘膜のケラチン K4, K13 (oral white sponge nevus) である。当然のことながら症状の認められる部位と原因ケラチンの発現分布が一致している。基底細胞ケラチンの異常は水疱形成として表現されるが、その他の分化型ケラチンの異常は主に角質増殖として現れている。この理由付けはまだなされていない。



文献 9)~11) 37) をもとにした。このほかのエクソン 3 での homozygous な停止コドンの例も報告されている¹¹⁾。

図 2 健康人と葉状魚鱗癬における Transglutaminase 1

る⁶⁾。

III 葉状魚鱗癬

1. 症 状

本症は 25 万人に 1 人の確率で発症する、通常常染色体劣性遺伝性の疾患である。臨床的に heterogeneous な疾患群であるが、生下時コロジョン膜（破れやすく伸展性のないフィルム状の膜）に被われていることがあり、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。紅斑の程度はさまざまである。従来、臨床的に、1) 大きくて褐色、板状の鱗屑と著明な眼瞼外反を示し、紅皮症はほとんどみられない狭義の葉状魚鱗癬と、2) 細かい白色鱗屑を特徴とし、さまざまな程度の紅皮症と眼瞼外反を示す非水疱型魚鱗癬様紅皮症、に区別されていたが⁷⁾⁸⁾、移行型も存在し、また後述の遺伝子変異の有無がこれら臨床像の違いと対応しないため (D. Hohl 博士による、私信)、現時点ではこの臨床分類の妥当性は疑問と言わざるを得ない。病理組織所見も症例によりさまざまで、不全角化、角質肥厚、角質細胞内のコレステロールクレ

フトの存在、層板顆粒と角層細胞間物質の増加、ケラチンパターンの形成不全、辺縁帯の形成不全などが記載されている。

2. 病態生理

最近、本症のある家系において、トランスグルタミナーゼ (TGase) 1 とその活性の消失が報告され、本症とこの酵素の遺伝子座である染色体 14q11 に連鎖が認められ、実際に患者 TGase 1 遺伝子の両アレルに homozygous あるいは heterozygous な変異が証明された (図 2)^{9)~11)}。これらの変異のうち、TGase ファミリーのなかでよく保存されたアミノ酸であるエクソン 3 の中の 141 番と 142 番のアミノ酸アルギニンの homozygous なヒスチジンへの変異は、酵素の触媒部位とは離れた部位におこっているが、酵素の立体構造を変えることにより活性を失わせると考えられている¹¹⁾。1 家系では父方から 2 つのアミノ酸の置換、母方から別の 1 つのアミノ酸の置換を生じる変異 TGase 1 遺伝子を受け継いでおり、いずれもよく保存されたアミノ酸であったり、リン酸化を受けるかもしくは膜結合部位近傍であるために、TGase 1 機能がそこなわれるのではな

いかと推定されている⁹⁾。そのほかの早期停止コドンが出現している例では、ほとんど活性のあるTGaseは産生されていない⁹⁾。しかし、本酵素に異常の見られない患者もあり、本症のheterogeneityが裏付けられている¹⁰⁾¹²⁾。常染色体優性遺伝している葉状魚鱗癬の報告も見られるが¹³⁾、これもTGase 1以外の遺伝子の異常に基づいている可能性が高い。

TGase 1は、表皮角化細胞の最終分化の際に辺縁帯の形成をつかさどる酵素である^{注2)}。TGase 1の活性が失われている患者表皮では、辺縁帯形成が障害されていると考えられる。これから魚鱗癬発症にいたる機序の詳細は明らかではないが、TGase 1遺伝子をトランスファーした患者角化細胞は機能的、形態的に正常の角化をすることができる¹⁴⁾。

3. 診 断

現時点では臨床的に診断されているが、今後は原因遺伝子の異常の解明が進むにつれ、生化学的、分子生物学的診断が可能となってくるであろう。

IV Erythrokeratoderma (EK, 紅斑角化症, 紅色角皮症)

1. 症 状

EKは、多くは幼小児期に発症する常染色体優性遺伝性の、境界明瞭な紅色角化性局面を主徴とするまれな疾患である¹⁵⁾¹⁶⁾。掌蹠をおかすか否かは家系によりさまざまである。通常、毛髪、爪、歯牙はおかされないが、神経症状をとともなう家系が報告されている¹⁷⁾。代表的な病型として、症状が完成した後は比較的固定したままであるprogressiva型と、短時間のうちに形を変えて

出没する紅斑を伴うvariabilis型の2型があげられる。病理組織所見は角質肥厚以外は症例によりさまざまである。

2. 病 態 生 理

最近、いくつかの家系で本症の原因遺伝子の解明が進んだ。われわれはEKの1型が、それまで全く別の遺伝性疾患ととらえられてきたVohwinkel症候群の1家系とともにロリクリン遺伝子の異常によっていることを発見し、これらをloricrin keratodermaと呼ぶことを提唱した¹⁸⁾。Vohwinkel症候群は掌蹠角化症のまれな1型で、われわれはこの1家系においてロリクリン遺伝子に1塩基の挿入変異を同定したが¹⁹⁾、この患者において観察された組織所見ときわめてよく似た所見が、従来の臨床分類ではprogressiva型EKにあてはまる1家系において認められた。すなわち表皮顆粒層肥厚と錯角化を同時に認め、ロリクリンが核内で異常凝集をおこし、辺縁帯形成が異常であった(図3)。ロリクリン遺伝子の配列決定では1塩基の挿入変異を認め、これにより遺伝子の読み枠が変わるため、ロリクリン分子のC末側の、Vohwinkel症候群では84個、EKでは91個のアミノ酸がそれぞれアルギニンに富む完全に誤った配列で置き変わり、さらに余分な22アミノ酸残基が付加される。なお、このEKの家系ではVohwinkel症候群と共通の臨床所見として、手指の絞扼を伴う蜂の巣状の外観を呈する掌蹠角化症が認められたが、そのような症状はこれまで他のEKの家系では、著者らが調べた限りにおいては報告されていない。これがloricrin keratodermaの臨床的メルクマールとなりうるかかどうかは、さらに多くの家系における遺伝子異常の同定によって明らかにされるであろう^{注3)}。

注2) 辺縁帯は物理的・化学的にきわめて強靱な構造物であり、生体を外界の種々の侵襲からまもるバリアーの働きをしていると考えられる。TGase 1はパルミチン酸、ミリスチン酸を介して細胞膜の内側に結合し、蛋白分解による修飾を受けた後、活性型となり、表皮角化細胞の発現する、インボルクリン、ロリクリン^{注3)}をはじめとする数種の辺縁帯前駆体蛋白どうしの間の架橋形成を触媒する²⁴⁾。またTGase 1は分化した角化細胞の細胞質内にも遊離の活性型として存在するがこの意義は現時点では不明である。

注3) ロリクリンは辺縁帯の主成分であり、グリシンループと呼ばれる特徴的な構造を多数持ち、両末端にはグルタミンとトリジンが豊富によく保存された領域をもつ³⁵⁾。辺縁帯の形成の際、まずインボルクリンとシスタチン α が最初に架橋をうけて細胞膜の裏うち構造となり、後からロリクリン、エラフィン、SPRRs等が架橋すると考えられている³⁶⁾。loricrin keratodermaではこの辺縁帯形成過程の後半部分が障害されていることになる。またloricrin keratodermaの発見は、ロリクリン分子の角化過程における生理的重要性を実証するものである。



図3 Erythrokeratoderma の一型におけるロリクリンの免疫電顕
 錯角化を示す角質細胞において、ロリクリン分子の核内凝集像と（矢印），辺縁帯への不十分な沈着（矢尻）を示す。スケールバー=0.1 μ

また，variabilis 型で家系内の連鎖解析から，染色体 1p に遺伝子座があるとの報告もなされており²⁰⁾（ロリクリンの遺伝子は 1q21 にある），今後ロリクリン以外の原因遺伝子の発見が期待される。

3. 診 断

本症の診断と病型分類は，これまで臨床症状のみに基づいてなされてきたが，今後は原因解明の進展により分子，遺伝子診断が可能となり，新分類が提唱されるであろう。

V Sjögren-Larsson 症候群

1. 症 状

先天性の魚鱗癬，精神発達遅滞，痙性麻痺を 3 主徴とする常染色体劣性遺伝性の疾患である²¹⁾。スイス北部に多いが，他の地域ではまれである。

皮疹は通常生下時から存在し，本症の初発症状であることが多い。その特徴はほぼ全身，特に臍囲，頸部，四肢屈側に著明な，角質増殖，皮野の顕著化，（さまざまな形状の）鱗屑を伴う褐色皮疹である。出生時は潮紅を伴うことがあるが，通常年齢とともに軽快する。葉状魚鱗癬に似ているが，眼瞼や口唇の外反は一般的には認められない。毛髪，爪はおかされない。痒痒はしばしばみられ，少数例では発汗減少も認められる。組織学的には角質肥厚，乳頭腫症を伴う表皮肥厚が観察される。顆粒層の厚さは報告によりまちまちである。電顕的には顆粒細胞，角層細胞内の層状ないし膜状の封入体の存在も報告されている²²⁾。

神経学的な異常は，生後 3 年以内に現れる。精神発達の遅滞と痙性は，運動・言語の発達の遅れから気づかれる。2/3 の患者では IQ は 50 以下

で、CT上、脳萎縮、脳室周囲白質の低吸収域の存在などが認められる。痙性両麻痺ないし四肢麻痺のため、歩行や上肢の使用が障害される。その他の症状としては、本症に特徴的な網膜の光輝性小白点状病巣のほか、網膜色素変性、痙攣、低身長、言語障害などが報告されている。

2. 病態生理

本症患者では fatty alcohol : oxidized nicotinamide-adenine dinucleotide (NAD⁺)-oxidoreductase (FAO) の活性低下があることが知られていた。FAO は fatty alcohol を fatty aldehyde に変換する fatty alcohol dehydrogenase と、fatty aldehyde をさらに fatty acid に変換する fatty aldehyde dehydrogenase (FALDH) から構成される複合体である。最近になって、この FAO 活性の低下は FALDH の活性低下によるものであり、本症の遺伝子座が染色体 17q11.2 にあり^{23)~25)}、これが FALDH の遺伝子座と一致し、実際に患者の FALDH 遺伝子のよく保存されている塩基の欠損、挿入、点突然変異が発見されたことから²⁶⁾、本症はこの遺伝子の変異によることが明らかとなった。

患者の皮膚線維芽細胞などにおいて FALDH の活性が正常人の 10% 以下であり、保因者は正常の約 1/2 の活性を示す。FALDH は aldehyde dehydrogenase のなかの一つで、ミクロソームに存在し、炭素数 6 から 24 の飽和、不飽和の fatty aldehyde に働く。患者では血清長鎖 fatty alcohol の蓄積がおきる。培養角化細胞の FALDH の活性の低下がみられ²¹⁾、組織化学的にも患者表皮の FAO 活性の低下が示されている²⁷⁾。また、患者の鱗屑の脂肪分析では遊離脂肪酸が高値であったと報告されている。魚鱗癬や神経症状の発症機序は、今後の研究に待たれるところである。

3. 診断

本症の臨床症状は特徴的であるが、確定診断は現時点では FALDH 活性の生化学的測定による。今後は遺伝子診断を行うことも可能であろう。本症の出生前診断は、以前は胎児皮膚生検組織においてなされていたが²⁸⁾、今後は妊娠のより早期に実施可能な羊水あるいは絨毛細胞を用いた生化学

的、分子遺伝学的診断が主流となるであろう²⁹⁾。

VI 対応・治療

上述のいずれの疾患に対しても、現時点では主に対症的な治療しか行われていない。角質融解剤、保湿剤、カルシポトリオール外用がある程度奏効する場合がある³⁰⁾。レチノイド内服はこれら角化症一般に有効とされるが、BCIE ではかえって水疱形成が顕著になることがある。BCIE、葉状魚鱗癬においては、幼小児期では水分電解質バランスに留意する必要がある、また生涯を通じて細菌、真菌の2次感染がしばしばみられ、抗生物質、抗真菌剤の投与も必要となる。Sjögren-Larsson 症候群において、中鎖トリグリセリド(トリカプリリン)の経口摂取と脂肪制限食が神経、皮膚症状を改善したとの報告がある³¹⁾³²⁾。最近では、遺伝子治療による根本的な治療法の開発も試みられており、免疫不全マウスに移植した TGase 1 欠損葉状魚鱗癬の角化細胞は、あらかじめ TGase 1 遺伝子をトランスファーしておくことにより5週間までは TGase 1 の発現が保たれ、正常の角化をすることができると報告された¹⁴⁾。臨床応用が待たれる分野である。

-----文献-----

- 1) 山本明美：現代病理学体系補遺 1，飯島宗一ほか編，中山書店，1995，207-215 頁
- 2) Corden LD, McLean WHI: *Exp Dermatol*, 5: 297-307, 1996
- 3) DiGiovanna JJ, Bale SJ: *Arch Dermatol*, 130: 1026-1035, 1994
- 4) Ishida-Yamamoto A et al: *J Invest Dermatol*, 99: 19-26, 1992
- 5) Ishida-Yamamoto A et al: *Br J Dermatol*, 131: 767-779, 1994
- 6) Rothnagel JA et al: *J Invest Dermatol*, 102: 13-16, 1994
- 7) Hazell M, Marks R: *Arch Dermatol*, 121: 489-493, 1985
- 8) Williams ML, Elias PM: *Arch Dermatol*, 121: 477-488, 1985
- 9) Huber M et al: *Science*, 267: 525-528, 1995
- 10) Parmentier L et al: *Hum Mol Genet*, 4: 1391-1395, 1995
- 11) Russell LJ et al: *Nature Genet*, 9: 279-283, 1995

- 12) Huber M et al: J Invest Dermatol, **105**: 653-654, 1995
- 13) Traupe H et al: Clinical Genetics, **26**: 457-461, 1984
- 14) Choate KA et al: Nature Medicine, **2**: 1263-1267, 1996
- 15) 石田明美ほか: 臨皮, **40**: 695-699, 1986
- 16) 三浦優子ほか: 日皮会誌, **101**: 635-643, 1991
- 17) Kiesewetter F et al: Dermatology, **186**: 222-225, 1993
- 18) Ishida-Yamamoto A et al: J Invest Dermatol, **108**: 562, 1997
- 19) Maestrini E et al: Nature Genet, **13**: 70-77, 1996
- 20) van der Schroeff JG et al: Hum Genet, **80**: 97-98, 1988
- 21) Rizzo WB: Seminars in Dermatology, **12**: 210-218, 1993
- 22) Ito M et al: Arch Dermatol Res, **283**: 141-148, 1991
- 23) Pigg M et al: Nature Genet, **8**: 361-364, 1994
- 24) Rogers GR et al: Am J Hum Genet, **57**: 1123-1129, 1995
- 25) Lacour M et al: J Med Genet, **33**: 258-259, 1996
- 26) De Laurenzi V et al: Nature Genet, **12**: 52-57, 1996
- 27) Judge MR et al: J Invest Dermatol, **95**: 632-634, 1990
- 28) Tabsh K et al: Obstet Gynecol, **82**: 700-703, 1993
- 29) Rizzo WB et al: Prenatal Diagnosis, **14**: 577-581, 1994
- 30) Luckner GPH et al: Dermatology, **190**: 292-294, 1995
- 31) 高山篤子ほか: 角化症研究会記録集 9 巻, 1994, 103-105 頁
- 32) 三木健司ほか: 神経治療学, **12**: 417, 1995
- 33) Smith FJD et al: J Invest Dermatol, **108**: 220-223, 1997
- 34) Steinert PM et al: J Biol Chem, **271**: 26242-26250, 1996
- 35) 山本明美, 飯塚 一: 西日皮膚, **57**: 3-12, 1995
- 36) Steinert PM, Marekov LN: J Biol Chem, **272**: 2021-2030, 1997
- 37) 山西清文: 日本皮膚科学会専門医講習会テキスト, 1995, 13-37 頁