

# AMCoR

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

皮膚病診療 (1999.11) 21巻11号:1000～1002.

新しい角化異常症loricrin keratodermaとその病態形成機構

山本明美、高橋英俊、飯塚一

## 新しい角化異常症loricrin keratodermaとその病態形成機構

山本 明美\* 高橋 英俊\* 飯塚 一\*

loricrin keratoderma(LK)は、ロリクリン遺伝子のユニークな変異によって生じる、遺伝性角化異常症である<sup>1,2)</sup>。臨床的表現型は魚鱗癬を伴うVohwinkel症候群の一亜型(ichthyotic VS)<sup>3-5)</sup>、もしくはVSに似た掌蹠角化症を伴う進行性対称性紅斑角皮症の一亜型(PSEK with PPK)として現れる<sup>6)</sup>。

本稿ではロリクリン、LKの臨床像、遺伝子変異を解説し、その変異がどのような機序で角化異常をひきおこすのか、最近のわれわれの研究結果を中心に解説する。

## 1. ロリクリンは角化細胞辺縁帯の主成分蛋白

辺縁帯は角化細胞の最終分化に際して細胞膜の裏打ち構造として形成され、物理的および化学的にきわめて強靱なことから、各種の外的侵襲から生体を守っている<sup>7)</sup>。ロリクリンは辺縁帯の主成分であり(図1)<sup>8)</sup>、ヒトのロリクリンはアミノ酸315個からなる26kDaの分子で、その遺伝子は1q21に存在する。

ロリクリンは表皮の顆粒細胞層で発現し、分子量が小さいために核膜孔を通過し、通常は細胞質および核内にびまん性に

存在する。その後、細胞内カルシウム濃度の上昇によって活性化されたトランスグルタミナーゼにより、ロリクリン分子同士、あるいは他の辺縁帯構成蛋白との間で架橋構造が形成されて、辺縁帯に組み込まれていく。

2. ロリクリンの変異による角化異常症をLKと呼ぶわれわれは最近、ichthyotic VSとPSEK with PPKの中にロリクリンの遺伝子変異が原因であるタイプがあることを発見した<sup>3-5)</sup>(図1)。最近、ほかのグループからも別のVS患者家系でロリクリンの変異が発見され<sup>9)</sup>(図1)、合計5家系の角化異常症がロリクリンの異常によると判明した。

VSは指端断節型角化症とも呼ばれる、まれな常染色体優性遺伝性疾患である<sup>8)</sup>。Vohwinkelの最初

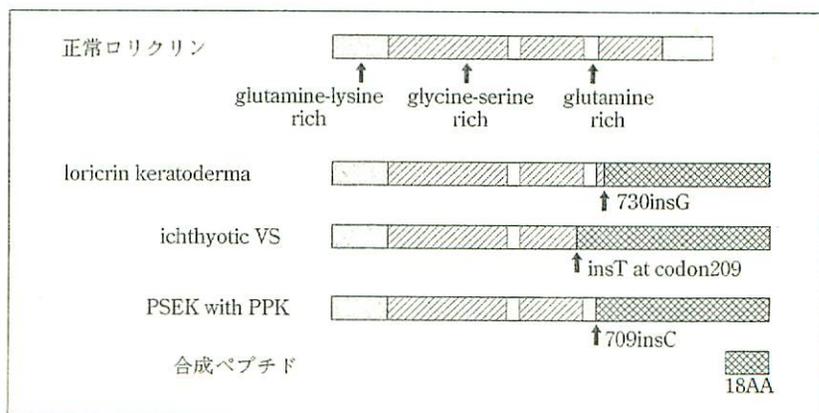


図1 正常ロリクリン分子とloricrin keratodermaでの変異、および変異ロリクリン抗体作成に用いた合成ペプチドの模式図

\* Ishida-Yamamoto, Akemi(講師) Takahashi, Hidetoshi(講師) Iizuka, Hajime(教授)  
旭川医科大学皮膚科学教室(〒078-8510 旭川市西神楽4線5号3-11)

の報告例では掌蹠の蜂の巣状の外観を呈する角質肥厚、手指足趾における絞扼輪の形成、線状ないしヒトデ状に配列する手背足背、膝蓋肘頭の角化性丘疹という特徴的皮疹があった。この家系は後に軽度の聴力障害を伴うことが報告され、さらにほかからも掌蹠の角化、ヒトデ状の角化性丘疹と聴力障害を併せもつ家系が報告されている<sup>9)</sup>。これがVSの古典型であるが、これと異なり、魚鱗癬を伴うがヒトデ状角化性丘疹や聴力障害を伴わないVSの亜型、ichthyotic VSが報告されており、ロリクリンの異常によることがわかったのはこちらのタイプである(ちなみに古典型VSはギャップジャンクションの構成蛋白であるconnexin 26の遺伝子変異によることが3家系で明らかにされた<sup>9)</sup>)。PSEKもまれな常染色体優性遺伝性疾患で、多くは幼小児期に発症し、境界明瞭な紅色角化性局面を主徴とする<sup>10,11)</sup>。掌蹠が侵される例とそうでない例があるが、ロリクリンの異常によるのは前者の型であった<sup>9)</sup>。

ロリクリンの遺伝子変異がみつかったichthyotic VSとPSEK with PPK家系では、非常によく似た掌蹠の角質肥厚と手指足趾の絞扼輪の形成が認められる(図2)。臨床的な両者の違いは、掌蹠外の皮疹としてVSの患者では魚鱗癬が、PSEKの患者では紅色角化性局面がみられた点である。両家系とも位置は異なるが、患者ロリクリン遺伝子にheterozygousな1塩基の挿入変異がおきている。この変異によりロリクリン蛋白のC末端側が誤ったアミノ酸配列に置き換わり、本来の停止コドンは失われ、正常より22アミノ酸長い蛋白が合成される。

これらロリクリン遺伝子の1塩基挿入変異によって生じた遺伝疾患は、絞扼輪の形成を伴う掌蹠角化となんらかの掌蹠外皮疹を伴うことで共通しており、臨床像の違いから異なる病名が冠せられているが、病態形成機構の本質は同一のものと考えられ、LKと総称することができよう<sup>12)</sup>。なお、現在のところLK 5家系の観察では、ロリクリン遺伝子の挿入変異の部位と、臨床的表現型(ichthyotic VSとなるかPSEK with PPKとなるか)には関連はみられていない。同一家系内の患者間にも重症度に差があることから、表現型は個体におけるロリクリンの発現量の差や、角化細胞分化過程におけるロリクリン発現時期のわずかな違いによって決定

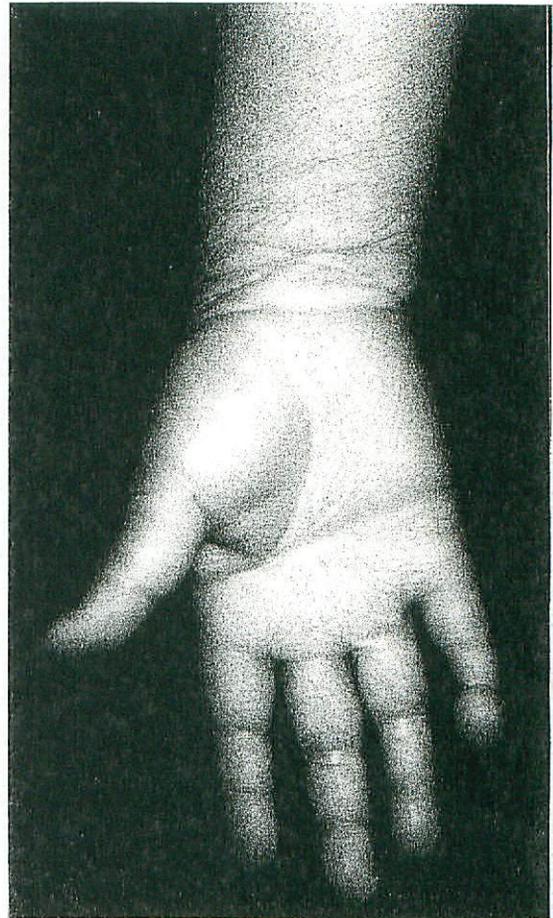


図2 loricrin keratodermaである進行性対称性紅斑角皮症患者の前腕の紅斑性角化性局面、手掌の蜂の巣状外観を呈する角質肥厚と手指関節部の絞扼輪の形成(文献11より引用、一部改変)

されているのかもしれない。

### 3. 変異ロリクリン蛋白はLK患者で発現し、核に局在する

LK患者表皮においてはロリクリンの局在に異常がある<sup>9)</sup>。ロリクリン分子のカルボキシル末端ドメインに対する抗体を用いると、患者表皮顆粒細胞の細胞質、核の両者がほぼ均等にびまん性に染色されるのに対し、アミノ末端ドメインに対する抗体を用いると核が非常に強く染色されるのである。

前者の抗体は野生型ロリクリンにのみ存在する配列を認識し、後者の抗体は野生型、変異型両方のロリクリンを認識すると考えられることから、

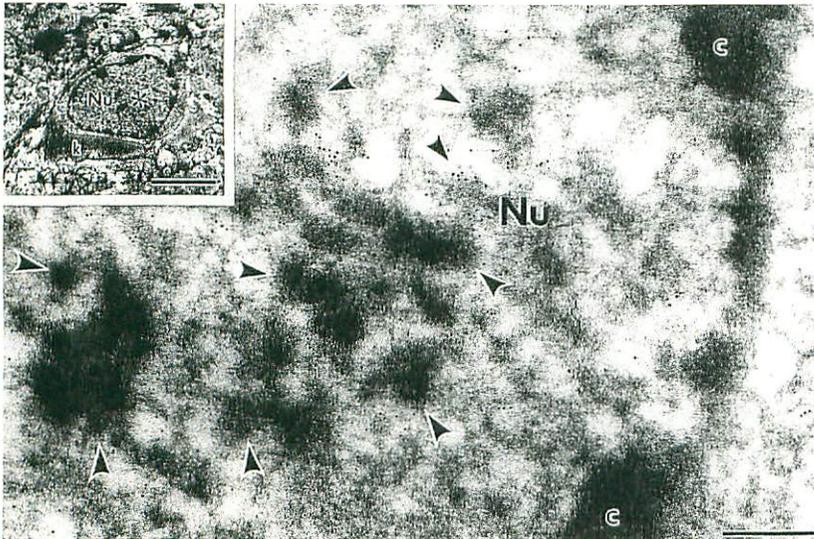


図3 loricrin keratoderma患者表皮顆粒細胞における変異ロリクリンの局在を示す免疫電顕写真。挿入図(×1,800)の\*印部分を拡大して示している(×24,000)。変異ロリクリンは核内で凝集塊として存在する(arrowheads)。c：ヘテロクロマチン。k：ケラトヒアリン顆粒。Nu：核。倍率；barの長さは0.5 μm。挿入図では5 μmに相当する。

変異ロリクリンは核内に異常に多く分布していると考えられた。

そこで次にわれわれは、遺伝子変異から予想される異常ロリクリンが実際に患者表皮において発現していることを確認し、その局在を検討するために変異ロリクリンにのみ存在するアミノ酸配列を認識する抗体を作成した(図1)<sup>13</sup>。その結果、免疫反応は患者表皮の顆粒層より上層の核内においてのみ認められ(図3)、辺縁帯はほぼ陰性であった(この抗体を用いた免疫組織化学は、無侵襲に得られる患者角層を用いても成功しており、簡便なLKのスクリーニングとしても有用である)。

LKは優性遺伝性であることより、患者表皮で変異ロリクリンはなんらかのdominant negative effectをもつと思われる。ロリクリン欠損マウスでは角化症がみられなかったことから<sup>13</sup>、辺縁帯成分となるべき正常ロリクリン蛋白量が半減することがLKの角化異常を説明するとは考えられない。また、上述の変異ロリクリンの局在パターンをみると、変異蛋白が辺縁帯にはほとんど架橋されることが示唆され、辺縁帯の性質を直接変化させる

ことによって角化を障害するとも考えにくい。われわれは現時点では、変異ロリクリンが核に局在することから、これが表皮細胞のrRNAやmRNAの合成といった核の機能を妨げることによって角化の最終段階を遅らせ、表皮の成熟が遅延したのがLKの角化異常の本質ではないかと考えている。

変異蛋白の核内移行の機序に関しては、そのカルボキシル末端は塩基性アミノ酸、アルギニンに富み、いくつかの核内移行シグナル類似の配列がみられることから、これによる変異蛋白の核内移行が考えられる。

#### 4. LKのモデル動物

最近Sugaらは、LKと同様に1塩基の挿入変異をもつ変異ロリクリン発現マウスを作成したところ、掌蹠の角化と尾の絞扼輪がみられたと報告した<sup>14</sup>。これによりロリクリンの変異がLKの表現型を導くことが実証された。このマウスはLKの病態形成機構のさらなる解析ならびに治療法の開発のために、きわめて有用な疾患モデルとなるであろう。

#### <文 献>

- 1) Ishida-Yamamoto, A. et al. : *Exp Dermatol* 7 : 1, 1998
- 2) Ishida-Yamamoto, A. et al. : *Histol Histopathol* 13 : 819, 1998
- 3) Maestrini, E. et al. : *Nature Genet* 13 : 70, 1996
- 4) Korge, B.P. et al. : *J Invest Dermatol* 109 : 604, 1997
- 5) Takahashi, H. et al. : *J Dermatol Sci* 19 : 44, 1999
- 6) Ishida-Yamamoto, A. et al. : *Am J Hum Genet* 61 : 581, 1997
- 7) Armstrong, D.K.B. et al. : *J Invest Dermatol* 111 : 702, 1998
- 8) 山本明美：臨皮 51(増5) : 71, 1997
- 9) Maestrini, E. et al. : *Hum Mol Genet* 8 : 1237, 1999
- 10) 山本明美：皮膚臨床 39(特37) : 1027, 1997
- 11) 石田明美ほか：臨皮 40 : 695, 1986
- 12) Ishida-Yamamoto, A. et al. : *J Invest Dermatol* 112 : 551, 1999
- 13) de Viragh, P.A., et al. : *J Invest Dermatol* 108 : 555, 1997
- 14) Suga, Y. et al. : *J Invest Dermatol* 112 : 551, 1999