

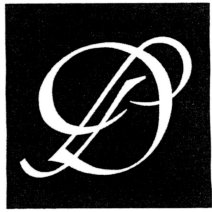
AMCoR

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

Derma. (2010.03) 163号:13~23.

【遺伝子がかかわる皮膚疾患入門 責任遺伝子がはっきりした疾患】
遺伝性角化症

山本明美



◆特集／遺伝子がかかわる皮膚疾患 入門—責任遺伝子をはっきりした疾患—
遺伝性角化症

山本明美*

Key words : 魚鱗癬 (ichthyosis), 角化異常症 (keratinization disorder), 掌蹠角化症 (palmoplantar keratoderma), 角化 (keratinization), 遺伝性皮膚疾患 (genodermatosis)

Abstract 遺伝性魚鱗癬のうち責任遺伝子をはっきりした疾患を原因別に解説した。すなわち、ケラチン、トランスグルタミナーゼ、ステロイドサルファターゼ、リポキシゲナーゼ経路、脂質トランスポーター、コレステロール合成経路、その他の脂質代謝関連分子、ロリクリン、コネキシン、デスモゾーム構成分子、タイトジャンクション構成分子、タンパク分解酵素とその阻害分子、アセチルコリン受容体リガンド、細胞内小胞輸送系、アミノ酸代謝酵素、ミトコンドリア遺伝子である。逆にこれらの疾患の存在から、正常な角化のためにはその原因遺伝子の発現が必須なものであることも分かる。

はじめに

遺伝性角化症とは表皮の角化細胞の分化に直接関与する分子をコードする遺伝子の異常によって、角化(keratinization)の最終過程である角質層の形成(cornification)、剥離(desquamation)過程が冒され、臨床的に鱗屑や角層の肥厚が認められる疾患である。

遺伝子レベルで原因が解明された角化症を臨床診断別に列記すると表1のようになる^{1)~5)}。原因遺伝子が主として角化過程のみに関与している、あるいは他臓器でも働いていてもその異常が代償されている場合は、症状は皮膚に限局して現れる。一方、原因遺伝子が他臓器の発生や機能にも関与している場合には皮膚以外の異常も伴うことになる。病態を理解しながら各疾患の記述を読むと理解しやすいと考えたので、以下に責任遺伝子の種類別に、知られている疾患形成機序と合わせて記す。なお、尋常性魚鱗癬とDarier病については本誌の別の稿に詳述されるのでここでは割愛する。

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し、これがさらに集合して細胞骨格を形成する。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4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K2が発現する。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る。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

* Akemi ISHIDA-YAMAMOTO, 〒078-8510
旭川市緑が丘東二条1-1-1 旭川医科大学皮膚科, 准教授

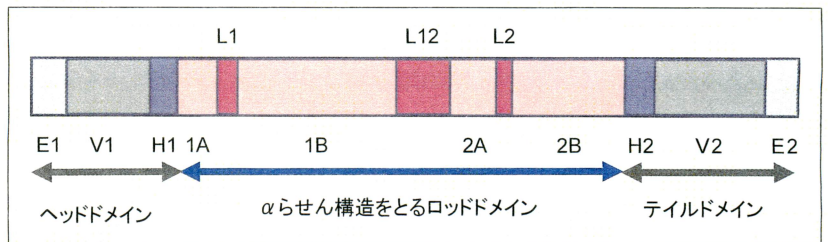
表 1. 責任遺伝子をはっきりした遺伝性角化症

疾患	遺伝形式	責任遺伝子	異常タンパク
魚鱗癬(皮膚症状のみを有する)			
尋常性魚鱗癬	常セミ優	<i>FGL</i>	フィラグリン
伴性遺伝性魚鱗癬	X劣	<i>STS</i>	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	常優(稀に劣性)	<i>KRT1, KRT10</i>	K1, K10
Siemens 型水疱性魚鱗癬	常優	<i>KRT2</i>	K2
Curth-Macklin 型豪猪皮状魚鱗癬	常優	<i>KRT1</i>	K1
葉状魚鱗癬	常劣	<i>TGM1</i> <i>ICHYN</i> <i>ALOX12B</i> <i>ABCA12</i>	トランスグルタミナーゼ 1 ICHTHYIN 12R-LOX ABCA12
非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	常劣	<i>TGM1</i> <i>ICHYN</i> <i>ALOXE3</i> <i>ALOX12B</i> <i>ABCA12</i> <i>CYP4F22</i>	トランスグルタミナーゼ 1 ICHTHYIN eLOX-3 12R-LOX ABCA12 CYP4F22
道化師様魚鱗癬	常劣	<i>ABCA12</i>	ABCA12
Acral type peeling skin 症候群	常劣	<i>TGM5</i>	トランスグルタミナーゼ 5
いわゆる魚鱗癬症候群(他臓器も冒される)			
Sjögren-Larsson 症候群	常劣	<i>ALDH3A2</i>	fatty aldehyde dehydrogenase
Netherton 症候群	常劣	<i>SPINK5</i>	LEKTI
Refsum 症候群	常劣	<i>PAHX</i> <i>PEX7</i>	phytanoyl-CoA hydroxylase peroxin-7
多スルファターゼ欠損症	常劣	<i>SUMF1</i>	FGly generating enzyme
KID syndrome	常優	<i>GJB2, GJB6</i>	コネキシン 26, コネキシン 30
CEDNIK 症候群	常劣	<i>SNAP29</i>	SNAP29
Chanarin Dorfman 症候群	常劣	<i>CGI58</i>	CGI58
Gaucher 病 type 2	常劣	<i>GBA</i>	グルコセレブロシダーゼ
Ichthyosis hypotrichosis 症候群	常劣	<i>ST14</i>	マトリプターゼ
NISCH 症候群	常劣	<i>CLDN1</i>	claudin 1
ARC 症候群	常劣	<i>VPS33B</i>	VPS33B
MEDNIK 症候群	常劣	<i>AP1S1</i>	AP-1 コンプレックス $\sigma 1A$ サブユニット
Darier 病	常優	<i>SERCA2</i>	SERCA2
変動性紅斑角皮症	常優 常劣	<i>GJB3, GJB4</i>	コネキシン 31, コネキシン 30.3
CHILD 症候群	X優	<i>NSDHL</i>	3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ
Conradi 症候群	X優	<i>EBP</i>	EBP
掌蹠角化症			
Unna-Thost 型掌蹠角化症 Tonotubules を呈する掌蹠角化症	常優	<i>KRT1</i>	K1
Vörner 型掌蹠角化症	常優	<i>KRT9, KRT1</i>	K9, K1
限局性掌蹠角化症	常優	<i>KRT16</i>	K16
線状掌蹠角化症	常優	<i>DSG1</i> <i>DSP</i>	デスマグレイン 1 デスマブラキン
Meleda 病	常劣	<i>SLURP1</i>	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	常優	<i>GJB2</i>	コネクシン 26
口リクリン角皮症	常優	<i>LOR</i>	口リクリン
母系遺伝性の難聴を伴う掌蹠角化症	母系	<i>MTTS1</i>	ミトコンドリアのセリン tRNA
先天性爪甲厚硬症	常優	<i>KRT6a, KRT6b, KRT16, KRT17</i>	K6a, K6b, K16, K17
Naegeli-Franceschetti-Jadassohn 症候群	常優	<i>KRT14</i>	K14
Carvajal 症候群	常劣	<i>DSP</i>	テスモプラキン
Skin fragility/wooly hair 症候群			
Skin fragility 症候群	常劣	<i>PKP1</i>	ブラコフィリン 1
Naxos 病	常劣	<i>JUP</i>	ブラコグロビン
Richner-Hanhart 症候群	常劣	<i>TAT</i>	チロシニアミノ基転移酵素
Papillon-Lefèvre 症候群	常劣	<i>CTSC</i>	カテプシン C
Clouston 症候群	常優	<i>GJB6</i>	コネクシン 30

常セミ優：常染色体セミ優性 X劣：X染色体劣性 常優：常染色体優性 常劣：常染色体劣性 X優：X染色体優性

図 1.
ケラチン分子の構造



メインや、K1 の L12 リンカー部位に変異がある (図 1)。掌蹠が冒される家系では主に K1 の、冒されない家系では主に 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。

本症は通常は、ケラチン遺伝子のミスセンス変異によって生じる変異ケラチンが優性阻害 (dominant negative) に働いて細胞骨格が破綻するため発症するので、優性遺伝する。しかし、K10 の両アレルのナンセンス変異による K10 の完全欠損によって発症した、劣性遺伝性の家系も報告されている⁶⁾。この場合、同変異をヘテロに持つ両親には症状はみられなかった。本症が極めて稀には劣性遺伝することを覚えておくことは遺伝相談の際に重要である。例えば健康な両親から生まれた水疱型先天性魚鱗癬は、両親どちらかの生殖細胞に変異が起きて発症するのは稀なため、突然変異による孤発例と考えて、次に生まれる同胞に同

じ病気がみられる可能性は極めて低いと考えがちであるが、劣性遺伝性であれば 25% の確率で罹患すると考えられるからである。

同様な変異が K2 に起きると Siemens 型水疱性魚鱗癬となる。軽微な外傷で水疱が主に手足、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。

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。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 の変異による例も報告されている。

K6a, K16 の変異では先天性爪甲厚硬症の Jadassohn-Lewandowsky 型となる。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り、同じ疾患の表現型の違いを見ているにすぎない可能性がある。

K17, K6bの変異ではJackson-Lawler型先天性爪甲厚硬症となる。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極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。重症例ではほぼ全身、特に四肢伸側が乳頭腫状、暗褐色の厚い角質で覆われるが、軽症の場合は四肢、掌蹠に限局することもある。主に掌蹠が冒されている本症の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。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。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。

また、臨床的にはVörner型の掌蹠角化症と区別がつかないが、電顕的にtonotubularと形容される管状の特異なケラチン線維の出現を特徴とする掌蹠角化症(palmoplantar keratoderma with tonotubules)がある。本症はK1の1Bドメインの開始部のミスセンス変異によることが明らかにされた⁷⁾。この疾患の発見によりケラチン分子の

1Bドメインが正常な中間径線維形成に必須の働きを持つことが示唆された。

K14のロッドドメインの両端の変異はdominant negativeに働いて、単純型表皮水疱症の原因となることがよく知られているが、これとは異なるタイプの変異が掌蹠角化症の原因となる。Naegeli-Franceschetti-Jadassohn症候群は稀な常染色体優性遺伝性疾患で、皮膚紋理の欠損、網状色素沈着、発汗低下、高温不耐症、掌蹠角化症、爪の異栄養症、エナメル質の欠損などがみられる。本症ではK14のヘッドドメインに変異があるが、発症機序として、K14はTNF- α が誘導するアポトーシスに対する抵抗性を与えるが、正常なK14が減少するためハプロ不全(haploinsufficiency)の機序によって、患者表皮基底層で角化細胞のアポトーシスが亢進することが考えられている⁸⁾。

辺縁帯架橋酵素トランスグルタミナーゼの異常による角化症

辺縁帯とは角化細胞が角質層に至る際に細胞膜を置換して形成される、厚さ15~20 nmほどの極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においてインポルクリン、ロリクリンなどの前駆体タンパクが、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。

TGase 1の遺伝子異常により、辺縁帯の形成が障害されると、葉状魚鱗癬が生じる。しばしばコロジオンペーとして出生し、その後全身が鱗屑で覆われ、眼瞼や口唇の外反、掌蹠の過角化を伴うことがある。稀には、鱗屑が細かく、紅皮症を示し、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の臨床像をとることもある。本症のモデル動物としてTGase 1ノックアウトマウスが作製された。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しだいに表皮肥厚、角質肥厚がみられるようになり、バリア機能が改善する。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ていると考えられている。

皮疹が主に体幹に局限する bathing suit ichthyosis は TGase 1 遺伝子異常による稀な魚鱗癬である。本症では出生時はコロジオンベビーを呈するが、数か月以内に四肢の皮疹が消失し、体幹や腋窩、鼠径部、頭部など体温の高い部分に葉状魚鱗癬の皮疹がみられるものである。TGase 1 の特殊なミスセンス変異によるが、この変異酵素が、低温では比較的活性が保たれるため、特徴的な皮疹分布を呈するとされている⁹⁾。

また、別の稀な病型としてコロジオンベビーの臨床症状が消失したあと皮疹が消失あるいは極めて軽症の魚鱗癬となる self-healing collodion baby¹⁰⁾、さらにその亜型の自然治癒する四肢末端のみのコロジオンベビーも報告されている¹¹⁾。皮疹が生後まもなく軽快する理由としては、ある種の変異を持つ TGase 1 は環境の水圧が高まると不活性型に固定されてしまうため、羊水中では酵素活性が低いが、生後の大気中での生活では活性が高まり、症状が軽くなると考えられている¹⁰⁾。

TGase 5 は主に表皮の顆粒層で発現し、辺縁帯成分の架橋をつかさどるが、この遺伝子のミスセンス変異は常染色体劣性遺伝性疾患である acral type peeling skin 症候群を起こす。本症では主に手背、足背の角層が剝離しやすく、この剝離は電顕的には角層と顆粒層の間で生じるため、TGase 5 による辺縁帯の架橋がこの部位での組織維持に重要であることが示された。

ステロイドサルファターゼの異常による 角化症

角層中の硫酸コレステロールは層板顆粒から分泌される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 STS の変異により伴性遺伝性魚鱗癬となる。90%以上が STS 遺伝子の完全欠損で、この場合は STS の欠損を FISH 法によって検出することで診断ができる(なおステロイドサルファターゼの酵素活性は、かつては外注の臨床検査で調べることができたが現在は受注が停止されている)。生後 2~6 か月ころから全身に大型の褐色の鱗屑がみられる。ときに出後まもなくから一過性に、比較的軽い魚鱗癬様紅皮症がみられることがある。患者では停留睪丸を合併しやすい。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、分娩異常をきたすことがある。角質肥厚の機序としては、角層内で増加した硫酸コレステロールがカリクレインなどのセリンプロテアーゼを抑制するため、角質細胞の剝離が遅延することのほか、いくつかの機序が提唱されている¹²⁾。

STS が存在する染色体 Xp23 では組み換えが起こりやすく、テロメア側から順に並ぶ低身長、先天性点状軟骨形成異常症 II 型、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)などの遺伝子が複数欠損したものは隣接遺伝子症候群(contiguous gene syndrome)と呼ばれる。

多スルファターゼ欠損症は FGly generating enzyme (FGE) をコードする *SUMF1* 遺伝子の異常による稀な常染色体劣性遺伝性疾患である。FGE はスルファターゼの活性部位の修飾に関与するため、本症では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ス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。

リポキシゲナーゼ経路の異常

リポキシゲナーゼ(LOX)は、高度不飽和脂肪酸の 1-cis, 4-cis-ペンタジエン構造を認識して、1 分子の酸素を添加して、共役ジエンを持つヒドロペルオキシ酸を生成することを特徴とする酵素ファミリーである。哺乳類の LOX ファミリーの

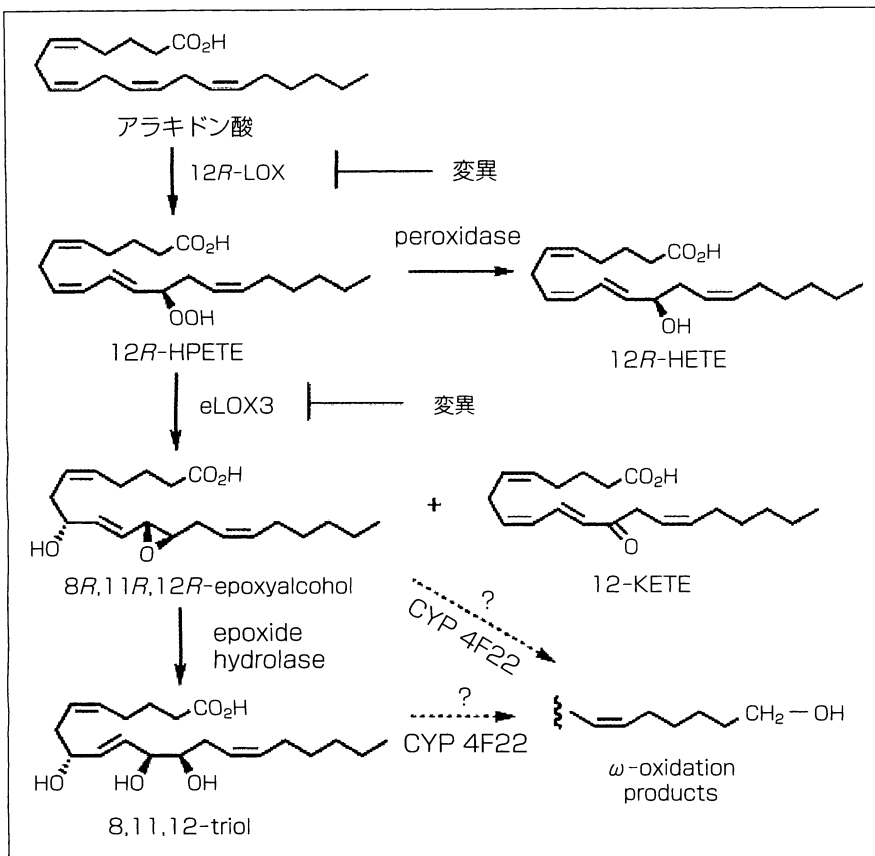


図 2.
リポキシゲナーゼ経路と魚鱗癬
を起こす変異との関係
(Brash AR, et al. 2007 の論文¹³⁾
の図を改変)

なかで、表皮型と呼ばれるサブクラスは、主として皮膚とその他の限られた上皮で発現している。ヒトの表皮型 LOX には、15-LOX-2, 12R-LOX, epidermis type LOX-3 (eLOX-3) がある。12R-LOX と eLOX-3 は段階的に働いて、アラキドン酸を 12R-HPETE を介して、エポキシアルコール(ヘポキシリン)に変換する(図 2)¹³⁾。12R-LOX と eLOX-3 の遺伝子の変異により常染色体劣性遺伝性の先天性魚鱗癬 (autosomal recessive congenital ichthyosis) が生じる¹⁴⁾。臨床症状としては、コロジオンベビーとしての誕生、軽度の口唇と眼瞼の外反、軽度の紅斑を伴う全身性の白色～淡褐色の小型の鱗屑、掌蹠のシワの増加、肘窩、膝窩、四肢背面の過角化苔癬化様病変、発汗減少が報告されている。12R-LOX 変異により上述の TGase 1 変異の場合と似た self-healing collodion baby を生じることも報告されている¹⁵⁾。

これらの遺伝子異常が実際に魚鱗癬を生じさせることは、12R-LOX 欠損マウスがヒトの症状を再現することで証明されている¹⁶⁾。魚鱗癬を生じ

る病態としては、TGase 1 欠損の場合と同様に、表皮のバリア機能の低下を代償するためと考えられている。しかし、12R-LOX と eLOX-3 によって生じる生成物が表皮の構造物になるのか、あるいはまた、シグナル伝達物質として働くのか、議論のあるところで、なぜバリア機能が低下するかはまだ解明されていない。

チトクローム P450 ファミリータンパク CYP4F22 の遺伝子異常も常染色体劣性遺伝性の先天性魚鱗癬をきたすことが知られており、CYP4F22 は ω -hydroxylase 活性を有し、リポキシゲナーゼ系に関与することが推定されている¹⁷⁾(図 2)。この病型では手掌足底のシワの増加(hyperlinearity)を伴うことが特徴的とされている。

Ichthyin はヘポキシリンもしくはトリオキシリンの膜レセプターと推定されており、その遺伝子異常も常染色体劣性遺伝性の魚鱗癬をきたす。

同様にリポキシゲナーゼ系で働く酵素として epoxide hydrolase があるが、この働きをすると推定される分子をコードする遺伝子 *CGI58* の変

異によって常染色体劣性遺伝子疾患 Chanarin Dorfman 症候群 (neutral lipid storage disease) となる¹⁷⁾。長鎖脂肪酸の酸化が障害されるため、多臓器にトリグリセリドが蓄積する。出生時から全身性の鱗屑と種々の程度の紅斑がみられる。白内障、肝脾腫、難聴、ミオパチー、発達障害をきたす。多核白血球や単球の細胞内の脂肪滴の検出が診断的である。

リポキシゲナーゼ系の下流では fatty aldehyde を脂肪酸に酸化する酵素, fatty aldehyde dehydrogenase が働くと考えられ、この遺伝子 *ALDH3A2* の変異では魚鱗癬、精神発達遅滞、痙性四肢麻痺を主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患 Sjögren-Larsson 症候群が生じる¹⁷⁾。Fatty alcohol, fatty aldehyde, その他の脂質代謝産物が組織に沈着する。

ATP-binding cassette transporter (ABCA12)の異常による角化症

ABCA12 は脂質のトランスポーターであり、この遺伝子異常により常染色体劣性遺伝性の魚鱗癬を生じる。軽症の場合 (ミスセンス変異) は非水疱型魚鱗癬様紅皮症もしくは葉状魚鱗癬となり、活性の完全欠損の場合 (遺伝子の欠損) は道化師様魚鱗癬を発症する。道化師様魚鱗癬患者の層板顆粒は異常で分泌も障害されており、ABCA12 は層板顆粒の成熟と分泌に関与していると考えられている。ABCA12 は上述のリポキシゲナーゼ系の産物を細胞外へ運ぶキャリアという説もある¹⁷⁾。

コレステロール合成経路の異常による角化症

3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼはコレステロール生合成に関与する酵素で、この遺伝子 *NSDHL* の変異による X 染色体優性遺伝性疾患が CHILD 症候群 (congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defects syndrome) である。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、特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生じる。

EBP (emopamil binding protein, Δ^8 - Δ^7 ステロールイソメラーゼ) もコレステロール合成経路の酵素の一つで上記の酵素より下流で働く。EBP という名前は、循環改善薬の emopamil のレセプターとして働くことに由来する。この遺伝子異常により、X 染色体優性遺伝性疾患である Conradi 症候群 (Conradi-Hünemann-Happle 症候群, X-染色体優性遺伝性軟骨形成異常症 2 (CDPX2)) が生じる。罹患女兒は出生するが、男児は胎内死亡する。線状ないし、斑状の魚鱗癬様皮膚、軟骨形成異常、低身長、非対称性の長管骨短縮、脊柱変形、顔面骨変形、先天性股関節脱臼などをきたす。

その他の脂質代謝に関連する異常による 角化症

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遺伝子 *GBA* の変異により、本酵素の活性低下を招くと常染色体劣性遺伝性のライソゾーム蓄積症である Gaucher 病が生じる。この酵素の活性がほぼ完全に消失している、予後不良のタイプ 2 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。

ペルオキシソーム酵素である phytanoyl-CoA hydroxylase の遺伝子もしくは、フィタン酸を細胞内に取り込む perixin-7 receptor (PEX7) の遺伝子変異によって常染色体劣性遺伝性疾患 Refsum 症候群 (hereditary motor and sensory neuropathy type 4) が生じる。本症では血漿中のフィタン酸 (飽和分枝鎖脂肪酸) の上昇がみられる。過剰なフィタン酸がコレステロールなどの脂質代謝を損なうと推定されている。軽度の全身性の鱗屑、非定型の色素性網膜炎、多発性末梢性ニューロパチー、無嗅覚症、進行性難聴、小脳性運動失調、脳脊髄液の細胞増加を伴わないタンパク増加がみられる。

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常染色体優性遺伝性の角化症はロリクリン角皮症と総称される。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タンパクが発現する。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。コロジオンベビーとしての出生、全身性の軽い魚鱗癬、紅斑性角化性局面を伴うことがある。

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。ある種のコネキシンの異常が角化異常症を起こす。コネキシン31をコードする*GJB3*遺伝子、もしくはコネキシン30.3をコードする*GJB4*の変異によって、変動性紅斑角皮症が生じる。*GJB3*変異による場合は常染色体優性もしくは劣性遺伝性の、*GJB4*変異による場合は常染色体優性遺伝の家系が報告されている。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をコードする遺伝子*GJB2*のさまざまな変異は難聴の原因として知られているが、いくつかのミスセンス変異では、常染色体優性遺伝性疾患である難聴を伴う掌蹠角化症(Vohwinkel症候群を含む)が起きる。Vohwinkel症候群では、四肢関節伸側のヒトデ状あるいは線状の過角化、手指と足趾の絞扼輪の形成、境界明瞭なびまん性の掌蹠角化症、難聴がみられる。

同じく*GJB2*のミスセンス変異によって常染色体優性遺伝性疾患 keratitis ichthyosis deafness (KID)症候群(Rheydt型豪猪皮状魚鱗癬、豪猪様魚鱗癬難聴症候群(hystrix-like ichthyosis deaf-

ness syndrome)と呼ばれるものを含む)が起きることもある。KID症候群は稀にコネキシン30の遺伝子*GJB6*の変異による例もある¹⁸⁾。KID症候群では血管増殖性角膜炎、潮紅および鱗屑を伴う全身性の過角化、掌蹠の敷石状角化、脱毛、爪甲ジストロフィー、易感染性、感音性難聴をきたす。

*GJB6*のミスセンス変異では爪甲厚硬症に似た爪甲ジストロフィー、あるいはこれに乏毛症を伴うもの、もしくはClouston症候群(autosomal dominant hidrotic ectodermal dysplasia)が生じる。Clouston症候群は常染色体優性遺伝性で、10歳ごろから進行性のびまん性掌蹠角化症、乏毛症、爪甲ジストロフィーがみられる。本症の典型例ではKID症候群と異なって角膜炎や難聴はないが、全く同じ*GJB6*のミスセンス変異(V37E)による症例ではあっても軽度の難聴や角膜炎を伴っていた場合は、KID症候群として報告されており¹⁸⁾、Clouston症候群とKID症候群は症状がオーバーラップする一連の疾患である可能性もある。

コネキシン26の完全欠損では難聴となるが、角化症は起きない。コネキシンのミスセンス変異による角化症の発症機序としては、ギャップジャンクションの異常によって、アポトーシスの増加、カルシウム調節の障害、細胞内情報伝達の異常などが生じるためと推定されている¹⁹⁾。

デスモゾーム構成要素の異常による角化症

デスモゾームは角化細胞どうし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ゾームの細胞外部分と結合し、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、細胞膜を貫通するタンパク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ブランクを構成してケラチンと膜貫通タンパク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した角質肥

厚がみられる。デスマグレイン1やデスマプラキンの遺伝子異常が見つかった。デスマプラキンの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髪、左心室の心筋症を合併する(Carvajal症候群)。デスマ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、ウール様の頭髪をきたすが、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症候群)。プラコグロビン遺伝子変異ではNaxos病となる。本症では不整脈を伴う右心室の心筋症、掌蹠角化、ウール様の頭髪がみられる。Skin fragility症候群はプラコフィリン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、手掌足底の有病性の過角化病変、頭髪、爪の異常、発汗異常などを示す。機械的刺激によってびらんが生じることから最近の表皮水疱症の分類においてはその単純型に含められている²⁰⁾。

タイトジャンクション構成要素の異常による角化症

タイトジャンクションの構成分子であるclaudin 1の遺伝子*CLDN1*の変異による常染色体劣性疾患としてNISCH(neonatal ichthyosis-sclerosing cholangitis, もしくはichthyosis, hypotrichosis and sclerosing cholangitis; IHSC)症候群が生じる²¹⁾²²⁾。軽度の魚鱗癬、黄疸、肝腫大、乏毛がみられる。*CLDN1*のノックアウトマウスではバリア機能の低下がみられ、生後1日以内に死亡する。

タンパク分解酵素とその阻害分子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LEKTI(lympho-epithelial Kazal-type inhibitorの略)をコードする遺伝子*SPINK5*(serine

protease inhibitor, Kazal-type)の変異によってインヒビター活性が低下すると、常染色体劣性遺伝性疾患Netherton症候群が生じる。本症は曲折線状魚鱗癬などの魚鱗癬様病変、嵌入式裂毛、アトピー素因を三主徴とする。LEKTI活性の低下により、カリクレインを中心とした角層剝離に働くセリンプロテアーゼの異常な活性化が起こり、角質細胞の脱落が亢進し、バリア機能が損なわれる。

システインプロテアーゼの一種、カテプシンC(ジペプチジルアミノペプチダーゼI)の遺伝子の機能欠損変異によって常染色体劣性遺伝性疾患Papillon-Lefèvre症候群(近縁のHaim-Munk症候群を含む)が生じる。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きたす。カテプシンCは多核白血球由来のセリンプロテアーゼを活性化する作用があり、本症患者では後者の活性低下によって自然免疫をつかさどる抗菌ペプチドの産生が損なわれ歯周炎が生じるとされている²³⁾。

膜貫通型のセリンプロテアーゼの一つであるマトリプターゼの遺伝子*ST14*の変異により、常染色体劣性遺伝性の乏毛症を伴う魚鱗癬ichthyosis hypotrichosis症候群が生じる。葉状の魚鱗癬、乏毛症、睫毛・眉毛の欠損を生じる。マトリプターゼはHGF, urokinase plasminogen activator, protease activated receptor 2, matrix metalloprotease 3など多くのタンパクや酵素を活性化する²⁴⁾。患者表皮ではプロフィラグリンの分解が低下しているとされるが、その詳しい機序は知られていない。

アセチルコリン受容体リガンドによる角化症

SLURP-1はLy-6/uPARスーパーファミリーに属するタンパクで、表皮のアセチルコリン受容体に結合する分泌タンパクで、表皮においては主に顆粒層で発現し、アポトーシスの増加、角化関連タンパクの発現を増強する²⁵⁾。この遺伝子変異による劣性遺伝疾患がMeleda病である。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、指趾の絞扼をきたす例もある。

細胞内小胞輸送系の異常による角化症

細胞内の小胞輸送に関与する分子 SNARE タンパクの一種、SNAP29 の遺伝子変異により劣性遺伝性疾患である CEDNIK (cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis and palmoplantar keratoderma) 症候群が生じる。小頭症、顔貌異常、精神運動発達遅延、掌蹠角化症、魚鱗癬がみられる。魚鱗癬皮膚部では層板顆粒の形成と分泌の障害がみられ、SNARE タンパクが角化に関与していることが初めて示された。

SNARE タンパクに関与する細胞内小胞輸送を調節する因子である VPS33B の遺伝子変異によって常染色体劣性遺伝性疾患 ARC (arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis) 症候群が起きる。関節拘縮、腎尿細管機能異常、胆汁鬱滞性黄疸、魚鱗癬をきたす。患者魚鱗癬皮膚部の角質内に細胞外に分泌されずに残った層板顆粒がみられたため、VPS33B が層板顆粒の輸送、分泌に関与していることが示唆された。

細胞内小胞輸送に関与する AP-1 コМПレックスのサブユニットである $\sigma 1A$ をコードする遺伝子 *AP1S1* の変異により、かつて変動性紅斑角皮症 III 型と呼ばれていた、常染色体劣性遺伝性疾患、MEDNIK (mental retardation, enteropathy, deafness, neuropathy, ichthyosis and keratoderma) 症候群が生じる²⁶⁾。紅斑角皮症様の病変、難聴、末梢神経障害、精神運動発達遅滞、下痢などがみられる。本症の発見により *AP1S1* が皮膚と神経系の発生や分化に重要な働きをしていることが示された。

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。掌蹠に小水疱、紅暈を伴う線状の有痛性の角化性丘疹・局面を生じる。角膜潰瘍、精神遅滞を伴う。

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 *MTT51* の変異により母系遺伝する掌蹠角化症で、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。

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、コードされるタンパクの機能も徐々に解明されてきている。これらの発見はモデル動物の作製も可能とし、疾患特異的な治療法の開発や、角化機構の解明にもつながっていくであろう。

文 献

- 1) Oji V, Traupe H : Ichthyoses : differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol*, **16** : 349-359, 2006.
- 2) Krug M, Oji V, Traupe H et al : Ichthyoses—Part 1 : Differential diagnosis of vulgar ichthyoses and therapeutic options. *J Dtsch Dermatol Ges*, **7** : 511-519, 2009.
- 3) Krug M, Oji V, Traupe H et al : Ichthyoses—Part 2 : Congenital ichthyoses. *J Dtsch Dermatol Ges*, **7** : 577-588, 2009.
- 4) Kimyai-Asadi A, Kotcher LB, Jih MH : The molecular basis of hereditary palmoplantar keratodermas. *J Am Acad Dermatol*, **47** : 327-343, 2002.
- 5) Braun-Falco M : Hereditary Palmoplantar Keratodermas. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009. (Epub ahead of print)
- 6) Muller FB, Huber M, Kinaciyan T et al : A human keratin 10 knockout causes recessive epidermolytic hyperkeratosis. *Hum Mol Genet*, **15** : 1133-1141, 2006.
- 7) Terron-Kwiatkowski A, van Steensel MA, van Geel M et al : Mutation S233L in the 1B domain of keratin 1 causes epidermolytic palmoplantar

- keratoderma with "tonotubular" keratin. *J Invest Dermatol*, **126** : 607-613, 2006.
- 8) Lugassy J, McGrath JA, Itin P et al : KRT14 haploinsufficiency results in increased susceptibility of keratinocytes to TNF- α -induced apoptosis and causes Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome. *J Invest Dermatol*, **128** : 1517-1524, 2008.
 - 9) Aufenvenne K, Oji V, Walker T et al : Transglutaminase-1 and bathing suit ichthyosis : molecular analysis of gene/environment interactions. *J Invest Dermatol*, **129** : 2068-2071, 2009.
 - 10) Raghunath M, Hennies HC, Ahvazi B et al : Self-healing collodion baby : a dynamic phenotype explained by a particular transglutaminase-1 mutation. *J Invest Dermatol*, **120** : 224-228, 2003.
 - 11) Mazereeuw-Hautier J, Aufenvenne K, Deraison C et al : Acral self-healing collodion baby : report of a new clinical phenotype caused by a novel TGM1 mutation. *Br J Dermatol*, **161** : 456-463, 2009.
 - 12) Elias PM, Crumrine D, Rassner U et al : Basis for abnormal desquamation and permeability barrier dysfunction in RXLI. *J Invest Dermatol*, **122** : 314-319, 2004.
 - 13) Brash AR, Yu Z, Boeglin WE et al : The hepxilin connection in the epidermis. *Febs J*, **274** : 3494-3502, 2007.
 - 14) Eckl KM, de Juanes S, Kurtenbach J et al : Molecular analysis of 250 patients with autosomal recessive congenital ichthyosis : evidence for mutation hotspots in ALOXE3 and allelic heterogeneity in ALOX12B. *J Invest Dermatol*, **129** : 1421-1428, 2009.
 - 15) Harting M, Brunetti-Pierri N, Chan CS et al : Self-healing collodion membrane and mild nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma due to 2 novel mutations in the ALOX12B gene. *Arch Dermatol*, **144** : 351-356, 2008.
 - 16) de Juanes S, Epp N, Latzko S et al : Development of an ichthyosiform phenotype in Alox12b-deficient mouse skin transplants. *J Invest Dermatol*, **129** : 1429-1436, 2009.
 - 17) Lefevre C, Bouadjar B, Ferrand V et al : Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3. *Hum Mol Genet*, **15** : 767-776, 2006.
 - 18) Jan AY, Amin S, Ratajczak P et al : Genetic Heterogeneity of KID Syndrome : Identification of a Cx30 Gene (GJB6) Mutation in a Patient with KID Syndrome and Congenital Atrichia. *J Invest Dermatol*, **122** : 1108-1113, 2004.
 - 19) Lee JR, Derosa AM, White TW : Connexin mutations causing skin disease and deafness increase hemichannel activity and cell death when expressed in *Xenopus* oocytes. *J Invest Dermatol*, **129** : 870-878, 2009.
 - 20) Fine JD, Eady RA, Bauer EA et al : The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB) : Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*, **58** : 931-950, 2008.
 - 21) Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P et al : Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis : a tight junction disease. *Gastroenterology*, **127** : 1386-1390, 2004.
 - 22) Feldmeyer L, Huber M, Fellmann F et al : Confirmation of the origin of NISCH syndrome. *Hum Mutat*, **27** : 408-410, 2006.
 - 23) de Haar SF, Hiemstra PS, van Steenbergen MT et al : Role of polymorphonuclear leukocyte-derived serine proteinases in defense against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun*, **74** : 5284-5291, 2006.
 - 24) Carney TJ, von der Hardt S, Sonntag C et al : Inactivation of serine protease Matriptase1a by its inhibitor Hail is required for epithelial integrity of the zebrafish epidermis. *Development*, **134** : 3461-3471, 2007.
 - 25) Arredondo J, Chernyavsky AI, Webber RJ et al : Biological effects of SLURP-1 on human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, **125** : 1236-1241, 2005.
 - 26) Montpetit A, Cote S, Brustein E et al : Disruption of AP1S1, causing a novel neurocutaneous syndrome, perturbs development of the skin and spinal cord. *PLoS Genet*, **4** : e1000296, 2008.