

# AMCoR

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

日本皮膚科学会雑誌 (2012.12) 122巻13号:3412～3414.

臨床に役立つ基礎皮膚科学  
角化症を理解するための基礎皮膚科学

山本明美

角化症を理解するための基礎皮膚科学

山本明美

旭川医科大学医学部皮膚科学

著者連絡先：(〒078-8510) 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学医学部

電話0166-68-2523

ファックス0166-68-2529

皮膚科学講座 山本明美

## はじめに

角化症の原因になっている分子は多数あるが、これらのすべてにおいて分子の機能や病態形成機構が解明されているわけではない。本稿では因果関係が比較的良く分かっているケラチン、トランスグルタミナーゼ、ロリクリン、コネキシン、デスモソーム構成分子、タンパク分解酵素インヒビターについて角化症との関わりを解説する(表1)。

## 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する。これがさらに集合して中間径線維となり、核の周囲と細胞膜上の(ヘミ)デスモソームをつなぐネットワークを形成する。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。創傷治癒過程のような表皮の増殖亢進状態ではK17が基底層で、K6とK16が有棘層から発現する。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表皮融解性魚鱗癬(旧名:水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症)が生じる<sup>1)</sup>。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。組織学的にepidermolytic hyperkeratosisを示す。本症の多くは変異ケラチンのもつdominant negative効果により細胞骨格が破綻する優性遺伝性であるが、稀に劣性遺伝するK10欠損変異の家系も報告されている。

Curth-Macklin型魚鱗癬はきわめてまれ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<sup>1,2)</sup>。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おおわれるが、軽症では四肢、掌蹠に限局性のこともある。本症では遺伝子変異によりK1のV2テールドメインが途中から異常なアミノ酸配列に置き換わり、ケラチン線維の細胞内分布がそこなわれる。

K2の変異では浅在性表皮融解性魚鱗癬(旧名:Siemens型水疱性魚鱗癬)となる<sup>1)</sup>。軽微な外傷で水疱が主に手足、四肢に生じ、表皮の浅層が剥離する。紅皮症はなく、角質増殖

も四肢の一部などに限局する。

先天性網状魚鱗癬様紅皮症はまれな疾患で、乳児期には葉状魚鱗癬としてはじまり、その後正常皮膚が島状に多数出現して紙吹雪状を呈する。電顕的には表皮上層の角化細胞内に微細な線維の特徴的な殻状構造がみられる。患者には本来 K10 遺伝子の heterozygous なフレームシフト変異があるが、体細胞の分裂時の遺伝子組み換えによって、正常な K10 遺伝子を homo にもつ細胞の集団が現れ島状に拡大していく<sup>3)</sup>。

K9 変異では Vörner 型掌蹠角化症がおきる。掌蹠にび漫性の過角化、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。その他、K1 や K16 の変異による掌蹠角化症も報告されている。

K6a、K16 の変異では先天性爪肥厚症の 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、時に水疱と毛孔角化症を伴う。K17、K6b の変異では Jackson-Lawler 型先天性爪肥厚症となる。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。

#### トランスグルタミナーゼの異常による角化症

辺縁帯は角化細胞の最終分化に際して細胞膜を置換するように形成される、厚さ 15-20 nm 程の極めて強靱な構造物で、バリア機能をなす。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ボルクリン、ロリクリンなどの前駆体蛋白が、細胞外では層板顆粒由来の細胞外脂質  $\omega$ -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。そのうち TGase 1 の遺伝子異常により、葉状魚鱗癬が生じる<sup>1)</sup>。しばしばコロジオンベビーとして出生し、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。TGase 1 欠損による魚鱗癬患者での角質肥厚はバリア異常を代償するために生じると考えられている。低温下では酵素活性をもつ特殊な TGase 1 変異では皮疹が頭部、体幹など温度の高い部位に限局してみられ、bathing suit ichthyosis と呼ばれている。

#### 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<sup>1)</sup>。本症ではロリクリン遺伝子に 1 塩基の挿入変異があり、C 末端に誤ったアミノ酸配列をもつ蛋白が発現する。この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<sup>4)</sup>。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。加えて全身性の軽い魚鱗癬、紅斑性角化性局面、全身の潮紅と魚鱗癬を伴う例が報告されている。

#### 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。4種のコネキシンが常染色体優性遺伝性の角化症の原因遺伝子として同定されている<sup>5)</sup>。変動性紅斑角皮症はコネキシン31および30.3の遺伝子変異による。全身性に2つの特徴的皮疹、すなわち時間とともに変化する様々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。難聴を伴う掌蹠角化症（Vohwinkel症候群を含む）はコネキシン26の変異による。KID（keratitis, ichthyosis, deafness）症候群はコネキシン26ないしは30の変異による。コネキシン30の変異ではClouston症候群（hidrotic ectodermal dysplasia）が生じる。本症では10歳頃から進行性のび慢性掌蹠角化症が生じ、頭髪や体毛が疎らで、爪甲のジストロフィーがみられる。

### デスモソーム構成分子の異常による角化症

デスモソーム構成成分のうち角化症の原因として知られているものは、細胞膜を貫通する蛋白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プラークを構成するデスモプラキン、プラコグロビン、プラコフィリン、さらに角層のデスモソームの細胞外成分であるコルネオデスモシンである<sup>6)</sup>。

線状掌蹠角化症は希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する角質肥厚がみられる。タイプI、タイプIIでそれぞれ、デスモグレイン1、デスモプラキンの遺伝子変異がみついている。デスモプラキン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）。デスモプラキンの特殊な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、限局性ないしび慢性の掌蹠角化症、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い（skin fragility/woolly hair症候群）。プラコグロビン遺伝子変異では不整脈をともなう右心室の心筋症、掌蹠角化、ウール様の頭髪がみられる

（Naxos病）。Ectodermal dysplasia-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、表皮の脆弱性、手掌足底の有痛性の過角化病変、頭髪・爪の異常、発汗異常などを示す。

炎症型peeling skin症候群は希な常染色体劣性遺伝性疾患で、痒みをともない、葉状の鱗屑と紅斑、浅いびらんを全身に生じ、高IgE血症を伴う。原因はコルネオデスモシン遺伝子の欠損変異である。患者皮膚ではコルネオデスモシンが分泌されるべき顆粒層上層において、デスモソームがコルネオデスモソームへ変化できないために物理的に脆弱となり、細胞間の裂隙形成がみられる。このため角層剥離が亢進し外来抗原への過剰な暴露をまねき皮膚炎を生じると考えられる<sup>7)</sup>。

### タンパク分解酵素のインヒビター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LEKT I（lympho-epithelial Kazal-type inhibitor）の遺伝子SPINK5（serine protease inhibitor, Kazal-type 5）の劣性遺伝性変

異によって Netherton 症候群が生じる<sup>1, 7)</sup>。本症は曲折線状魚鱗癬などの魚鱗癬様病変、嵌入性裂毛などの頭髪の異常、アトピー素因を三主徴とする。LEKT1 の異常により角層の剥離に関与するタンパク分解酵素の活性が異常に高まり、バリア破壊をきたす。

#### 文献

- 1) Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009, *J Am Acad Dermatol*, **63**:607-641, 2010.
- 2) Kubo Y, Urano Y, Matsuda R, et al. Ichthyosis hystrix, Curth-Macklin type: a new sporadic case with a novel mutation of keratin 1, *Arch Dermatol*, **147**:999-1001, 2011.
- 3) Choate KA, Lu Y, Zhou J, et al. Mitotic recombination in patients with ichthyosis causes reversion of dominant mutations in KRT10, *Science*, **330**:94-97, 2010.
- 4) Ishida-Yamamoto A. Loricrin keratoderma: a novel disease entity characterized by nuclear accumulation of mutant loricrin, *J Dermatol Sci*, **31**:3-8, 2003.
- 5) Pfenniger A, Wohlwend A, Kwak BR. Mutations in connexin genes and disease, *Eur J Clin Invest*, **41**:103-116, 2011.
- 6) Petrof G, Mellerio JE, McGrath JA. Desmosomal genodermatoses, *Br J Dermatol*, **166**:36-45, 2011.
- 7) 山本明美、井川哲子、岸部麻里. 皮膚疾患の病態 コルネオデスモソームが異常になる疾患 Netherton 症候群と炎症型 peeling skin 症候群, *臨床皮膚科*, **66**:59-62, 2012

表1 角化症の原因と遺伝形式

疾患	遺伝形式	変異している分子
<b>ケラチン</b>		
表皮融解性魚鱗癬	常染色体優性 常染色体劣性	K1, K10 K10
Curth-Macklin 型魚鱗癬	常染色体優性	K1
浅在性表皮融解性魚鱗癬	常染色体優性	K2
先天性網状魚鱗癬様紅皮症	孤発	K10
掌蹠角化症	常染色体優性	K1, K9, K16
先天性爪肥厚症	常染色体優性	K6a, K6b, K16, K17
<b>トランスグルタミナーゼ</b>		
葉状魚鱗癬	常染色体劣性	トランスグルタミナーゼ 1
<b>ロリクリン</b>		
ロリクリン角皮症	常染色体優性	ロリクリン
<b>コネキシン</b>		
変動性紅斑角皮症	常染色体優性	コネキシン 31 コネキシン 30.3
難聴を伴う掌蹠角化症 Vohwinkel 症候群	常染色体優性	コネキシン 26
KID 症候群	常染色体優性	コネキシン 26 コネキシン 30
Clouston 症候群	常染色体優性	コネキシン 30
<b>デスモソーム構成分子</b>		
Ectodermal dysplasia-skin fragility 症候群	常染色体劣性	プラコフィリン 1
線状掌蹠角化症 タイプ I	常染色体優性	デスモグレイン 1
Carvajal 症候群	常染色体劣性	デスモプラキン
Skin fragility/woolly hair 症候群	常染色体劣性	
線状掌蹠角化症 タイプ II	常染色体優性	
Naxos 病	常染色体劣性	プラコグロビン
炎症型 peeling skin 症候群	常染色体劣性	コルネオデスモシン
<b>タンパク分解酵素インヒビター</b>		
Netherton 症候群	常染色体劣性	LEKT1