

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2015年4月16日放送

「第78回日本皮膚科学会東部支部学術大会③

シンポジウム1-1 Netherton 症候群とその類症」

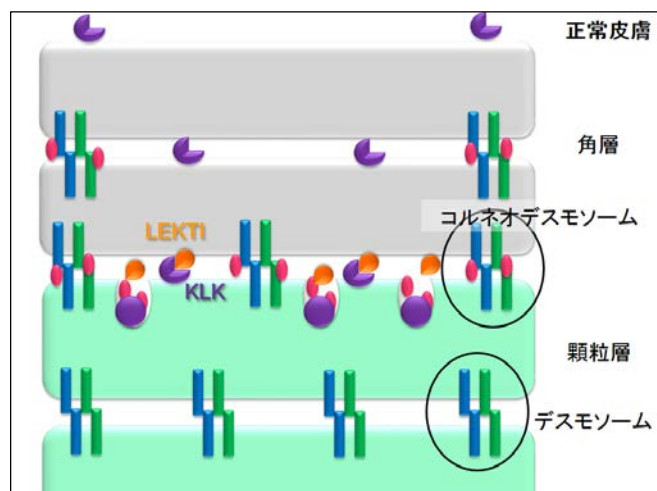
旭川医科大学 皮膚科  
教授 山本 明美

## はじめに

Netherton 症候群は魚鱗癬、竹節状の毛幹に代表される毛の異常とアトピー症状を3主徴とする遺伝性疾患ですが、本症と臨床的に共通点が多い、比較的最近、注目されるようになった疾患に *severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting* の頭文字をとった SAM 症候群と *inflammatory peeling skin disease (IPSD)* があります。3疾患とも常染色体劣性遺伝性であり、生涯続く表皮の剥奪と紅斑、そう痒、表皮の過形成、高 IgE 血症、病理組織学的に細胞間接着の障害がみられます。本日はこの3つの疾患の特徴、共通点と相違点について解説します。

## Netherton 症候群

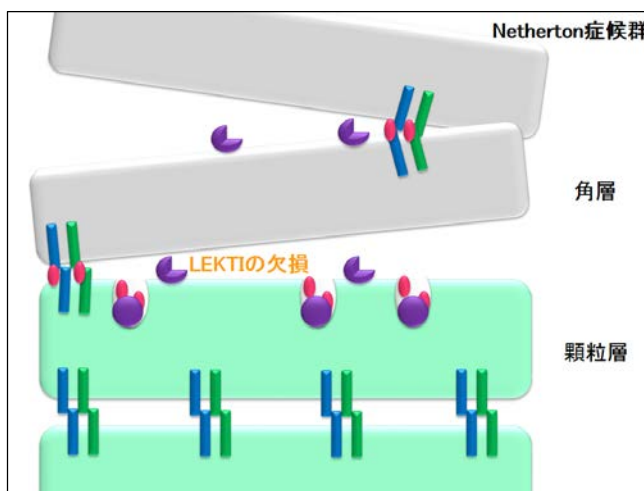
まず Netherton 症候群は角層細胞の剥離に関わる酵素 KLK のインヒビターである LEKTI の遺伝子異常によって生じます。本症の3主徴は先に述べたとおりです。本症で欠損ないし減少している LEKTI は本来、表皮の顆粒層で発現し、層板顆粒によって細胞外に分泌される分子です。



その後 LEKTI は数個のドメインに切断され、表皮の KLK 5, 6, 7, 13, 14 を抑制します。本症では LEKTI 由来ペプチドが欠損しているために KLK 活性が異常亢進し、角層のデスマソームであるコルネオデスマソームの分解、ひいては角層剥離が早まります。

LEKTI 遺伝子を欠損させた Netherton 症候群モデルマウスにおいてマトリプターゼが表皮の KLK

の活性化の過程を開始することで発症に関与していることが示されています。興味深いことに LEKTI 遺伝子と同時にマトリプターゼ遺伝子を欠損させると Netherton 症候群の発症を防ぐことができます。また LEKTI 遺伝子の多型はアトピー性皮膚炎と相関していることが複数の民族で報告されています。

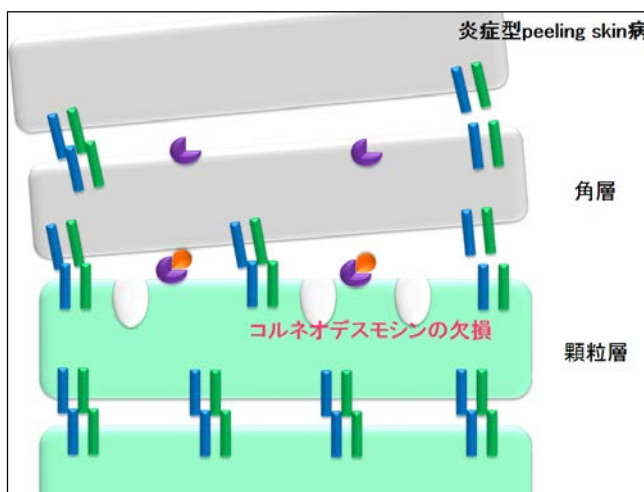


## IPSD

次の疾患 IPSD は遺伝子異常によって角層細胞同士を結合する分子コルネオデスマシンが欠損することによって発症する疾患で、顆粒層上層から角層にかけてデスマソーム結合の異常が観察されます。コルネオデスマシンは52-56 kDaの糖タンパクで主に表皮顆粒細胞と毛包の内毛根鞘で発現します。コルネオデスマシンは層板顆粒の中に蓄積され、

顆粒層上層から分泌されます。細胞外にでたコルネオデスマシン分子はデスマソームの細胞外部分に結合し、コルネオデスマソームの構成要素となり、この細胞間接着力を高めると考えられています。

コルネオデスマシンが表皮の細胞接着に重要であることは最初ノックアウトマウスで示されました。このマウスのコルネオデスマソームは構造的に異常で、角層は顆粒層からはがれやすく、生後まもなく死亡します。次いでヒトでコルネオデスマシンの欠損が IPSD の原因であることが明らかになりました。PSD にはいくつかの病型がありますが、表皮の外層が剥奪しやすいのが臨床的特徴です。IPSD では紅斑、そう痒、高 IgE 血症などを伴います。



## IPSD の 1 例

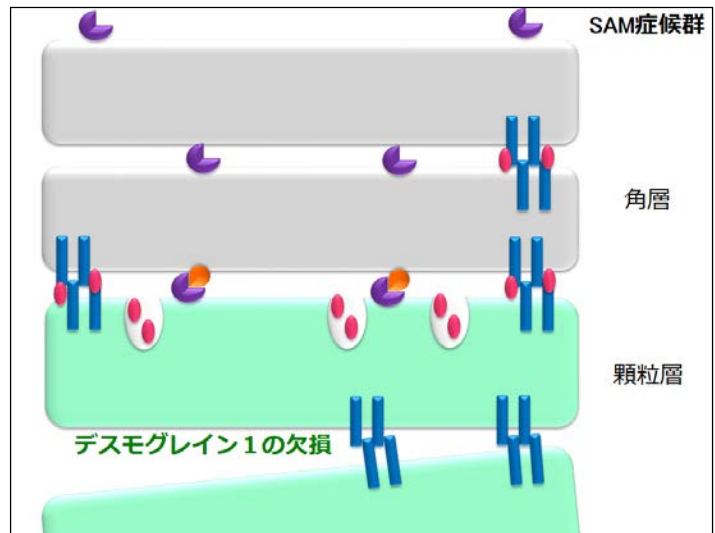
ここで我々が経験した本症の 1 例を紹介します。患者は現在 14 歳の男児で、生後 6 ヶ月頃から全身の瘙痒と発赤を認め近医で加療中でしたが、臨床像から魚鱗癬などの先天性疾患を疑われ精査加療目的に 3 歳時に当科に紹介されました。家族歴では同胞はなく、家系内に血族結婚はありませんが、両親の出生地は北海道内の近隣の町です。現症では、顔面と体幹四肢、掌蹠において容易に角層が剥脱し、剥脱したあとはびらんと紅斑を示していました。年齢があがるにつれて若干症状は軽快してきています。現在まで毛髪の異常は認めません。生検皮膚の病理組織学的所見では、角層はコンパクトに肥厚し、表皮は規則的に肥厚し顆粒層の肥厚もともない、顆粒層と角層の境目付近で裂隙形成がみられました。電子顕微鏡所見では裂隙形成は顆粒層の上から 1 層目と 2 層目の間で見られました。毛髪の異常はありませんでしたが当初 Netherton 症候群を念頭に遺伝子検索を行いました。LEKTI の遺伝子変異は認められませんでした。経過中、血清 IgE (10852 IU/ml) と著明な上昇を認め、特異的 IgE もハウスダストを含む多種で陽性になり、TARC も 2823 pg/ml と高値となりました。なお、自験例では成長ホルモン分泌障害による低身長があり成長ホルモン補充療法で改善中です。また軽度の精神発達遅延もあり特殊学級に通学しています。

さて、自験例の遺伝子診断では、血液から抽出したゲノム DNA を用いた PCR でコルネオデスモシンのバンドが消失しており、遺伝子欠損が疑われました。短蛍光フラグメント定量的 PCR 法では両親のコルネオデスモシン遺伝子が exon1, 2 とともに 50% しか増幅されず、患児ではまったく増幅されなかったことから、両親ともにヘテロ接合性にコルネオデスモシン遺伝子が欠損しており、患児で完全欠損に至り IPSD を発症したことが分かりました。さらに array CGH 法で 6 番染色体短腕内に大きな欠損を認め、複数の遺伝子がホモ接合性に欠損していることが分かりました。これは本邦から報告された患者 3 家系に共通していました。これまで欧州などから報告されている家系は全てコルネオデスモシン遺伝子の単独変異であり、本症の日本人患者でみられた前後の複数の遺伝子を含む完全欠損は日本特有の創始者効果による可能性が考えられます。

なお、正常より短いコルネオデスモシンが産生される遺伝子変異では優性遺伝性の乏毛症が生じます。患者は若年成人の時期に完全脱毛となりますが、表皮の異常は報告されていません。コルネオデスモシンをほぼ完全に欠損している IPSD では毛の異常は明らかではないので、乏毛症の方では短縮したコルネオデスモシン分子が蓄積して毛の成長を障害すると考えられています。

## SAM 症候群

最後の疾患 SAM 症候群はデスモグレイン 1 遺伝子のホモ接合性変異による疾患で、有棘層上層から顆粒層にかけて棘融解がみられます。デスモグレイン 1 はデスモソームカドヘリンの 1 つで、表皮の有棘層から顆粒層にかけて強く発現します。また毛包においても発現しています。デスモグレイン 1 遺伝子の異常による疾患としてはまず、ヘテロ接合変異によって I 型の線状掌蹠角化症が



生じることが知られていました。本症は掌蹠に帯状の過角化が生じる常染色体優性遺伝性疾患です。2013 年になって、デスモグレイン 1 のホモ接合変異によって SAM 症候群と呼ばれる、先天性の紅皮症、皮膚のびらんと鱗屑、掌蹠の過重部の角化症、乏毛症、高 IgE 血症、重篤な食物アレルギー、反復する感染症、発育障害をきたすことが明らかとなりました。患者表皮では棘融解がみられ、電子顕微鏡では有棘層上層から顆粒層にかけてデスモソームの不均一な分布がみられます。表皮基底層と有棘層下層のデスモソームは正常です。これはデスモグレイン 1 の発現部位が主に表皮上層であることを反映しています。

興味深いことに患者の両親など、この変異の保因者では掌蹠角化症を生じます。これはデスモグレイン 1 の発現が半分残っていると、過重部位のみに表現型が現れることをしめしており、デスモグレイン 1 は特に強い機械的刺激を受けやすい部位に不可欠な分子であることが確認されました。

## おわりに

Netherton 症候群では他の 2 疾患に認められない毛髪異常と辺縁に 2 重の鱗屑のある局面といった臨床的特徴がみられますが、3 疾患は表皮上層の細胞間接着が低下していることによる経皮感作の亢進を特徴とする 1 つの疾患カテゴリーとしてまとめることができます。

## Netherton 症候群とその類症

病名	遺伝形式	欠損蛋白	皮膚外症状	キャリアの症状
NS	AR	LEKTI	毛髪異常	なし
IPSD	AR	CDSN		なし
SAM	AR	DSG1	発育不全 乏毛症	掌蹠角化症

最後にこの3つの疾患の鑑別が簡単にできる方法として、我々が行っている粘着テープで剥離して得た角層検体を用いた方法を紹介します。それは粘着テープに付着した角層細胞にデスモグレイン 1 やコルネオデスモシンの抗体をかけて、蛍光抗体法で染色し、発現を確認する方法です。IPSD の自験例において遺伝子解析の前に非侵襲的にコルネオデスモシンの欠損を確認することができ、Netherton 症候群との鑑別に役立ちました。まだ SAM 症候群で試す機会は得ておりませんが、おそらくデスモグレイン 1 の欠損を検出できると思います。

以上、本日は Netherton 症候群とその類症について解説しました。