

マルホ皮膚科セミナー

2021年11月22日放送

「第37回日本臨床皮膚科医会 ⑤ シンポジウム23-1

汗孔角化症：多彩な病型と診断のコツ」

神戸大学大学院 皮膚科
教授 久保 亮治

汗孔角化症の病型

汗孔角化症 (porokeratosis) は、1893年にイタリアの皮膚科医、Vittorio Mibelli によって初めて記載された皮膚疾患です。皮膚科の日常の診療において、しばしば診察する機会のある疾患です。いくつかの病型が知られていますが、中年以降に、四肢を中心にほぼ全身に皮疹が出現する、表在播種型、日光表在播種型、あるいは播種状表在性光線性汗孔角化症と呼ばれるタイプが、もっとも日常臨床で遭遇する機会が多いです。四肢に多く出現する傾向はありますが、体幹など、特に日光とは関係がないと思われる部位にも出現します。また、小児期からブラシュコ線に沿った分布で、カラダの一部に集中して症状が現れることもあり、これは線状汗孔角化症と呼ばれます。

次に多いとされているのが、ミベリの局面型、あるいはミベリ型や古典型と呼ばれる、幼少期から、鶏卵大程度までの局面が単発、または数個程度、出現するタイプの汗孔角化症です。壮年期から老年期に、単発で出現することもあります。またまれに、ミベリの局面型が、幼少期から広範囲に出現し、ブラシュコ線に沿った線状の配列を示すこともあります。ただ、表在播種型の汗孔角化症と比べると、少なくとも日本では、患者さんの数が少ないように感じています。

その他に、掌蹠に症状が現れる掌蹠型や、殿裂部を中心として臀部に巨大な局面を呈する porokeratosis ptychotropica と呼ばれるタイプなどが、珍しいタイプの汗孔角化症として知られています。

最近になって、日光表在播種型や線状汗孔角化症、そして巨大な局面を作る porokeratosis ptychotropica の原因遺伝子が明らかになってきました。今後、臨床症状と原因遺伝子から病型を再分類していく必要があると考えています。

汗孔角化症の皮疹の特徴と診断

今日はまず、汗孔角化症の皮疹の特徴と診断からお話ししたいと思います。

汗孔角化症の皮疹は円形またはわか、環状になることが特徴です。拡大鏡を用いれば、肉眼でも皮疹の辺縁部にコルノイドラメラを見ることができます。日常臨床での診断のコツとして、皮疹をアルコール綿で軽くぬぐって湿らせた後、皮膚ペンで色を塗り、そのあと再度アルコール綿でやさしく拭き取ると、コルノイドラメラにインクが残るため、皮疹を取り囲むように輪っか状にコルノイドラメラが存在していることが分かりやすくなって、診断の助けとなります。病理学的には、皮疹の辺縁において、コルノイドラメラの形成と苔癬型の炎症反応が観察されます。コルノイドラメラは、日本語では錯角化円柱と言います。でも、これは円柱の断面をみているわけではありません。コルノイドラメラは、皮疹の周りをお城の城壁のようにぐるりと一周、取り囲んでいます。その城壁の断面をみているのです。

さて、汗孔角化症という病名は、孔という意味のラテン語 (porus) に由来しています。この穴は汗の孔のことです。Porus の keratosis を直訳して、汗孔の角化症、というわけです。汗孔角化症を最初に記載した Vittorio Mibelli が、病理でみられるコルノイドラメラが、汗孔と関係していると考えて、この名前をつけました。しかし現在では、1つ1つの皮疹やコルノイドラメラは、汗孔とは直接の関係がないことが分かっています。ではこの皮疹の正体は何なのでしょう？

1970年にReedらは、病理組織の観察から、汗孔角化症の1つ1つの皮疹は異常なケラチノサイトクローンが増殖して作り出しているという説を唱えました。1つの異常な幹細胞に由来する細胞が増殖して、その細胞が徐々に陣地を拡大してコロニーを形成し、その辺縁部でコルノイドラメラが形成されていると考えたのです。しかし、その後50年近くの間、この説は証明されないままになっていました。

2019年にわれわれは、汗孔角化症の1つ1つの皮疹は、汗孔角化症の原因遺伝子がノックアウトされた、変異細胞のコロニーであることを見出しました。原因遺伝子がノックアウトされた細胞が、分裂増殖しながら徐々に陣地を拡げていき、丸いコロニーをつくりだしたものの、それが汗孔角化症の皮疹だったのです。

汗孔角化症の遺伝、原因遺伝子

では次に、汗孔角化症の遺伝と、原因遺伝子の話をしたいと思います。

汗孔角化症は、常染色体優性遺伝性の遺伝疾患です。患者さんにはしばしば家族歴があります。ただし、もっともメジャーなサブタイプである表在播種型の汗孔角化症は、壮年から老年になってから発症することが多いため、家系内に同じ症状を持つ方がいても、患者さんがそれに気付いていないことも多いです。

2013年と15年に、中国の研究グループから、原因遺伝子が報告されました。原因遺伝子の主なものは、メバロン酸経路の酵素をコードする遺伝子で、MVK, PMVK, MVD, FDPS という4つの原因遺伝子が同定されました。メバロン酸経路というのは、アセチルCoA からメバロン酸、ファルネシルピロリン酸に至る代謝経路で、その下流はラノステロールを経由して、コレステロールやステロイド、ビタミンDの産生に至ります。すなわち、メバロン酸経路は、コレステロールの生合成に必要な経路の、一番上流の反応、ということもできます。このメバロン酸経路の4つの連続した反応を司る酵素、MVK, PMVK, MVD, FDPS をコードする遺伝子のどれか1つに、生まれつき病原性の変化を持っている人が、汗孔角化症になる可能性があります。分かりやすく言うと、汗孔角化症になる人というのは、汗孔角化症になる体質を生まれつき持っている、ということができます。

私たちは遺伝子を、父親から1つ、母親から1つ受け継ぎます。すなわち2セット持っています。この2つのうち1つに病原性の変化があると、汗孔角化症になるかもしれないわけです。2つ持っている遺伝子のどちらか片方が子どもに伝わりますから、汗孔角化症になる体質は、50%の確率で子どもに伝わります。東北メガバンクのデータでは、MVD という遺伝子に、汗孔角化症になる生まれつきの変化を持っている人が、およそ400人に1人いました。汗孔角化症の患者さんというのは、私たちが感じているよりも、実はもっと多いのかも知れません。

私たちは、表在播種型の汗孔角化症の皮疹1つ1つで、何が起きているのかを調べました。たとえば、MVD という遺伝子に生まれつきの変異を1つ持っている人を考えます。血液の細胞を調べても、皮膚の細胞を調べても、全ての細胞は、正しく働く野生型のMVD の遺伝子を1つ、遺伝子変異によって酵素活性を失ったMVD の遺伝子を1つ、合計2つのMVD 遺伝子を持っています。2つあるMVD 遺伝子の1つだけが正しく働いているわけですが、1つが正しく働けば十分なので、全身どこにも不具合は生じません。

では、皮疹ではなにが起きているのでしょうか？皮疹の表皮のケラチノサイトのゲノムDNA を調べたところ、MVD 遺伝子が2つとも変異していました。すなわち、皮疹部の表皮では、MVD 遺伝子が2つとも働かなくなってしまっていたのです。このような、2つある遺伝子の片方に生まれつきの傷がある時に、もう片方の遺伝子にも傷がついてしまうことを、セカンドヒットと呼びます。汗孔角化症の皮疹は、セカンドヒットを起こして、2セットある原因遺伝子が両方とも働かなくなってしまった細胞のコロニーだったの

です。セカンドヒットを起こした細胞が分裂して2つになり、4つになりと増えていき、だんだんと陣地を拡げて、丸い陣地を占領していたのです。

セカンドヒットの仕組みを詳しく調べたところ、大きく分けて2つの仕組みがありました。一番多かったのは、染色体の一部が両方とも片親由来の染色体になってしまう、**uniparental disomy** と呼ばれる現象でした。これは、染色体の組換えによって起こると考えられています。生まれつき片方の染色体にだけ変異した遺伝子があるのですが、その変異が反対側の染色体にもコピーされてしまい、2つの染色体ともに変異した遺伝子を持つようになってしまう、そのようなセカンドヒットが起こっていました。もう1つは、紫外線による突然変異でした。生まれつき片方の遺伝子しか働いていない細胞で、正しく働いていたもう片方の遺伝子に突然変異が起こってしまい、2つの遺伝子ともが働かなくなってしまっていたのです。ここで見つかった遺伝子の変化のほとんどが、シトシンがチミンに変化する突然変異でした。これは紫外線によって生じる遺伝子変異のシグナチャーとして有名な変化なのです。汗孔角化症の一部が、日光の露光部位に多い、という理由の1つだと考えられました。

これは小児期から出現して、ブラシュコ線に沿った配列を示す、線状汗孔角化症でも同じでした。皮疹ではセカンドヒットが起こっていました。線状汗孔角化症では、1人の患者さんで、離れた位置にある皮疹を複数調べてみると、それぞれの皮疹は同一のセカンドヒットを持っていました。すなわち、発生過程の胚、エンブリオにおいて、一度だけセカンドヒットが生じ、そのセカンドヒットを起こした1つの細胞が2個になり4個になりと増殖して、ブラシュコ線に沿って配列し、セカンドヒット細胞のコロニーを作ったものが、線状汗孔角化症だったのです。一方、播種状の汗孔角化症では、1つ1つの皮疹は別々のセカンドヒットを持っていました。すなわち、大人になってから、身体のあちこちで独立してセカンドヒットを生じ、それぞれがコロニーを作ったものが播種状の汗孔角化症だったのです。こうして、汗孔角化症の皮疹が、異常なケラチノサイトクロンのコロニーであるという、1970年に提唱された **Reed** らの説が正しかったことが証明されました。

汗孔角化症の原因遺伝子と、皮疹の出現メカニズムが分かってきたことで、今後、新しい治療ターゲット、新しい治療法が生まれてくることを期待しています。