

ヒト角層細胞の cell envelope の発生とその機能障害を来す病態の解析

秋山 真志

帝京大学医学部附属市原病院皮膚科学教室

、生化学的、分子生物学的解析により、loricrin,small proline-rich proteins(SPRPs),involucrin 等の cornified cell envelope 前駆蛋白が結合して形成されることが明らかになってきた。この前駆蛋白間の結合は表皮に発現している transglutaminases(TGases)によって形成される。これらの cornified cell envelope 構成蛋白それぞれの、ヒト皮膚における発現様式、および、超微形態学的分布には、まだ不明な点が多く、ヒト皮膚における cornified cell envelope の機能の解析、その機能障害を来す病態の解明に際して大きな障害となっている。今回の研究の第一の目的は、ヒト胎生期皮膚の periderm を含む表皮における cornified cell envelope の形成メカニズムを明らかにすることである。さらに cornified cell envelope の形成異常が葉状魚鱗癬、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の発症において、重要な役割を果たしている可能性が考えられる。従って、本研究の第二の目的は、先天性魚鱗癬などの角化異常症の病変部皮膚における cornified cell envelope 構成蛋白の発現および分布様式を解析することにより、involucrin,loricrin,SPRPs 等の cornified cell envelope 構成蛋白がヒト角層細胞の cell envelope の機能維持に果たす役割を解明することである。

【結果および考察】

本研究の結果、主な cornified cell envelope 前駆蛋白である involucrin,SPRPs,および、loricrin は、ヒト皮膚の発生過程において periderm の細胞に存在していることが明らかになった。さらに、胎生期に、TGases1,2,3,lamellar granule-associated protein が、やはり、periderm の細胞に発現していることが示された。これらの免疫蛍光所見と、超微形態学的に periderm の細胞膜に肥厚が認められることを考え合わせると、ヒト胎児の発生過程にある表皮の periderm は、その退縮過程において、成人皮膚の角化細胞が形成するものと類似の cornified cell envelope を形成することが推測される。免疫電顕による検討の結果、主な cornified cell envelope 前駆蛋白である involucrin,SPRPs,および、loricrin は、ヒト皮膚 periderm の肥厚した細胞膜に結合した形で存在していることが確認された。これは、上記仮説、すなわち、periderm が cornified cell envelope を形成するという考え方を支持するものである。

今回の研究結果からは、検索した1例の日本人葉状魚鱗癬患者において、TGase1 遺伝子に変異が認められた。さらに、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症でも、TGase1 遺伝子変異が原因である可能性が示された。また、mutilating palmoplantar keratoderma の症例では cornified cell envelope の形成不全がありながら、既知の cornified cell envelope 関連蛋白遺伝子に変異がある可能性は否定的であった。このことから、今回の mutilating palmoplantar keratoderma の症例については、その病因として、他のまだ明らかにされていない cornified cell envelope 関連蛋白等が想定された。