

爪の形状に対する VII 型コラーゲンの変異がかかわる影響について

松 村 和 子

北海道大学 医学部附属病院

化粧品学の発達に伴い、爪の化粧が、近年、注目されるようになった。しかしながら、爪の形状に関する基礎的研究は、あまりなされていない。VII 型コラーゲンの遺伝子変異によって発症する表皮水疱症、皮膚 VII 型コラーゲンに対する自己抗体を形成によって発症する後天性表皮水疱症のいずれもが、爪が脱落したり、萎縮したりすることに注目し、VII 型コラーゲンが爪の形成に深くかかわっている可能性を予測した。

VII 型コラーゲンは、皮膚に於いては、真皮を結びつけるアンカーリング フィブリルの主要成分である。アンカーリング フィブリルは電子顕微鏡を用いた超微構造解析の結果から、表皮からループ状に真皮側に垂れ下がり、そのループには、真皮のコラーゲン線維束が、ちょうどフック状になった留め金にロープでとめつけるようになって表皮と真皮をつなぎ止めていることが明らかになった。表皮水疱症のなかでも発症頻度が高く、しばしば、重症化する栄養障害性表皮水疱症は、VII 型コラーゲンをコードする COL7A1 遺伝子の変異によって皮膚の脆弱性がおこることが明らかにされている。爪母および爪床の真皮接合部においても VII 型コラーゲンが果たす役割は大きいと考え、少数の症例で詳細な観察を行った。その結果、表皮水疱症のキャリアーのなかに、他の症状が全くないにもかかわらず、小さい爪、変形した爪を持つ症例があることがわかった。今回、我々は、小さい爪をもつ表皮水疱症のキャリアー、および、表皮水疱症の家族歴がないが、爪が小さい患者の VII 型コラーゲンの変異を検索し、VII 型コラーゲンの異常が爪の形状に及ぼす影響を分子生物学的手法を用いて遺伝子レベルで検討を行った。

【結果および考察】

今回の検索で、水疱は出現しないが、爪の変形を来した全ての症例で、COL7A1 の collagenous ドメインのグリシンが他のアミノ酸に変異する一塩基置換を見いだした。このうち、グリシンがアルギニンに変異する一塩基置換が 2 例、グリシンがグルタミン酸に変異する一塩基置換が 2 例検出された。グリシンのアミノ酸置換は、従来優性栄養障害型表皮水疱症を来すと知られている。臨床的に全く水疱をつくらず、爪の変形のみが症状である疾患群が存在する可能性を Shimizu らが、報告しているが、本研究において複数例の同様の症例を確認することができた。これらの変異は、臨床的に見落としてしまうほどわずかな変化であるため、以前は silent mutation として気づかれずにいた可能性がある。水疱を形成しない優性栄養障害型表皮水疱症とみなすか、VII 型コラーゲン collagenous ドメインにグリシン置換が検出される遺伝性の爪変形症とするかは、まだ議論の余地がある。さらに VII 型コラーゲン遺伝子 COL7A1 の変異前体においても同じ collagenous ドメインのグリシン置換であっても、出現する症状が違うことが確認された。今回の 11 家系の検索においても、爪を含めて全く症状を示さないいわゆる silent のグリシン置換変

異が一家系,機械的刺激で水疱を生じ,容易に潰瘍や瘢痕をつくり皮膚の脆弱性を示す古典的優性栄養障害型表皮水疱症といえる例が 2 例あった。これらの症状の差が遺伝子変異の違いによって簡単には,説明することはできないが,他のアミノ酸へ置換されたグリシンが VII 型コラーゲン全体のどこに位置するか,グリシンがどのようなアミノ酸に置換しているかが症状の差を解明する手がかりになる可能性がある。今回検索した例においては,VII 型コラーゲンの N 末端に比較的近いところ,あるいは,collagenous ドメインのなかでヒンジ部分に比較的近いところで置換をおこなっている症例では,症状を呈しやすく,C 末端に比較的近い部分での変異では silent 変異である傾向が認められた。一方,どのようなアミノ酸に置換することで症状が変わるかを検討したところ,今回の検索においては,爪甲異常や,優性栄養障害型表皮水疱症の症状を呈する症例で,グリシンがアルギニンあるいは,グルタミン酸に変化しているのに対して,症状を示さない silent mutation は,グリシンがセリンあるいはシステインに変化していた。しかし,これまでに,グリシンがアルギニンやグルタミン酸以外に変異している優性栄養障害性表皮水疱症が報告されているため,単にアミノ酸の差だけで症状の違いを説明することは難しい。

水疱の生成のみならず,爪甲の形状にまで詳細に検討したうえで silent 変異と結論づけている G1812R というグリシンがアルギニンに変異した報告は,今回検討した爪の変形のみ生じた 4 家系のうち 1 家系 G1815R と極めて近いグリシン置換である。3 つのアミノ酸ごとに生じるグリシンが 1 つ分だけずれただけで,臨床症状が違うという事実は,少なくとも置換されたグリシンが VII 型コラーゲン全体のどこに位置するかということが重要であることを示唆する。

表皮水疱症患者が血族にいない爪変形症の家系の VII 型コラーゲンの検索では原因となるような VII 型コラーゲンの遺伝子変異は見いだせなかった。