

XVII型コラーゲン異常に起因する表皮真皮結合破綻の分子機構

澤村大輔

北海道大学大学院 医学研究科皮膚科学分野

【背景と目的】

XVII型コラーゲン(COL17), 180kDa 類天疱瘡抗原は皮膚、粘膜などの上皮組織に発現される蛋白である。COL17は始めに類天疱瘡の標的自己抗原として同定され、本蛋白の遺伝子の変異により接合部型表皮水疱症が生ずることが明らかにされている。これらのことより、COL17は皮膚の基底膜の安定に重要な蛋白であると考えられている。

接合部型表皮水疱症は基底膜のラミナルシに水疱が形成される遺伝子皮膚疾患群である。その中で、generalized atrophic benign epidermolysis bullosa (GABEB)は比較的水疱形成が中等度で、歯エナメル質の形成不全や脱毛を合併する稀な病型である。近年、COL17が本症の原因遺伝子のひとつとなることが明らかにされた。また、多くの変異は、ミスセンス、挿入、欠失変異となることが見出された。しかしながら、その変異からいかに基底膜の崩壊がおこり、その結果エナメル質の形成不全や脱毛などのGABEBに特異な臨床症状が生ずる詳細な機序は不明である。

今回我々は、GABEBの臨床症状をもつ2家系を経験したので、それらの患者におけるCOL17の発現ならびに変異を検索した。さらに、水疱の形成を合併していないエナメル質の形成不全疾患amelogenesis imperfecta (AI)が歯科領域に報告されているので、それらの患者のCOL17遺伝子の変異を検討したので報告する。

【結果と考察】

患者1と2の水疱部の電顕所見では、水疱はラミナルシダに存在していた。このことから患者は接合部型表皮水疱症に分類された。COL17を用いた免疫染色において、患者1の皮膚では蛍光は観察されなかった。一方、患者2では淡く基底膜に一致して線状あるいは顆粒状の蛍光が認められた。これらの所見は、患者1ではCOL17が完全欠損していること、患者2では部分欠損していることを示すものであった。

COL17遺伝子の検索の結果、患者1ではエクソン15の1285番目のアデニンの欠失とエクソン53の4264番目のシトシンからチミンへの変化が検出された。1285delAは26塩基下流に早期終止コドンを起こし、4264 C to Tは1387番目のコドンCAG (Gln)を早期終止コドンに変えるQ1387X変異であった。1285delAは父由来、Q1387Xは母由来であった。患者2では、エクソン53の4335番目のシトシンが欠失する変異が両方のアレルに検出された。この4335delC変異は、35

塩基下流に早期終止コドンを派生させた。

4人のAI患者について、そのCOL17遺伝子を調べたが、ポリモルフィズム以外に病気を起こしうる変異は検出できなかった。

これまでに約50のCOL17の変異が見つかってきているが、今回の変異は新規のものであった。それらの変異のほとんどは、早期終止コドンを生ずるノンセンス、挿入、欠失変異であり、コラーゲン蛋白の発現はほとんど検出されなかった。これは早期終止コドンによるmRNAのdecayがおこるためと解釈されている。この観点から、変異がどの位置にあってもmRNAが消失ため、変異の位置はあまり症状に影響しないことを意味するものであった。

しかしながら、本研究では明らかに患者1に比較して患者の2の臨床症状が軽かった。さらに蛍光抗体直接法で、患者1ではCOL17の完全欠損であったが、患者2では軽微ではあるがCOL17の発現が認められた。興味あることに、患者2の変異は、過去のホモ接合変異の中では、もっともC末端に位置していた。過去の報告ではホモ接合変異は非コラーゲン領域にある場合とコラーゲン領域にある場合では、臨床症状に相違があることが推測されている。本研究でも、ホモ接合体に限れば、よりC末の方が臨床症状が軽くなる可能性が示唆された。

エナメル形成不全により、歯の陥凹や齲歯を生じ、これがGABEBの特徴的な臨床所見となっている。AIはエナメル質の形成不全以外に他の臓器の異常を示さない疾患群で、14型に分類されている。現在までに、エナメル蛋白であるamelogenin, ameloblastinやenamelin遺伝子に変異が見つかるが、その原因は不明であるものが多い。そこで、AI患者の一部にCOL17遺伝子に変異のある患者がいるのではないかと考え、原因の明らかになっていない4例のAI患者の本遺伝子を検索した。その結果、有意な異常が見出されなかった。

今回の研究では、XVII型コラーゲン異常に起因する表皮真皮結合破綻の分子機構に関して、人の本蛋白のロックアウトモデルであるGABEBを中心に解析を行った。今後、さらに本研究を発展させるため、本蛋白のトランスゲニックマウスを使用した研究も予定している。本蛋白の機能をより詳細に検討することにより、本蛋白異常に起因する表皮真皮結合破綻を主徴とする類天疱瘡やGABEBの発症機構がさらに明らかになると予想された。