

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

2012年11月29日放送

「第111回日本皮膚科学会総会④ 教育講演 17-2

「亜鉛欠乏症候群における皮膚炎発症のメカニズム」

山梨大学大学院 皮膚科

講師 川村 龍吉

はじめに

亜鉛は細胞の増殖および発生・分化に必須な微量元素であり、300種類を超える酵素の構造維持や機能に関与するとともに、2000以上の転写調節因子の発現や機能にも関与すると言われています。また亜鉛は、細胞外刺激を細胞内に伝達するセカンドメッセンジャーとしても機能することが最近の研究によって明らかとなってきています。このように生体にとって重要な役割を果たす亜鉛が欠乏すると、下痢や脱毛、皮膚炎など様々な症状が出現することが古くから知られています。米国の Prasad, A.S.博士がヒトの亜鉛欠乏症を示唆する論文を発表してから今年でちょうど50年になりますが、これまで精力的な研究がなされてきたにもかかわらず、その多彩かつ特徴的な亜鉛欠乏性皮膚炎の発症原因は長らく不明でありました。本日は、最近明らかとなった亜鉛欠乏に伴う皮膚炎の発症メカニズムについて概説したいと思います。

亜鉛欠乏症候群

亜鉛欠乏症は遺伝子異常による先天的なもの、栄養障害などによる後天的なものがあり、前者の発生頻度が約50万人にひとりであるのに対し、後者は発展途上国を中心に世界で約20億人存在すると言われています。後天的な亜鉛欠乏症の主な原因には、吸収不良症候群、悪性腫瘍、過度のアルコール摂取、AIDSなどがあります。近年、先天的な亜鉛欠乏症が腸管における亜鉛の細胞内への取り込みに重要なZIP4と呼ばれる亜鉛トランスポーターの異常によって引き起こされることが報告され、ZIP4をコードするSLC30A4が先天性亜鉛欠乏症の責任遺伝子であることも明らかとなっています。

一般的に、銅、鉄、セレンウムなどの金属が欠乏すると、それぞれWilson病、Plummer-Vinson症候群、克山病といった病態を呈することが知られていますが、これ

らの金属欠乏症では皮膚症状はほとんど認められません。一方、人体には1.4~2.3gの亜鉛があり、そのうちの約20%は皮膚に存在するため、亜鉛欠乏によって皮膚症状が出現し易いと考えられています。先天的な亜鉛欠乏症による皮膚症状は、その多彩かつ特徴的な臨床症状から腸性肢端皮膚炎と称され、後天的な亜鉛欠乏に伴う皮膚炎、すなわち仮性腸性肢端皮膚炎とは区別されます。しかし、両者に認められる皮膚症状は鑑別が困難で、いずれにおいても眼瞼、口囲、肛門周囲などの開口部および四肢末端に皮膚炎がみられます。皮疹は境界明瞭な紅斑ないし膿痂疹様の外観を呈し、ときに水疱、びらん、痂皮を伴います。古い皮疹は尋常性乾癬と類似した臨床像を呈し、外陰部や股部の紅斑は白癬や皮膚カンジダ症と酷似した所見を呈しますが、真菌検査は陰性です。また、脱毛や舌炎、Beau's line と呼ばれる爪甲の横溝を伴うこともあります。病変部皮膚の病理所見としては、表皮細胞の空胞化や裂隙形成といった変性像あるいは表皮細胞のアポトーシス、pale staining と呼ばれる染色性の低下などが特徴的で、真皮内に様々な程度で炎症性細胞の浸潤を伴います。その他の全身症状としては、持続性の下痢や羞明、味覚および嗅覚異常、発育遅延、創傷治癒の遅延などが認められます。

亜鉛欠乏に伴う最も重篤な合併症は感染症であり、これは亜鉛が欠乏するとT細胞やB細胞、NK細胞などの細胞数が減少し、結果として細胞性免疫ならびに液性免疫が低下することに起因すると考えられています。また、亜鉛欠乏は様々な免疫担当細胞の機能にも影響を与え、T細胞におけるTh1からTh2へのシフト、B細胞の抗体産生能低下、NK細胞のkilling activityの減弱、好中球や単球、マクロファージの貪食能低下や細胞内での殺菌能の低下などが報告されています。

さて、この細胞性ならびに液性免疫が著明に低下した いわば“免疫不全状態”にある亜鉛欠乏症患者の皮膚に、なぜ免疫反応が亢進した激しい炎症が起きるのでしょうか？

亜鉛欠乏による皮膚炎発症のメカニズム

我々は、亜鉛欠乏に伴う皮膚炎が開口部や四肢末端といった何らかの外界物質との接触が頻繁におきる部位に認められることから、これらの皮疹が一種の“かぶれ”であるという仮説を立てました。一般に“かぶれ”はアレルギー性接触皮膚炎(ACD)と、一次刺激性接触皮膚炎(ICD)に大別されます。そこでまず、亜鉛正常食と低亜鉛食にて5週間飼育したマウスの耳介皮膚にDNFBを外用してアレルギー性接触皮膚炎を惹起する実験を行いました¹⁾。結果はこれまでの報告通り、低亜鉛食で飼育した亜鉛欠乏(ZD)マウスは免疫不全状態にあるため、アレルギー性接触皮膚炎反応は亜鉛正常(ZA)マウスに比べて有意に減弱していました(図1)。しかし、両マウスの耳介皮膚に一次刺激性物質のクロトンオイルを外用して惹起される一次刺激性接触皮膚炎では、先の実験結果とは逆に、亜鉛欠乏マウスの方がより有意に強い炎症反応が認められました(図1)。また、興味深いことに、亜鉛欠乏マウスの一次刺激性接触皮膚炎

病変部を組織学的に検討したところ、ヒトの腸性肢端皮膚炎に特徴的な表皮細胞の変性像や pale staining が観察されました。これらの結果から、ヒトの腸性肢端皮膚炎の本態が実は一次刺激性接触皮膚炎であることが強く示唆されました。

これまでの他のグループの研究により 2)、一次刺激性接触皮膚炎は、刺激物質が表皮細胞に細胞障害を与え、表皮細胞から放出されたア

デノシン三リン酸 (ATP) が炎症起因为物質として働き、好中球を主体とした炎症反応が引き起こされて発症すると考えられています。そこで耳介皮膚に一次刺激物質のクロトンオイルを外用した後に皮膚から放出される ATP 量を、亜鉛正常マウスと亜鉛欠乏マウスで比較したところ、亜鉛欠乏マウス皮膚からより多量の ATP が放出されることがわかりました (図 2)。また、in vitro の表皮細胞の培養系においても、亜鉛キレート剤によって培養液中の亜鉛を極端に減少させると、クロトンオイル添加によって表皮細胞から誘導される ATP が、より多く放出されることも確認されました (図 3)。以上の結果から、亜鉛欠乏症では、一次刺激物質によってより多くの ATP が表皮細胞から産生されるため一次刺激性接触皮膚炎を発症しやすく、また同皮膚炎が増悪・遷延化しやすいと考えられました。

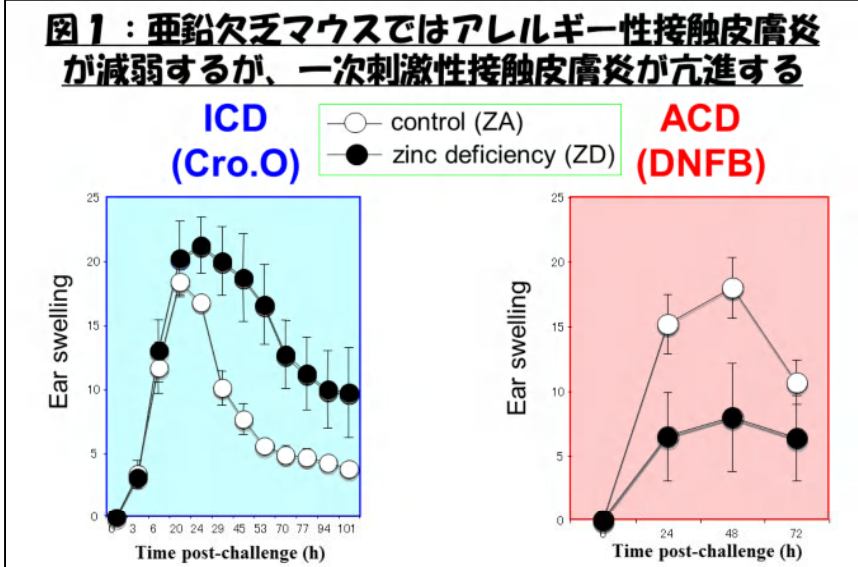


図 2 : CrO を外用した亜鉛欠乏マウスの皮膚からは多量の ATP が放出される

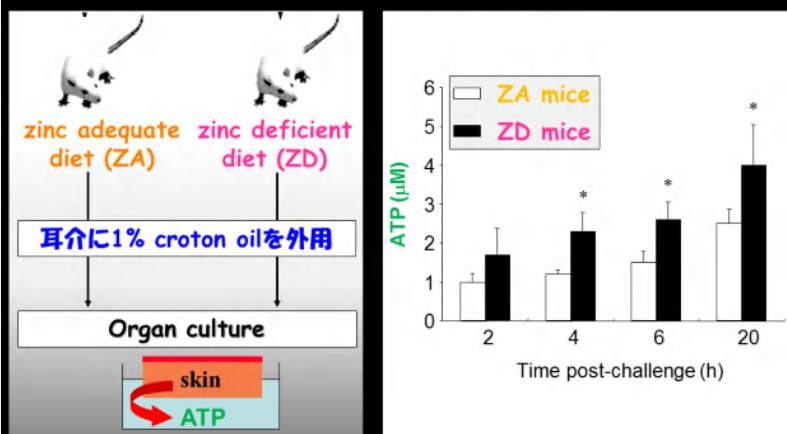
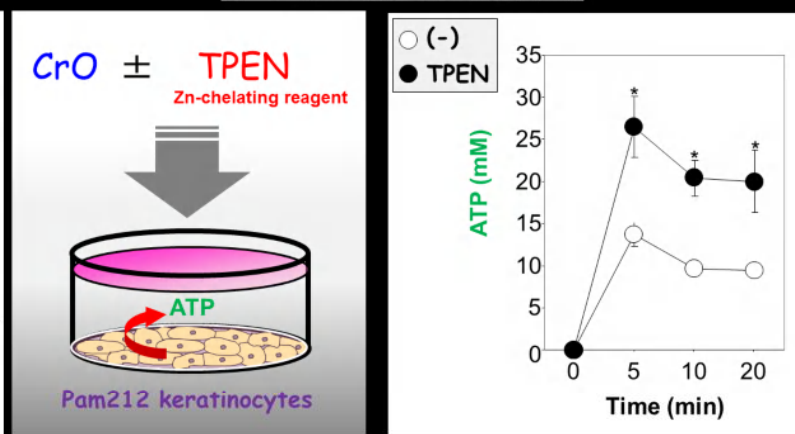


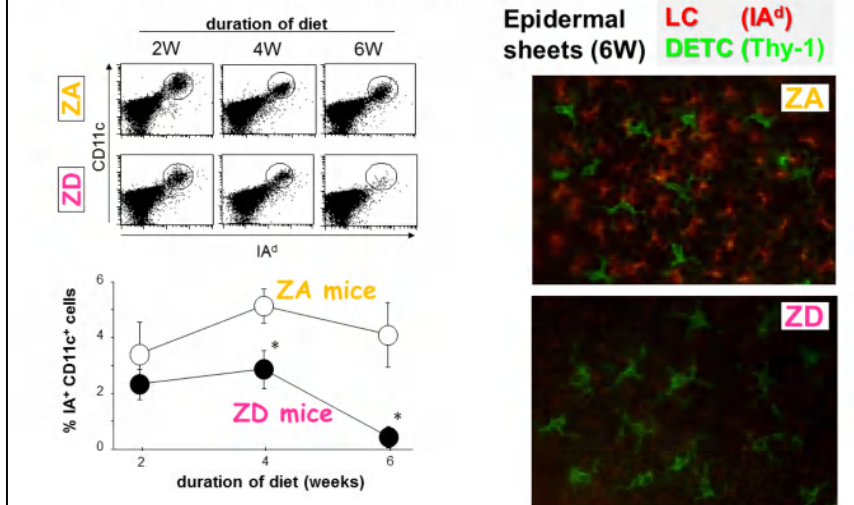
図 3 : TPEN は CrO によるケラチノサイトからの ATP 放出を増強する



これまで述べましたように、細胞外に放出された ATP は、一次刺激性接触皮膚炎において、炎症起因为物質あるいは danger signal として重要な役割を果たします。一方、

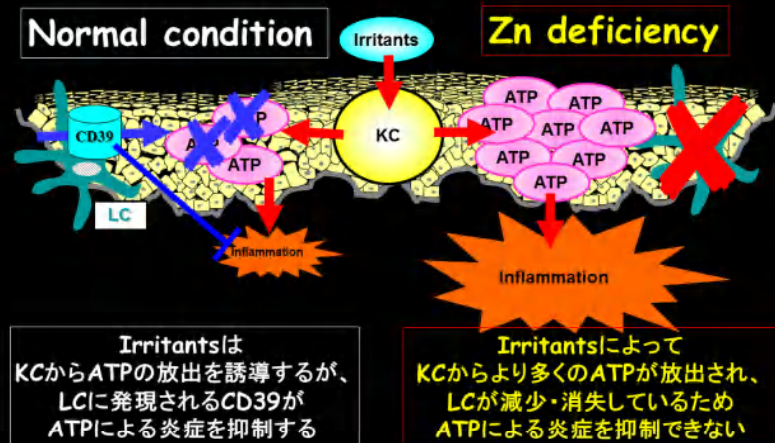
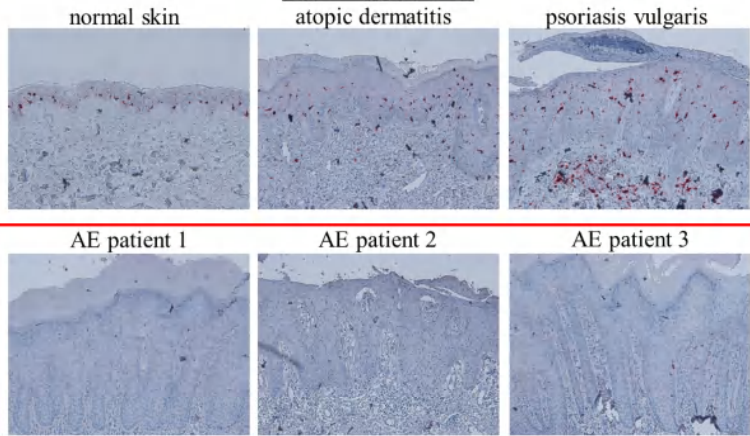
表皮内に存在する樹状細胞の一亜群であるランゲルハンス細胞は、ATP を不活化できる分子、CD39 を発現しており、ATP による炎症に対して抑制的に働くことで、いわば“火消し役”的な役割を果たしています2)。そこで、亜鉛正常マウスと亜鉛欠乏マウスそれぞれの表皮におけるランゲルハンス細胞数を比較したところ、驚くべきことに亜鉛欠乏マウスの表皮ではランゲルハンス細胞が著明に減少

図4：亜鉛欠乏マウスでは表皮内ランゲルハンス数が減少する



あるいは消失していることがわかりました (図 4)。また、先天性および後天性の亜鉛欠乏患者 (AE) 5 例の病変部表皮のランゲルハンス細胞数を免疫染色にて組織学的に検討したところ、亜鉛欠乏患者全例で表皮内ランゲルハンス細胞数の著明な減少あるいは消失が観察されました (図 5)。これらの実験結果から、亜鉛欠乏患者では表皮内ランゲルハンス細胞が減少あるいは消失しているために ATP による炎症を抑制できず、このため一次刺激性接触皮膚炎が増悪あるいは遷延化しやすいと考えられました (図 6)。

図5：AE患者では表皮内ランゲルハンス (Langerin⁺) が減少・消失する



おわりに

表皮細胞は亜鉛の欠乏によってアポトーシスに陥りやすいことが以前より指摘されてきましたが、皮膚炎が全身に起こるわけではなく、限局した部位にのみ出現することを考えると、何らかの別の要素がその特徴的な皮疹の形成にかかわっていることが推測されます。我々の研究結果は一次刺激物質こそがこの皮膚炎の「引き金」であることを

示唆しており、眼囲や口囲、外陰部、四肢末端の皮膚炎は、それぞれ眼脂や食べ物、し尿や糞便、生活環境内における化学物質などが刺激物となって引き起こされた一次刺激性接触皮膚炎であると考えられます。また、“免疫不全状態”にある亜鉛欠乏症患者に激しい皮膚の炎症が起きるというパラドキシカルな現象も、免疫不全マウスにおいて一次刺激性接触皮膚炎が正常に認められるという過去の研究結果によりうまく説明がつきます。今後、より詳細な亜鉛欠乏性皮膚炎の発症メカニズムについてさらなる研究が期待されます。

文献

1. Kawamura, T., Ogawa, Y., Nakamura, Y., Nakamizo, S., Ohta, Y., Nakano, H., Kabashima, K., Katayama, I., Koizumi, S., Kodama, T., Nakao, A., and Shimada S. 2002. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest* 122:722-732.
2. Mizumoto, N., Kumamoto, T., Robson, S.C., Sevigny, J., Matsue, H., Enjoji, K., and Takashima, A. 2002. CD39 is the dominant Langerhans cell-associated ecto-NTPDase: modulatory roles in inflammation and immune responsiveness. *Nat Med* 8:358-365.