

マルホ皮膚科セミナー

2019年11月18日放送

「第118回日本皮膚科学会総会 ① 会頭講演」

名古屋大学大学院 皮膚科
教授 秋山 真志

はじめに

2019年6月6日（木）から6月9日（日）の4日間、名古屋国際会議場を会場として、第118回日本皮膚科学会総会は盛会のうちに終了いたしました。学会期間中は、4日間を通してどの会場も大入りで、結果的には6,700人を優に超える皆様をお迎えすることができました。

今回の総会からは、専門医を目指す若い先生も、ベテランの先生も、効率よく、皮膚科学の最先端の知識を得られるように、1年単位でのプログラムに加えて、複数年、数年以上の長いスパンで教育講演、特別講演等の内容を決めて

行くことになりました。今回の総会から始まりました、継続的プログラムのコンセプトには、「プレナリーセッションの数を可能な限り増やす」「会期中、常時、英語を使用する会場を1つ以上設ける」「一般演題の一部を、英語の発表とする」「教育講演の一部を、提案型とし、テーマを公募する」などの新機軸が含まれていました。

今回、総会のテーマを「笑顔で歩む、皮膚科学と共に！」といたしました。近年、日本の医療と医療関係者を取り巻く環境は、いろいろな面で急速に厳しくなり、若い日本皮膚科学会会員も、なかなか将来の夢を描くのが難しくなっているのではないのでしょうか。このテーマには、そのような時代にあっても、「皮膚科学」という明かりを頼りに、若い会員も、ベテランの会員も、笑顔で皮膚科医人生を歩んで頂きたい、という願いを込めました。

第118回日本皮膚科学会総会のテーマと新機軸

本総会のテーマ
「笑顔で歩む、皮膚科学と共に！」

近年、日本の医療と医療関係者を取り巻く環境は、いろいろな面で急速に厳しくなっています。厳しい時代ですが、「皮膚科学」という明かりを頼りに、若い先生も、ベテランの先生も、私自身も、笑顔で皮膚科医人生を歩んで行ければ、という願いをこのタイトルに込めました。

継続性ある総会プログラム: その初年度
今回の総会から始まった新機軸

- 1) プレナリーセッションの数を可能な限り増やす。
- 2) 会期中、常時、英語を使用する会場を設ける。
- 3) 一般演題の一部を、英語の一般演題とする。
- 4) 教育講演の一部を、提案型教育講演とし、テーマを公募する。

皮膚科医である私の表皮細胞生物学への取り組み

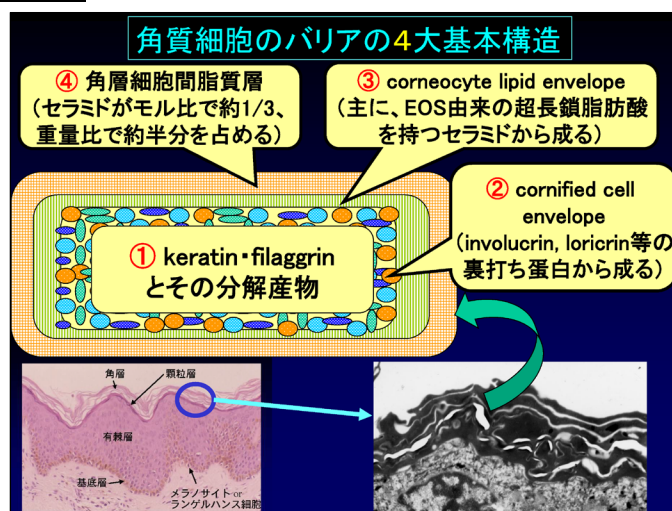
さて、私の会頭講演の本題であります「皮膚科医である私の表皮細胞生物学への取り組み」について、概説させていただきます。

表皮細胞生物学への取り組みと申しましても、私は皮膚科医でございますので、自ずと、表皮細胞の機能異常による皮膚疾患がテーマとなります。その中から、「表皮の機能性脂質の異常による魚鱗癬と魚鱗癬症候群」、「ケラチン1、10の遺伝子変異による表皮融解性魚鱗癬とそのモザイク」、「フィラグリン遺伝子変異による角層バリアの機能障害とアトピー・アレルギー性疾患」、「表皮細胞での自然免疫の異常な亢進による自己炎症性角化症 (AiKD)」の4つのテーマについて、私の取り組みをご説明いたします。

表皮の機能性脂質の異常による魚鱗癬と魚鱗癬症候群

まず、一つ目のテーマ、表皮の機能性脂質の異常による魚鱗癬と魚鱗癬症候群ですが、これらの疾患の多くは、表皮角層のバリア機能障害をその病態として有しています。角層のバリアは、4大主要構造からなっています。それらは、(1)角層細胞質内を満たすケラチン・フィラグリンとその分解産物、(2)インボルクリン、ロリクリン等の裏打ち蛋白が結合してできる、細胞膜の裏打ち構造、cornified cell envelope (CE)、(3)角層細胞の細胞膜が主に超長鎖脂肪酸を持つ ω -ヒドロキシセラミド (ω -OHセラミド)で置き換わってできた脂質コート、corneocyte lipid envelope (CLE)、(4)セラミド、遊離脂肪酸、コレステロールを主要構成脂質とする角層細胞間脂質層の4つです¹⁾。

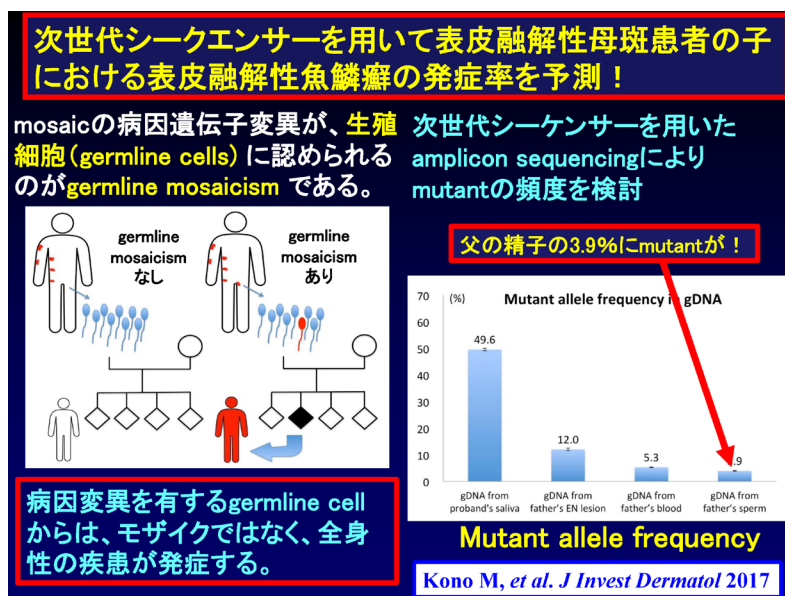
これらの内、corneocyte lipid envelope (CLE)と角層細胞間脂質層の二つは表皮脂質からなっていますが、脂質の中でもセラミドがとても重要な役割を担っています。角層のバリア機能を担うセラミドの多くはEOSであり、このEOSの生成、輸送、代謝に関わる分子の遺伝子変異が、魚鱗癬、魚鱗癬症候群の多くの病型の病因となっています¹⁾。私は、これら魚鱗癬の病因、病態について、長年研究して参りました。それらの私たちの研究や多くの共同研究を通じて、道化師様魚鱗癬の病因、ABCA12の遺伝子変異を同定し²⁾、道化師様魚鱗癬の遺伝子検索による出生前診断を初めて施行しました³⁾。Abca12ノックアウトマウスを作成し、ABCA12の機能がセラミド輸送であることを証明し⁴⁾、さらに、ABCA12の遺伝子変異は先天性魚鱗癬様紅皮症の病因でもあることを示しました⁵⁾。また、脂肪酸伸長酵素ELOVL1の機能障害による皮膚バリア機能不全を立証し⁶⁾、葉状魚鱗癬の病因分子CYP4F22が超長鎖脂肪酸の ω -hydroxylaseであることも解明⁷⁾、葉状魚鱗癬の病因分子PNPLA1がセラミドのエステル化に働くことも示しました⁸⁾。最近では、血小板減少をとも



なう角化異常症の病因として、dihydrosphingosine の生成に働く KDSR の遺伝子変異を同定しました⁹⁾。

表皮融解性魚鱗癬と表皮融解性母斑

次に、表皮融解性魚鱗癬とそのモザイクについて述べます。他のグループによる研究によって、表皮融解性母斑の病因として、ケラチン 10 のモザイク変異が同定され、さらに、モザイク変異による表皮融解性母斑を持つ親からの子に表皮融解性魚鱗癬が発症する可能性があることが、分子遺伝学レベルで証明されました。その後、私たちは、2007 年に、表皮融解性母斑の病因として、ケラチン 1 のモザイク変異を同定しました¹⁰⁾。最近、私たちは、モザイク変異による表皮融解性母斑を持つ親からの子に表皮融解性魚鱗癬を発症する確率を次世代シーケンサーを用いた amplicon sequencing により推定することに、世界に先駆けて成功いたしました¹¹⁾。



フィラグリン遺伝子変異とアトピー・アレルギー性疾患

次に、3つ目のテーマ、フィラグリン遺伝子変異とアトピー・アレルギー性疾患について概説いたします。

2006 年に、スコットランドのグループにより filaggrin の前駆蛋白、profilaggrin をコードする遺伝子 *FLG* の遺伝子変異が、アトピー性皮膚炎の重要な発症因子として報告されました。私たちは、2006 年以降、日本民族における *FLG* 遺伝子変異の検索を行い、これまでに、頻度の高い変異 6 種と頻度の低い変異 5 種、合計 11 種の *FLG* 遺伝子変異を同定いたしました¹²⁻¹⁶⁾。さらに、*FLG* 遺伝子変異による湿疹患者では、臨床的重症度とバリア障害の程度は相関することも示しました¹⁷⁾。私たちの日本人における研究の成果として、日本人アトピー性皮膚炎患者の約 27% で、*FLG* 遺伝子変異が発症因子であること¹⁵⁾、日本人学童において、*FLG*

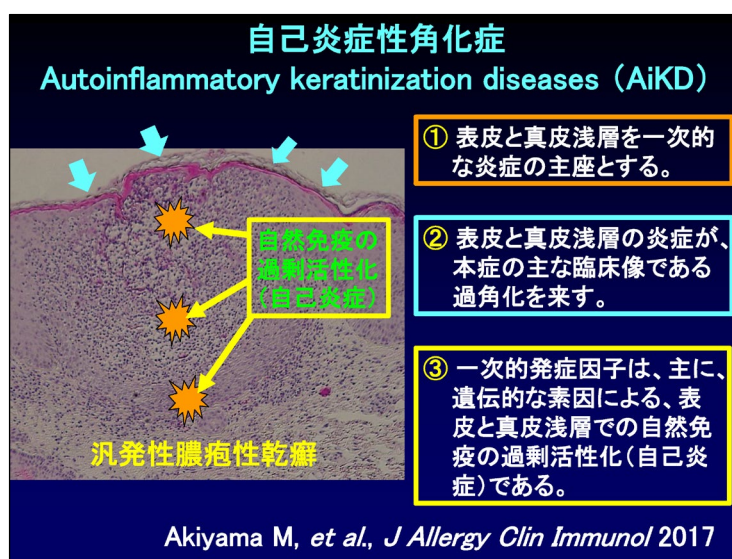
- 日本人におけるフィラグリン遺伝子変異検索のまとめ**
- 日本人には、**11個のフィラグリン遺伝子変異**が同定された。
(Kono M, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016)
 - 日本人アトピー性皮膚炎患者の約**27%**で、フィラグリン変異が発症因子である。
(Nemoto-Hasebe I, et al. *Br J Dermatol* 2009)
 - フィラグリン遺伝子変異は**食物アレルギー**とも有意な相関を示す。
(Kono M, et al. *Br J Dermatol* 2018)
 - フィラグリン遺伝子変異は**アトピー性喘息**の非常に重要な発症因子であるが、**喘息一般**では、有意な相関は見られなかった。
(Osawa R, et al. *J Invest Dermatol* 2010)
 - フィラグリン遺伝子変異は**アレルギー性鼻炎**の有意な発症因子である。
(Kono M, et al. *Allergy* 2014)
 - フィラグリン遺伝子変異を両アレルに有する**フィラグリン完全欠損**の人でもアトピー性皮膚炎になるとは限らない。
(Sekiya A, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017)

遺伝子変異は食物アレルギーとも有意な相関を示すこと¹⁸⁾、*FLG*遺伝子変異はアトピー性喘息の非常に重要な発症因子であるが、喘息一般では、有意な相関は見られないこと¹⁹⁾、*FLG*遺伝子変異はアレルギー性鼻炎でも有意な発症因子であること²⁰⁾、*FLG*遺伝子変異を両アレルに有するフィラグリン完全欠損の人でもアトピー性皮膚炎に必ずなるとは限らないことを明らかにいたしました²¹⁾。

自己炎症性角化症

最後に、自己炎症性角化症について、述べます。

私たちは、尋常性乾癬の先行のない汎発性膿疱性乾癬症例の大半はインターロイキン36受容体拮抗因子欠損症であることを示し²²⁾、また、毛孔性紅色皰糠疹5型の病因は、CARD14変異による自己炎症であることを報告しました²³⁾。さらに、他の研究グループからも、種々の炎症性角化症の発症機序は自己炎症であることが報告されました。そこで、2017年、私たちは、遺伝的な素因による自然免疫系の過剰な活性化を発症機序とする炎症性角化症を包括する概念として、「自己炎症性角化症



(autoinflammatory keratinization diseases; AiKD)」を提唱しました²⁴⁾。自己炎症性角化症は、以下の(1)から(4)の属性によって定義されます。すなわち、(1)疾患発症の起因であり、かつ、主となる炎症の部位は表皮と真皮浅層です、(2)その表皮、真皮浅層の炎症が本疾患の特徴である過角化を引き起こします、(3)表皮と真皮浅層における自然免疫系の過剰活性化(自己炎症)と関連する、遺伝的発症因子を有しています、(4)本疾患概念は、発症機序が自己炎症単独であるものに限らず、自己炎症的機序と自己免疫的機序の協調的な機序を有するものも含みますが、本疾患の一次的で、主となる機序は、あくまで、自己炎症です^{24, 25)}。

現状で、自己炎症性角化症に含まれる疾患としては、汎発性膿疱性乾癬²⁶⁾、稽留性肢端皮膚炎、毛孔性紅色皰糠疹V型、汗孔角化症²⁷⁾、化膿性汗腺炎の一

現在、自己炎症性角化症に含まれる疾患とその発症因子

疾患	遺伝的発症因子(頻度)
IL36Ra関連膿疱症	
汎発性膿疱性乾癬(尋常性乾癬を伴わない症例、若年発症例)	IL36RN変異(高頻度)
疱疹状膿疱疹	IL36RN変異(高頻度)
稽留性肢端皮膚炎	IL36RN変異(希ではない)
CARD14関連膿疱性乾癬	
汎発性膿疱性乾癬(尋常性乾癬を伴う)	CARD14バリエント(希ではない)
掌跖膿疱性乾癬(掌跖膿疱症)	CARD14バリエント(希ではない)
毛孔性紅色皰糠疹(PRP)	
PRP V型	CARD14変異(高頻度)
PRP V型以外	CARD14バリエント(希)
家族性Keratosis lichenoides chronica	NLRP1変異(不明)
化膿性汗腺炎	γ -secretase遺伝子(NCSTN, PSENEN, PSEN1)変異(希)
汗孔角化症	メパロン酸経路の遺伝子(MVK, MVD, PMVK, FDPS)、または、SLC17A9の変異(高頻度)

部²⁸⁾、家族性 keratosis lichenoides chronica²⁹⁾ 等が挙げられます。

おわりに

以上、「皮膚科医である私の表皮細胞生物学への取り組み」の4つのテーマについて駆け足で概説いたしました。

本セミナーを終えるにあたり、改めまして、名古屋での総会にご参加頂いた全ての皆様、サポートを賜りました天谷理事長をはじめ、日本皮膚科学会の理事の先生方、日本皮膚科学会会員の皆様、日本皮膚科学会の総会チームの皆様、室慶直事務局長、河野通浩実行委員長をはじめとする名大皮膚科教室員の皆様、すべてに、心より御礼申し上げます。多くの皆様のご協力、ご支援により、今回の総会を無事開催することが出来ました。皆様、本当にありがとうございました。

●文 献

- 1) Akiyama M: Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis. *J Dermatol Sci* 88(1): 3-9, 2017
- 2) Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, et al: Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest* 115(7): 1777-1784, 2005.
- 3) Akiyama M, Titeux M, Sakai K, et al: DNA-based prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis and characterization of ABCA12 mutation consequences. *J Invest Dermatol* 127(3): 568-573, 2007.
- 4) Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, et al: Harlequin ichthyosis model mouse reveals alveolar collapse and fetal skin barrier defects. *Hum Mol Genet* 17(19): 3075-3083, 2008
- 5) Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, et al: *ABCA12* is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol* 129(9): 2306-2309, 2009
- 6) Sassa T, Ohno Y, Suzuki S, et al: Impaired epidermal permeability barrier in mice lacking the *Elovl1* gene responsible for very long-chain fatty acid production. *Mol Cell Biol* 33(14): 2787-2796, 2013
- 7) Ohno Y, Nakamichi S, Ohkuni A, et al: Essential role of the cytochrome P450 CYP4F22 in the production of acylceramide, the key lipid for skin permeability barrier formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(25): 7707-7712, 2015
- 8) Hirabayashi T, Anjo T, Kaneko A, et al: PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis. *Nat Commun* 8: 14609, 2017

- 9) Takeichi T, Torrelo A, Lee JYW, et al: Biallelic mutations in *KDSR* disrupt ceramide synthesis and result in a spectrum of keratinization disorders associated with thrombocytopenia. *J Invest Dermatol* 137(11): 2344-2353, 2017
- 10) Tsubota A, Akiyama M, Sakai K, et al: Keratin 1 gene mutation detected in epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 127(6): 1371-4, 2007
- 11) Kono M, Suga Y, Akashi T, et al: A child with epidermolytic ichthyosis from a parent with epidermolytic nevus: risk evaluation of transmission from mosaic to germline. *J Invest Dermatol* 137(9): 2024-2026, 2017
- 12) Nomura T, Sandilands A, Akiyama M, et al: Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 119(2): 434-440, 2007
- 13) Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, et al: Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japan. *J Invest Dermatol* 128(6):1436-1441, 2008
- 14) Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, et al: Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 129(5): 1302-1305, 2009
- 15) Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WHI, Shimizu H. *FLG* mutation p.Lys4021X in the C-terminal imperfect filaggrin repeat in Japanese patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 161(6): 1387-1390, 2009
- 16) Kono M, Nishida K, Takeichi T, et al: Ripple-pattern lichen amyloidosis in a case of ichthyosis vulgaris with a novel *FLG* mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(2): e130-e132, 2017
- 17) Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, et al: Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol* 129(3): 682-689, 2009
- 18) Kono M, Akiyama M, Inoue Y, et al: Filaggrin gene mutations may influence the persistence of food allergies in Japanese primary school children. *Br J Dermatol* 179 (1): 190-191, 2018
- 19) Osawa R, Konno S, Akiyama M, et al: Japanese-specific filaggrin gene mutations in Japanese patients suffering from atopic eczema and asthma. *J Invest Dermatol* 130(12): 2834-2836, 2010
- 20) Kono M, Nomura T, Oguchi Y, et al: Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy* 69(4): 537-40, 2014

- 21) Sekiya A, Kono M, Tsujiuchi H, et al: Compound heterozygotes for filaggrin gene mutations do not always show severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(1): 158-162, 2017
- 22) Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, et al: The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol* 133(11): 2514-2521, 2013
- 23) Takeichi T, Sugiura K, Nomura T, et al: Pityriasis rubra pilaris type V as an autoinflammatory disease by *CARD14* mutations. *JAMA Dermatol* 153(1): 66-70, 2017
- 24) Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, et al: Autoinflammatory keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol* 140(6), 1545-1547, 2017
- 25) Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, et al: Autoinflammatory keratinization diseases: an emerging concept encompassing various inflammatory keratinization disorders of the skin. *J Dermatol Sci* 90(2): 105-111, 2018
- 26) Akiyama M. Early-onset generalized pustular psoriasis is representative of autoinflammatory keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol* 143(2): 809-810, 2019
- 27) Takeichi T, Akiyama M. Familial or sporadic porokeratosis as an autoinflammatory keratinization disease. *J Dermatol* 46(4): e125-e126, 2019
- 28) De Vita V, McGonagle D: Hidradenitis suppurativa as an autoinflammatory keratinization disease. *J Allergy Clin Immunol* 141(5): 1953, 2018
- 29) Zhong FL, et al: Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell* 2016; 167(1): 187-202

図の説明

- 図 1. 第 118 回日本皮膚科学会総会
- 図 2. 角層のバリア構造の模式図とセラミド EOS
- 図 3. 表皮融解性魚鱗と表皮融解性母斑との分子遺伝学的関係（一部は文献 1 1 より改変、引用）
- 図 4. 私たちによる日本民族での *FLG* 遺伝子変異検索の成果
- 図 5. 自己炎症性角化症の主な属性（文献 2 4 より改変、引用）
- 図 6. 自己炎症性角化症と病態（一部、文献 2 4、2 5 より改変、引用）