

マルホ皮膚科セミナー

2013年12月19日放送

「第112回日本皮膚科学会総会⑥ 教育講演 24-5

ラミニン332と水疱症」

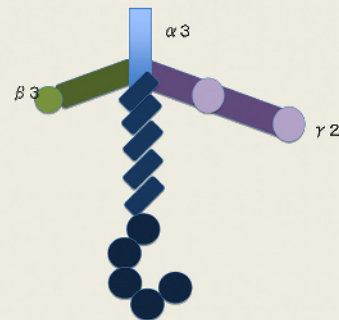
大阪市立大学大学院 皮膚病態学
教授 鶴田 大輔

ラミニン 332 とは

皆様こんにちは。大阪市立大学皮膚科の鶴田大輔と申します。本日は「ラミニン332と水疱症」というテーマでお話しさせていただきます。ラミニン332とは馴染みのない単語であるかもしれません。ラミニン332は基底膜という構造と細胞を結合する接着装置である、ヘミデスモゾームという装置の主要な構成分子です。ラミニン332は332番めのラミニンという意味ではなく、3つの鎖の番号を組み合わせたものです。つまり、 $\alpha 3$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$ の3つの鎖からなるという意味でラミニン332なのであります。

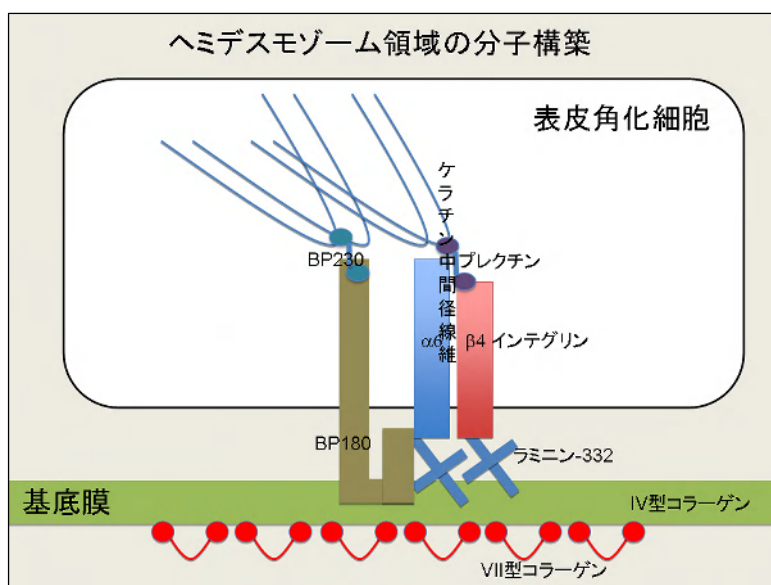
例えば、 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 、 $\gamma 1$ の3つの鎖で構成されるラミニンはラミニン511なのであります。ラミニン332の $\alpha 3$ 鎖と $\gamma 2$ 鎖はマトリックスメタロプロテアーゼやマンマリアン・トロイドなどのタンパク分解酵素で分解されることで、その機能を変化させたり、分解産物そのものが細胞を遊走させたりする役割を持ったりします。またそれぞれの鎖で、いろいろなタンパクと結合します。例えば、 $\alpha 3$ 鎖は $\alpha 3 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 6 \beta 4$ インテグリン、シンデカンと、 $\beta 3$ 鎖はラミニン311、321、VII型コラーゲンと、 $\gamma 2$ 鎖は $\alpha 2 \beta 1$ インテグリン、VII型コラーゲン、IV型コラーゲン、BP180、パールカン、ファイブリン

ラミニン332の構造



などと結合することが知られています。皮膚で最も重要なラミニンの結合パートナー、レセプターは $\alpha 6 \beta 4$ インテグリンです。この2つの分子の結合がヘミデスモゾーム接着装置の最も重要な機能を持ちます。

ラミニン 332 の結合パートナーであるインテグリンは膜貫通型分子で、皮膚の表皮角化細胞膜を貫いて細胞内のプレクチンと細胞外のラミニン 332 とを結合させる役割を持ちます。プレクチンはさらに細胞内でケラチンと結合します。つまり、ケラチンという細胞の骨組み、細胞骨格と、細胞の外の基底膜とを結合させる中心的存在が $\alpha 6 \beta 4$ インテグリンなのであります。 $\beta 4$ インテグリンは100 アミノ酸というとても長い細胞質内領域を持っています。また、ラミニン 332 はヘミデスモゾームの構成分子



子であるだけでなく、少なくとも培養細胞ではフォーカルコンタクトあるいはフォーカルアドヒージョンという名前の別の接着装置の構成分子であることも知られています。このフォーカルコンタクトの中ではラミニン 332 は、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンと結合します。つまり、ラミニン 332 はヘミデスモゾーム結合とフォーカルコンタクト結合の両者に携わるいわば司令塔的存在なのです。

われわれの研究では、このヘミデスモゾーム結合とフォーカルコンタクト結合はオーバーラップせず、住み分けて存在すること、創傷治癒の場面では両者が協調して創傷を治す働きを持つことを見つけて、2010年に発表しております。フォーカルコンタクト結合はとてもダイナミックな構造であることが古くから知られております。フォーカルコンタクトは細胞基質と接着しながらも作ったり壊したり動いたり激しく動きます。一方ヘミデスモゾーム結合はとても強固な接着機構でこれまであまり動かないと想定されておりました。しかし、われわれの研究でフォーカルコンタクトほどではないにしても作ったり壊したり動いたりということを緩やかながら確実にこなしていることがわかりました。ラミニン 332 は $\alpha 6 \beta 4$ インテグリンと結合すると Ras, Raf, MEK, Erk といった MAP キナーゼ系、Rac1, JNK, c-Jun などのシグナル伝達を通して細胞遊走シグナルを伝達したり、Rac1, cofilin などを通してアクチンの再構成を行ったりします。また、ラミニン 332 は $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンと結合すると、FAK, Src, Rac1 などを通して細胞遊走シグナルを伝達したり、MEK-Erk を介して細胞増殖を司ったりもします。つまり、ラミニン 332-インテグリン結合はさまざまな細胞の重要な機構に対する指令を与えるわけであります。

ラミニン 332 が影響を受ける疾患

このようにラミニン 332 はとても重要な機能を多数もつわけで、この重要分子ラミニン 332 がさまざまな疾患の時に壊されたり機能障害をきたしたりすると、生体にとってとても大きなダメージを及ぼすことが容易に想像できると思います。ラミニン 332 が影響を受ける疾患は大きく 2 つに分けられます。一つはラミニン 332 の遺伝子異常で起きる疾患、Herlitz 接合部型先天性表皮水疱症 (Herlitz junctional EB, JEB) です。もうひとつはラミニン 332 に対する自己抗体が生じることにより自己抗原であるラミニン 332 が障害される自己免疫性水疱症、抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡です。粘膜類天疱瘡は以前は瘢痕性類天疱瘡と言われていた疾患にあたります。先天性表皮水疱症は略して EB と言われます。

EB は大きく 3 つのタイプ、単純型、接合部型、栄養障害型に別れます。単純型は主に表皮角化細胞の中の分子であるケラチンやプレクチンの遺伝子異常で生じます。接合部型は主にヘミデスモゾームの構成分子の遺伝子異常で生じます。Herlitz 型と non-Herlitz 型にわかれます。Herlitz 型は致死型と言われており非常に重症です。この Herlitz 型ではラミニン 332 遺伝子の完全欠損が見られます。栄養障害型は 7 型コラーゲンの遺伝子異常で起こります。Herlitz 型は生まれた時から全身に水疱、びらん、潰瘍が生じて、治癒することなく全身に新生して拡大します。粘膜病変、歯牙、爪の発育異常も伴います。ほとんどの患児は生後 1 年以内に感染症などで死亡します。病理組織学的には表皮の下の水疱、表皮下水疱が見られます。診断には蛍光抗体検査でラミニン 332 が消失していること、電子顕微鏡で表皮基底膜透明帯での剥離が見られることが必要です。しかしながら完全診断にラミニン 332 の遺伝子検査が必要なことは言うまでもありません。出生前診断も施設は限られますが、行うことが可能となっています。治療は現在のところ根本治療がありませんので、補液・高カロリー経口飲料などによる栄養管理・軟膏外用、創傷被覆材処置、手指拘縮解除術などを行います。

次にラミニン 332 を自己抗原とする自己免疫性水疱症である抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡について説明します。抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡の臨床症状としては口腔特に死肉、眼粘膜、その他外陰部、肛門周囲、咽頭、食道、鼻粘膜などに水疱、びらん、癒着が見られます。抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡はラミニン 332 に対する IgG 型の自己抗体により生じる疾患です。表皮基底膜部に対する自己抗体により生じる疾患は多数存在します。最も代表的な疾患としては BP180 に対する自己抗体により生じる水疱性類天疱瘡がありますが、その他、粘膜類天疱瘡、ジューリング疱疹状皮膚炎、線状 IgA 水疱性皮膚症、後天性表皮水疱症、

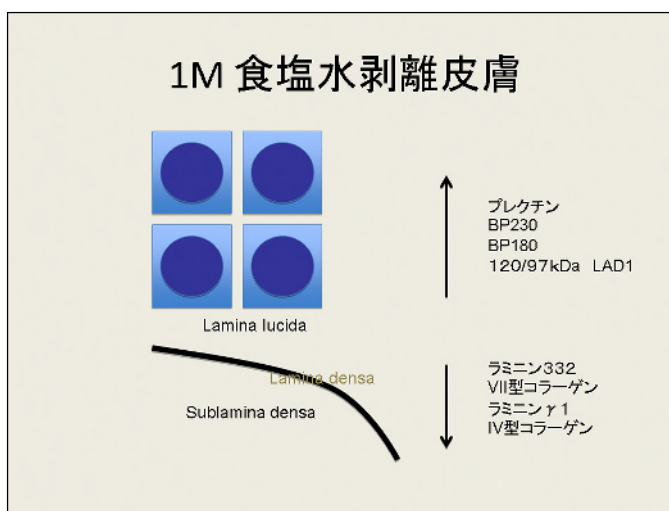
粘膜類天疱瘡の臨床



抗ラミニン γ 1 類天疱瘡、妊娠性疱疹などがあります。これら全てが抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡の鑑別診断に挙げられます。

粘膜類天疱瘡は大きく二つのタイプ、抗 BP180 型粘膜類天疱瘡と抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡に別れます。抗 BP180 型粘膜類天疱瘡の方が抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡と比較して7, 8 倍患者数が多いです。抗 BP180 型粘膜類天疱瘡に比べ、抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡では 10-35% と高率に内臓悪性腫瘍の合併が起こることが知られています。ただし、この理由についてはまだ解明されておりません。合併する悪性腫瘍としては胃癌、肺癌、卵巣癌、肝臓癌などの固形癌が多いとされています。このため、粘膜類天疱瘡と診断できたとしても抗 BP180 型なのか、抗ラミニン 332 型なのか確実に決定することが必須となるわけであります。

この両者を速やかに鑑別する方法として 1 モル食塩水剥離皮膚を用いた蛍光抗体間接法検査があります。これは、正常皮膚を約 1 日 1 モル食塩水で処理して人工的な水疱を形成させて凍結切片を作成後、患者血清を使用して蛍光抗体間接法検査を行う方法です。これにより水疱の表皮側に患者 IgG が反応すれば抗 BP180 型、真皮側に患者 IgG が反応すれば抗ラミニン 332 型と簡易診断ができることになります。



しかしながら、厳密にこの両者を鑑別するためには表皮抽出液、真皮抽出液や

BP180 に対するリコンビナントタンパク、精製ラミニン 332 などを用いた免疫ブロット法を行う必要があります。精製ラミニン 332 に対する免疫ブロット法では 165 キロダルトン α 3 ラミニン、145 キロダルトン α 3 ラミニン、140 キロダルトン β 3 ラミニン、105 キロダルトン γ 2 ラミニンなどに対する自己抗体が検出されます。しかしながら、これらができる施設は残念ながら久留米大学を筆頭とする数施設しかないのが現状です。ELISA 法などの開発が待たれる状況です。福音として、2013 年の JAMA Dermatology にラミニン 332 に対する ELISA 法の応用が報告されており、近い将来に使用可能となる可能性が出て来ました。

治療としてはステロイド全身投与、DDS, アザチオプリン、シクロフォスファミドなどがありますが、水疱性類天疱瘡と比較すると治療抵抗性であると言われています。粘膜症状が強いですので眼科、耳鼻科と連携して治療に当たる必要があります。

以上、ラミニン 332 の生理的な役割、ラミニン 332 が関与する疾患について本日お話し致しました。以上で本日の放送を終わります。ご清聴ありがとうございました。