

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)では、汗腺暗細胞の脱顆粒と細胞収縮が起こり、細胞接着装置の消失や細胞内空胞が多発している

研究分担者 佐野健司

信州大学医学部附属病院臨床検査部

研究分担者 朝比奈正人

同和会神経研究所・神経内科津田沼

研究要旨

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)では、従来と異なって恒常的に汗腺暗細胞の脱顆粒と細胞収縮が生じているものと考えられた。電顕観察では、暗細胞は細胞内空胞の多発、細胞接着の消失、細胞収縮による配列の乱れなどが観察された。温度センサーの一つである TRPV4 は暗細胞に主として発現しており、AIGA ではその発現が減弱しているが、TRPV4 の自己抗体は検出されなかった。

A. 研究目的

AIGA(特発性後天性全身性無汗症)の特徴として、従来、汗腺に器質的变化がないこととされて来たが、汗腺の形態学変化が暗細胞に恒常的に出現していることを光顕的、免疫染色法及び電顕的に観察した。また、温度センサーである TRPV4 について汗腺での発現解析と AIGA での自己抗体の可能性について検討した。

B. 研究方法

AIGA15 例について、汗腺暗細胞のマーカーと考えられる dermcidin と FoxA1 発現を皮膚組織で免疫組織学的に検討した。また、AIGA5 例では、無汗部と発汗部での汗腺を比較検討した。さらに、TRPV4 の汗腺発現を行い、併せて TRPV4 発現 CHO 細胞を使用して AIGA の原因としての TRPV4 自己抗体の可能性を患者血清と TRPV4 特異抗体の 2 重染色と細胞内カルシウム阻害実験で検討した。

C. 研究結果

同一 AIGA 患者の汗腺部位の比較検討

汗腺の形態学的変化を調べる目的で、同一 AIGA 患者の無汗部位と有汗部位の皮膚生検が得られた 5 例について、暗細胞のマーカーとされる dermcidin と FoxA1 の発現を比較検討した。その結果、5 例とも以下の様な同様の結果であった。有汗部位では dermcidin, FoxA1 抗体で標識される暗細胞は良く保存されていたのに対して、無汗部位では明らかに dermcidin 抗体で標識される暗細胞の減少～消失を示したが、FoxA1 の標識暗細胞数には大きな差異はなかった。そして、無汗部の分泌細胞の丈は、有汗部のものに比して明らかに短縮していた。この結果は、無汗部位では暗細胞は dermcidin を含んだ顆粒成分が脱顆粒を示し、細胞質が極端に収縮していることを示すものであった。

AIGA と非 AIGA の dermcidin 発現定量検討

15 例の AIGA の皮膚生検と 5 例の非 AIGA の dermcidin 発現検討を定量化(陰性～2+の 3 段階)した。暗細胞細胞質にびまん性に発現している場

合を 2+とし、びまん性発現暗細胞がほとんどないか少数の場合を陰性、その中間を 1+と評価した。その結果すべての例で dermcidin 発現が陰性~1+と非 AIGA の 2+に比して減弱しており、多くの AIGA 例では汗腺腺腔内に dermcidin 陽性分泌物の貯留が明らかで、暗細胞の破壊が示唆された。

TRPV4 の汗腺発現

TRPV4 は汗腺の暗細胞に主として発現しており、AIGA では非 AIGA と比較すると TRPV4 の発現が減弱していた。これは暗細胞の破壊を示唆するものと考えられた。

TRPV4 の自己抗体について

TRPV4 の遺伝子導入 CHO 細胞を使用して、AIGA 患者血清と TRPV4 特異的抗体の 2 重染色を行ったが、有意な陽性像を得られなかった。また、この細胞を GSK で刺激すると細胞内カルシウム値が急上昇するが、これを有意に阻害する AIGA 自己抗体も検出されなかった。

D. 考察

AIGA では汗腺の形態変化は有意なものはないとされて来たが、汗腺暗細胞はすべての AIGA 症例で以下のような形態変化を認めた。すなわち、有汗部と比較すると無汗部では、分泌細胞の丈が約 2/3 に短縮していた。これは暗細胞の細胞収縮によるものと考えられ、dermcidin で観察されるように脱顆粒を伴っていた。電顕では、暗細胞の空胞変性が目立ち、接着装置の消失など暗細胞の傷害を示していた。また、TRPV4 も AIGA 例で減弱してたが、これは TRPV4 が主として暗細胞に発現しているため、暗細胞の傷害を支持するものと考えられた。TRPV4 発現 CHO 細胞の染色や細胞内カルシウムの阻害実験から、TRPV4 自己抗体が AIGA の原因

とは考え難いものであった。このような汗腺の dermcidin 発現低下と T リンパ球浸潤を示す形態を呈し、汗分泌低下を来す病態に皮膚の GVHD があげられる。AIGA との病理像の類似性が興味深いところである。

E. 結論

AIGA では、暗細胞の脱顆粒と細胞収縮が生じ、電顕では空胞変性や接着装置の消失など器質的な障害が恒常的に生じている。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

論文発表

1. Sano K, Asahina M, Uehara T, Matsumoto K, Araki N, Okuyama R. Degranulation and shrinkage of dark cells in eccrine glands and elevated serum carcinoembryonic antigen in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Dec;31(12):2097-2103.

学会発表

佐野健司、朝比奈正人：特発性後天性全身性無汗症における自己抗体の探索と汗腺暗細胞形態変化 第 70 回自律神経学会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし