

厚生労働科学研究費補助金（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の汗腺明細胞形態変化について

研究協力者 佐野健司 飯田市立病院病理診断科

研究分担者 朝比奈正人 同和会神経研究所・脳神経内科津田沼

荒木信之 千葉大学医学部附属病院総合医療教育研修センター

山中義崇 タムス浦安病院

研究要旨

目的：特発性後天性全身性無汗症（AIGA）における汗腺超微形態を観察中に、明細胞の崩壊脱落現象が複数例で得られた。光顕レベルに戻り、AIGAでの明細胞障害の可能性について、汗腺分泌細胞の暗細胞、明細胞の識別をそれぞれの特異抗体 FoxA1 と Carbonic Anhydrase 2(CA2)で行うことで、免疫組織学的に検討した。

材料と方法：無汗部と有汗部が同時に得られた AIGA 皮膚検体 7 例を対象に、FoxA1 と CA2 の免疫染色を行って比較検討した。そのうちの 4 例については電顕での検討を追加した。

結果：無汗部で明細胞が脱落して暗細胞だけが残存している汗腺領域が 3 例で認められた。また、残りの 4 例では CA2 の発現強度が有意に無汗部で減弱しており、CA2 発現細胞数の減少を伴っていた。

電顕で観察した 4 例は免疫染色で明細胞完全欠失を含む例で、暗細胞の空胞化とともに、明細胞の崩壊、脱落を有意に認め、免疫染色の結果を考えあわせると、免染で CA2 の完全欠失が生じていない部分にも明細胞の脱落/崩壊が起きているものと推測された。

結論：多くの AIGA 例で、明細胞障害は生じているものと予想される。CEA が明細胞の細胞膜成分で構成される intercellular canaliculi(細胞間細管)という構造物に最も強く発現し、AIGA 例の多くで血清 CEA が上昇することから、明細胞障害は AIGA の発症機序にも関係した重要な変化と思われる。

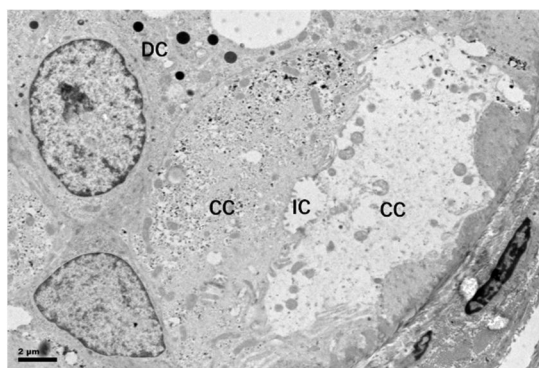
A:研究目的

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)では汗腺に有意な形態変化を示さないとの報告もあるが¹⁾、汗腺の萎縮や汗腺周囲への T リンパ球浸潤の他、我々は暗細胞の脱顆粒、収縮、空胞変性などを報告してきた^{2,3)}。汗腺超微形態を観察中に、AIGA では明細胞の崩壊脱落現象が複数例で得られた。光顕レベルに

戻り、AIGA での明細胞障害の可能性について、汗腺分泌細胞の暗細胞、明細胞の識別をそれぞれの特異抗体 FoxA1 と Carbonic Anhydrase 2(CA2)で行うことで、汗腺分泌細胞の傷害の有無やその特徴を免疫組織学的にも検討した。

B:研究方法

同一患者の有汗部/無汗部の皮膚検体が得られた 7 症例について、光顕標本では汗腺分泌細胞のうち暗細胞に特異的な抗体である FoxA1 抗体、また明細胞に特異的な抗体である Carbonic Anhydrase 2(CA2)を使用して、免疫組織学的に有汗部/無汗部汗腺の比較検討を行った。そのうち、電顕試料が得られた 4 症例については有汗部/無汗部の超微細構造を比較検討した。



DC : Dark cell, CC:Clear cell,
IC: Intercellular canaliculi

C: 研究結果

まず、電顕試料が得られた 4 例では暗細胞の空胞化がみられたが、その程度はまちまちで激しいものからごく軽微なものまで含まれていた。一方、無汗部の明細胞の傷害は細胞内浮腫、崩壊、脱落が認められ、それらの変化のみられない有汗部との違いは明瞭であった(電顕図)。

一方、免疫組織学的な変化では、CA2 と FoxA1 の免疫染色から明細胞がほぼ完全に脱落して暗細胞だけが残存した領域を含む症例(表、症例番号 1-3)や明細胞の数が軽度から中等度に減少しているもの(表、症例番号 4-7)までが認められた。また、明細胞消失の程度に応じて、高度な明細胞脱落では汗腺の管腔径が極端に小さくなり、明細胞消失が軽度な部分では有汗部汗腺径と大差がないこと、さらに中等度の明細胞消失部では、中間的な汗腺径を示していた。

症例番号	年齢	性別	CEA (ng/mL)	電顕的な明細胞障害	電顕的な暗細胞空胞化	免疫組織学的な明細胞脱落
1	18才	男性	24.9	+	+	高度
2	39才	女性	3.1	+	+	高度
3	39才	男性	17.51	+	+/-	高度
4	18才	男性	3.9	+	+	軽度
5	50才	男性	3.2	NA	NA	中等度
6	50才	男性	NA	NA	NA	軽度
7	16才	男性	NA	NA	NA	軽度
			NA: not analyzed			

D: 考察

電顕的な AIGA 例の観察報告例は少数で、暗細胞の空胞化を指摘する報告があり⁴⁾、我々も暗細胞の空胞化を確認している²⁾。しかし、今回あらためて暗細胞とともに明細胞の形態を複数例観察し、そのすべての症例で明細胞の劇的な変化を同定した。そして、あらためて免疫組織学的に暗細胞、明細胞の変化をそれぞれの特異的抗体で評価すると、明細胞障害が先に障害されていると言わざるを得ない。なぜなら、明細胞だけが高度に脱落し、暗細胞だけが残存している症例 1, 2, 3 のような汗腺が存在するからである。このような汗腺はいずれ暗細胞も消失して傷害された汗腺全体が消失し、支配していた自律神経も廃用萎縮をたどることになると思う。

以前より、アセチルコリン受容体 M3 の発現の減弱も言われていたが⁵⁾、これも汗腺分泌細胞の減少と消失の結果と考えれば説明可能と思われる。

AIGA の原因は、明細胞に特異的に発現している CA2 の自己抗体ではないかと思うのも当然で、複数のシェーグレン症候群など複数の膠原病で CA2 の自己抗体が報告されて

いる点も魅力的な分子である⁶⁾。さらに神経疾患の治療薬で使用されている Topiramate は CA2 阻害を来して低汗の副作用を引き起こすことが知られている⁷⁾。しかしながら CA2 の分布は汗腺では明細胞特異的であるが、体内の腺系細胞や組織に広範囲に渡っており⁸⁾、CA2 の自己抗体が臨床的に無汗の症状だけに留まることは合理的ではない。

E. 結論

AIGA 7 例において無汗部/有汗部の汗腺を汗腺分泌細胞特異的な免疫染色と電顕的な観察によって汗腺形態を比較検討した結果、AIGA では汗腺明細胞の細胞障害が最初に生ずる障害部位である可能性が上がってきた。今後、明細胞特異的な分子が自己抗体の候補分子となる可能性があるものと考えらる。

G. 研究発表

該当なし

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

文献

- 1) Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A, Yoshimaru K, Shimazu K: Idiopathic pure sudomotor failure: anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. *Neurology*. 2004;63(8):1476-80.
- 2) 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;31(12):2097-2103
- 3) Asahina M, Sano K, Fujinuma Y, Kuwabara S: Investigation of antimuscarinic receptor autoantibodies in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Intern Med*. 2013;52(24):2733-7. 2103.
- 4) Ogino J, Saga K, Kagaya M, Kamada A, Kaneko R, Jimbow K. Idiopathic Acquired Generalized Anhidrosis Due to Occlusion of Proximal Coiled Ducts. *Br J Dermatol* 2004; 150 (3), 589-93.
- 5) Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, Hino R, Tokura Y. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (11), 2683-6.
- 6) Ma L, Huang Y, Deng Y, Tian J, Rao Z, Che H, Zhang H, Zhao G. Topiramate Reduced Sweat Secretion and aquaporin-5 Expression in Sweat Glands of Mice. *Life Sci* 2007; 80 (26), 2461-8.
- 7) Ahmet M, Ahmet A, Selim D, Aysegul S, Serap O, Murat K, Arzu A, Diler U, Ibrahim T. Carbonic Anhydrase I and II Autoantibodies in Behçet's Disease. *Acta Reumatol Port* 2017, 42 (1), 26-31.
- 8) Jakubowski M, Szahidewicz-Krupska E, Doroszko A. The Human Carbonic Anhydrase II in Platelets: An Underestimated Field of Its Activity. *Biomed Res Int* 2018; 4548353