

研究

皮膚疾患と亜鉛

山梨大学医学部皮膚科学講座 川村龍吉

要約

発展途上国を中心に約 20 億人存在するといわれる亜鉛欠乏症では多彩かつ特徴的な皮膚症状がみられるが、その発症メカニズムについては長らく不明であった。最近我々は、亜鉛欠乏食で飼育したマウス（亜鉛欠乏マウス）では、アレルギー性接触皮膚炎反応は減弱しているものの一次刺激性接触皮膚炎（ICD）反応が著明に亢進・遷延化すること、亜鉛欠乏マウスにおける ICD 病変部の病理組織像が亜鉛欠乏患者の皮膚炎部の組織学的特徴と合致することを見出し、亜鉛欠乏による皮膚炎の本態が一次刺激性接触皮膚炎であることを明らかにした。さらに一次刺激性接触皮膚炎における主な起炎物質である細胞外アデノシン三リン酸（ATP）の解析において、一次刺激物質曝露による表皮細胞からの ATP 放出が亜鉛欠乏により増加すること、細胞外 ATP の不活化作用を有する表皮内ランゲルハンス細胞が亜鉛欠乏マウスおよび患者において減少・消失していることなどもわかり、表皮内での細胞外 ATP の過剰な蓄積が亜鉛欠乏において ICD が惹起されやすい要因であることも明らかとなった。以上のことから、亜鉛欠乏患者の口囲や外陰部、四肢末端に生じる皮膚炎は、それぞれ食べ物やし尿、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推測される。

KEY WORDS 亜鉛欠乏, 腸性肢端皮膚炎, 一次刺激性接触皮膚炎, ランゲルハンス細胞, アデノシン三リン酸

はじめに

亜鉛欠乏は細胞性免疫ならびに液性免疫を著明に低下させるため、これまで亜鉛欠乏に伴う皮膚炎は何らかの真菌感染症により引き起こされると推測されてきたが、最近この皮膚炎の本態が実は一次刺激性接触皮膚炎であり、その皮膚炎発症には表皮内ランゲルハンス細胞の減少・消失が深く関与していることが明らかとなった。本稿では、最近明らかとなった亜鉛欠乏に伴う皮膚炎の免疫学的発症メカニズムについて概説する。

1. 亜鉛欠乏と皮膚

亜鉛は細胞の増殖および発生・分化に必須な微量元素で、300 種類を超える酵素の構造維持や機能あるいは 2000 以上の転写調節因子の発現や機能に関与するとともに¹⁻³⁾、樹状細胞や肥満細胞において亜鉛は細胞外刺激を細胞内に伝達する細胞内セカンドメッセンジャーとしても機能する⁴⁾。亜鉛欠乏は先天的なものと後天的な（吸収不良症候群、経中心静脈栄養、慢性肝腎疾患、悪性腫瘍、過度のアルコール摂取、AIDS などによる）ものとに分かれ、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 億人存在するといわれる^{3,5)}。近年、腸管における亜鉛の細胞内への取り込みに重要な特異的輸送蛋白 ZIP4 をコードする SLC30A4 が AE の責任遺伝子であることが解明され⁶⁻⁸⁾、我々も、日本人 AE 患者における同遺伝子の新たな変異を報告している⁹⁾。

人体には 1.4g ~ 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、亜鉛欠乏により皮膚症状が出現し易いと考えられている。亜鉛欠乏症による皮膚症状は、腸性肢端皮膚炎と称され、眼瞼、口囲、鼻孔、耳周囲、肛門周囲、外陰部などの開口部および四肢末端に皮膚炎をみる。古い皮疹は尋常性乾癬類似の臨床像を呈し、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するが、真菌陰性である。その他、全身症状として、持続性の下痢や羞明、味覚障害、成長遅延、創傷治癒の遅延などがみられる。病変部皮膚の病理所見としては、表皮細胞の変性像（空胞化や裂隙形成）および異常角化（アポトーシス）細胞、染色性の低下（pale staining）が特徴的であり、真皮内に様々な程度で炎症性細胞の浸潤を伴う。

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¹⁰⁾。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る^{10,11)}。

2. 亜鉛欠乏と一次刺激性接触皮膚炎

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・皮膚炎が起きるのであろうか？

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、筆者らはこれらの皮疹が一種の“かぶれ”であるという仮説を立てた¹²⁾。一般に“かぶれ”すなわち接触皮膚炎はアレルギー性接触皮膚炎と一次刺激性接触皮膚炎に大別され、前者は感作が必要な T 細胞性免疫反応であるのに対し、後者は感作が不必要な主に好中球等による免疫反応であることがよく知られている¹³⁾。

まず、亜鉛正常マウスと低亜鉛食にて 5 週間飼育した亜鉛欠乏マウスの耳介皮膚にハプテン：DNFB を外用してアレルギー性接触皮膚炎を惹起したところ、免疫不全状態にある亜鉛欠乏マウスにおいて皮膚炎反応は有意に減弱していた。しかし、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、亜鉛欠乏マウスで逆に炎症反応の著明な増強と遷延化が認められた¹²⁾。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病理組織学的に検討したところ、ヒト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¹²⁾、腸性肢端皮膚炎の本態が一次刺激性接触皮膚炎であることが示唆された。

3. 亜鉛欠乏と ATP

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（adenosine 5' triphosphate; ATP）が炎症起炎物質として働き、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¹⁴⁾。そこで耳介皮膚に一次刺激性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、亜鉛欠乏マウスの皮膚からより多量の ATP が放出されることがわかった¹²⁾。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、一次刺激物質添加によって KC から誘導される ATP がより多く放出されることも明らかとなった¹²⁾。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

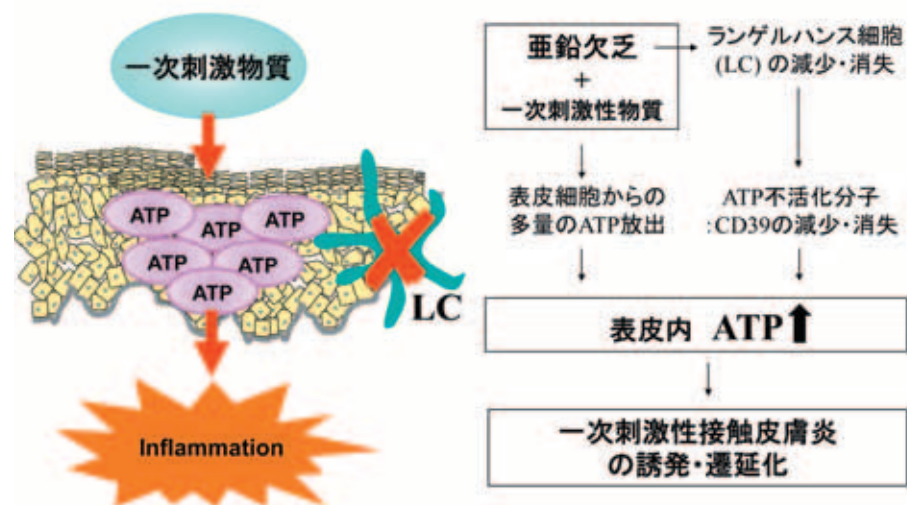


図1 亜鉛欠乏による皮膚炎の発症メカニズム

亜鉛が欠乏すると、一次刺激物質によって表皮細胞から大量のアデノシン三リン酸 (ATP) が細胞外に放出され、加えてランゲルハンス細胞が減少・消失しているため CD39 による ATP の不活化ができず、一次刺激性接触皮膚炎を発症しやすい。

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た (図1)。

前述の如く、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、炎症起因物質として重要な役割を果たす。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は「火消し役」的な役割を果たしている¹⁴⁾。そこで、表皮におけるランゲルハンス細胞数を調べたところ、亜鉛欠乏マウスではランゲルハンス細胞が著明に減少あるいは消失していることがわかった¹²⁾。また、ヒト腸性肢端皮膚炎患者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、全例で表皮内ランゲルハンス細胞の著明な減少あるいは消失が観察された¹²⁾。これらの実験結果は、腸性肢端皮膚炎患者ではランゲルハンス細胞が減少・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ことを示唆している (図1)。

おわりに

亜鉛欠乏によって表皮細胞がアポトーシス・壊死に陥りやすいことは以前より指摘されていたが、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る。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、肛門周囲、四肢末端の皮膚炎は、それぞれ眼脂や食べ物、し尿、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と考えられる。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反応が正常に認められるという研究結果¹⁵⁾によりうまく説明がつく。今後、より詳細な皮膚炎発症メカニズムについてさらなる研究が期待される。

◆文献

- 1) Prasad, A.S. Zinc : an overview. *Nutrition* 11 : 93-99, 1995.
- 2) Vallee, B.L., and Auld, D.S. Cocatalytic zinc motifs in enzyme catalysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 : 2715-2718, 1993.
- 3) Brown, K.H., et al. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 75 : 1062-1071, 2002.
- 4) Murakami, M., and Hirano, T. Intracellular zinc homeostasis and zinc signaling. *Cancer Sci* 99 : 1515-1522, 2008.
- 5) Maverakis, E., et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 56 : 116-124, 2007.
- 6) Kury, S., et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 31 : 239-240, 2002.
- 7) Wang, K., et al. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 71 : 66-73, 2002.
- 8) Kury, S., et al. Mutation spectrum of human SLC39A4 in a panel of patients with acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat* 22 : 337-338, 2003.
- 9) Nakano H., et al. Novel and recurrent nonsense mutation of the SLC39A4 gene in Japanese patients with acrodermatitis enteropathica. *Br J Dermatol* 161 : 184-186, 2009.
- 10) Rink, L., and Haase, H. Zinc homeostasis and immunity. *Trends Immunol* 28 : 1-4, 2007.
- 11) Prasad, A.S. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis* 182 Suppl 1 : S62-68, 2000.
- 12) Kawamura T., et al. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest* 122 (2) : 722-32, 2012.
- 13) 川村龍吉, 島田眞路: 皮膚の病気のすべて かぶれ (接触皮膚炎). *からだの科学* 262号 pp26-29, 2009
- 14) Mizumoto, N., Kumamoto, T., Robson, S.C., Sevigny, J., Matsue, H., Enjyoji, K., and Takashima, A. CD39 is the dominant Langerhans cell-associated ecto-NTPDase : modulatory roles in inflammation and immune responsiveness. *Nat Med* 8 : 358-365, 2002.
- 15) Zhang, L., and Tinkle, S.S. Chemical activation of innate and specific immunity in contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 115 : 168-176, 2000.