

診る・わかる・治す
皮膚科臨床アセット

A S S e t

15

母斑と母斑症

総編集◎古江増隆
専門編集◎金田眞理

中山書店

序

母斑, というのは古くから知られた疾患で, Unna は「遺伝的胎生素因に基づき, 生涯の様々な時期に発現し, 徐々に発育し, 色調かたちの異常を主体とする, 限局性の皮膚奇形」と定義している. 古くは“アザ”と呼ばれ, しばしば Blaschko 線や, 体節に沿って出現することが知られていた.

Blaschko 線は発生における表皮原基細胞の移動の経路を示したものである. 一方, 神経堤由来細胞もまた, 発生の初期から多種類の細胞に分化しながら, 最終到着点に至る大移動を繰り返し広げる. これら長い発生の過程で, 表皮原基細胞や神経堤由来細胞が, 決められた道筋を経て, 間違いなく到着点に到達するためには種々のシグナルによる複雑な調節が必要である. 発生の過程において細胞を誘導してきたこれらのシグナル伝達系は, 発生の過程が終了すると, 今度は, それぞれの臓器で特異的な調節にあたる. この調節が乱れると発生経路上や特異臓器に病変を生ずる. たとえば, 結節性硬化症では mTOR のシグナルの異常が, 皮膚の血管線維腫や腎臓の血管筋脂肪腫をはじめとする全身の過誤腫を引き起こすと同時に, 皮膚では白斑, 中枢神経系ではてんかんや自閉症などの行動異常を起こすことになる. また表皮母斑症候群では Blaschko 線に沿った“アザ”と同時に中枢神経症状や骨格系等の異常を呈してくる.

このように母斑と共通の病変が皮膚のみならず全身の諸臓器にも出現し, 一つのまとまった疾患単位を形成したものが母斑症であると考えられる. 最近, 母斑症の原因遺伝子が同定され, それらの作用機序が解明されるに及んで, 同一原因が皮膚のみならず, 神経系や骨など多数の臓器に, 一見異なってみえる病変を生じるメカニズムがわかってきた. これら最近の基礎研究のデータに基づいて考えると, 母斑や母斑症というのは, 発生過程から始まる全身のシグナル伝達病としてとらえることが可能になる.

本書では, 今までと少し視点を変えて, 母斑を発生という面から, 母斑症をシグナル伝達病としてとらえてみた. 母斑症をシグナル伝達病ととらえることは, 多数の臓器にわたる種々の症状を理解するのに役立つと同時に, 分子標的療法など, 今後新しい治療法を考えていくうえでも有用であると思われる.

2013 年 7 月

専門編集 金田眞理
大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学

I 母斑・母斑症総論

1. 母斑と母斑症の定義	三橋善比古	2
2. Blaschko 線とモザイク	三橋善比古	6
3. 間葉系細胞の発生	太田有史	13
4. 表皮細胞の発生	秋山真志	23
5. 色素細胞の発生	吉澤順子, 鈴木民夫	30
6. シグナル伝達病としての母斑症	金田真理	35
7. 母斑症の遺伝相談	三橋善比古	42

II 母斑

■ 上皮系母斑

8. 表皮母斑	谷川瑛子	46
9. 面皰母斑	谷川瑛子	52
10. 毛嚢母斑	谷川瑛子	56
11. 脂腺母斑	桐生美麿	59
12. エクリン母斑	桐生美麿	64
13. アポクリン母斑	桐生美麿	66
14. 副乳	桐生美麿	68

■ 神経堤起源細胞系母斑

15. 扁平母斑	田所丈嗣	71
16. 色素細胞母斑	安齋真一	76
17. 青色母斑	田中 勝	88
18. 太田母斑	村上富美子	93
19. 伊藤母斑	村上富美子	97
20. 後天性真皮メラノサイトーシス (対称性真皮メラノサイトーシス)	村上富美子	99
21. 蒙古斑	村上富美子	105

22. 脱色素性母斑（白斑性母斑）	原 弘之, 落合豊子	108
-------------------	------------	-----

■間葉細胞系母斑

23. 結合組織母斑	澄川靖之, 山下利春	113
24. 表在性皮膚脂肪腫性母斑	箆井泰江, 山下利春	117
25. 貧血母斑	肥田時征, 山下利春	120
26. 軟骨母斑	菅 裕司, 山下利春	124
27. 平滑筋母斑（立毛筋母斑）	加藤潤史, 山下利春	128

■脈管系母斑および腫瘍

28. 脈管系の母斑（脈管形成異常）と腫瘍（血管腫）について	田中 勝	131
29. 乳幼児血管腫（IH）	田中 勝	134
30. Kasabach-Merritt 現象（KMP）	田中 勝	140
31. クモ状血管腫	田中 勝	143
32. ポートワイン母斑（火焰状母斑），毛細血管性形成異常（CM）	田中 勝	145
33. 静脈性形成異常（VM）	田中 勝	148
34. 動静脈性形成異常（AVM）	田中 勝	151

Ⅲ 母斑症

35. 表皮母斑症候群	樽谷勝仁	154
36. 基底細胞母斑症候群	藤井克則	159
37. 神経線維腫症 1 型	吉田雄一	164
Column : MPNST（悪性末梢神経鞘腫瘍）	吉田雄一	171
Column : 神経線維腫症 1 型の色素斑の病態	古村南夫	173
Column : Legius 症候群（NF1-like syndrome）とカフェオレ斑を伴う症候群	古村南夫	177
38. 神経線維腫症 2 型	荒木令江, 南部晶子, 小林大樹	181
Column : schwannomatosis（神経鞘腫症）	村上有香子	190
39. 結節性硬化症	金田眞理	194
Column : Birt-Hogg-Dubé 症候群	金田眞理	205
40. Peutz-Jeghers 症候群	狩野葉子	209

41. Gardner 症候群	久保宜明	214
42. Cowden 病	久保宜明	219
Column : PTEN hamartoma tumor syndrome	久保宜明	226
43. Cronkhite-Canada 症候群	久保宜明	228
44. LEOPARD 症候群	寺尾美香	231
Column : RAS/MAPK 経路の異常をきたす症候群 (RASopathies)	寺尾美香	235
45. 神経皮膚黒色症	野口武俊, 大原國章	240
46. 色素失調症	中西 元	245
47. 伊藤白斑	大磯直毅	253
48. 毛細血管拡張性運動失調症	菊地克子	259
49. Osler 病	阿部理一郎	265
50. 青色ゴム乳首様母斑症候群	波多祐紀, 細川 亙	269
51. Maffucci 症候群	波多祐紀, 細川 亙	273
52. von Hippel-Lindau 病	執印太郎, 田村賢司, 井上啓史, 山崎一郎	276
53. Sturge-Weber 症候群	田村敦志	283
54. Klippel-Trenaunay 症候群	田村敦志	290
Column : vascular malformation and hemangiomatosis syndrome		
	田村敦志	296
55. 先天性血管拡張性大理石様皮斑	倉持 朗	298
Column : macrocephaly-capillary malformation (M-CM) および/あるいは macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome (M-CMTC)	倉持 朗	309
56. 色素血管母斑症	倉持 朗	315
57. 先天性角化不全症	高橋健造	325
References		330
Index		360

▶ OMIM について

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) はアメリカ National Center for Biotechnology Information (NCBI) によるヒトの遺伝性疾患, 疾患関連遺伝子のデータベースです.
検索サイト (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) にアクセスしてコード番号を入力することにより, 最新の情報を得ることができます.

6

シグナル伝達病としての
母斑症

シグナル伝達機構

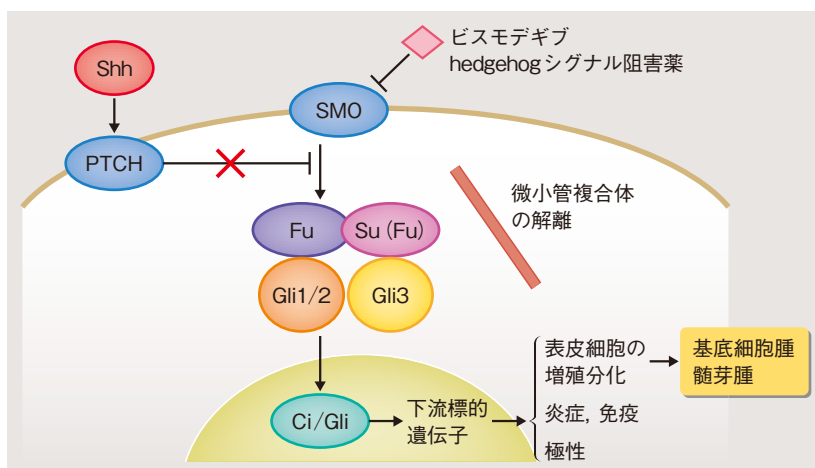
- 生物は、細胞レベルや臓器レベルで、種々の信号を出し合って周囲の環境の変化や内的な変化に対応し、ホメオスタシスを維持し、生存や進化を図っている。これらの信号のメカニズムとして基本になるのがリン酸化、脱リン酸化である。ある種のアダプター分子が受容体に結合することによって、その下流で順次リン酸化のカスケードが活性化され、転写因子などに影響を与え、最終的に細胞の増殖や、分化、細胞死など種々の変化を引き起こす。これらに関与する主要なシグナル伝達物質とその主要経路を1に挙げた。これらシグナル伝達物質、経路のいずれに異常が起きても生物に大きな影響を与え、時にそれが疾患として認識されることになる。
- 例えば、hedgehog signaling についてみると、2に示すように、細胞レベルにおいて、PTCH1はSMOを抑制しているが、Shhがその受容体であるPTCH1と結合すると、PTCH1のSMOに対する抑制が解

1 シグナル伝達の主要経路

1. trimeric G proteins (三量体 G 蛋白質)
2. small GTP-binding protein (GTPase 活性, GTP, GDP に特異的結合)
Ras, Rho, Rab, Arf, Ran
3. protein tyrosine kinase
4. protein phosphatase
protein serine/threonine phosphatase (PP) ; carcunurin
protein tyrosine phosphatase (PTP) ; SHP1/2
5. phospholipid mediator
phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)
6. MAP (mitogen-activated protein) kinase cascades
7. NF- κ B signaling
8. Smad signaling
9. Wnt/ β -catenin signaling
10. Fas signaling
11. Notch signaling
12. JAK/STAT signaling
13. hedgehog signaling

2 hedgehog signaling と基底細胞母斑症候群

Shh : Sonic hedgehog,
PTCH : patched,
SMO : smoothened,
Ci/Gli : cubitus interruptus,
Fu : fused,
Su(Fu) : suppressor of fused.



除され、その結果、微小管複合体の解離が起こり、Gli1/2 が核内に移動し転写を促進する。Shh のホモログである Dhh, Ihh の異常ではそれぞれ生殖細胞、骨格系の異常が起こることが報告されている。PTCH1 遺伝子の異常が発生初期に起こると、中枢神経系に異常を呈し、高頻度に髄芽腫様の組織を呈する小脳腫瘍が起こる。表皮で PTCH1 遺伝子に異常が生ずると、基底細胞腫が発生しやすくなる。実際、自然発生の基底細胞腫の 30~40 %に PTCH1 遺伝子の異常が認められる。ところで、遺伝的にこの PTCH1 遺伝子に異常が生じる基底細胞母斑症候群(basal cell nevus syndrome : BCNS) では、全身に基底細胞腫が多発し、同時に顎骨嚢胞や大脳鎌の石灰化をはじめとする種々の骨格の異常や髄芽腫、卵巣線維腫や精神発達遅滞などを呈する。基底細胞母斑症候群に認められるこれらの症状は、hedgehog signaling の働きでよく説明できる。

同一のシグナル伝達系における症状の類似性

- 病因となるシグナル伝達物質が違っていても、シグナル伝達系が同じで、最終的に同じものに集束するような場合は、各疾患の症状に共通点が多い。
- PI3K-PTEN-Akt の系をみると、PTEN 遺伝子はヒト染色体の 10q23.3 に位置する癌抑制遺伝子で、さまざまな臓器で、発生、分化、細胞増殖、輸送、細胞サイズの調節、幹細胞の維持、アポトーシスなど種々の作用を有する。T 細胞においては自己抗体の産生、B 細胞においては免疫グロブリンのクラススイッチに関与し、表皮細胞における皮膚腫瘍、脳においては巨脳、層構造の障害、神経幹細胞の増加、心筋においては肥大、心収縮力の低下、前立腺の癌発生、乳腺における乳癌発生、血管内皮細胞の増殖亢進など、臓器特異性に種々の作用をもっている。し

3 PI3K-PTEN-Akt シグナル系と疾患

	Cowden 病	Lhermitte-Duclos 病	Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群	Proteus 症候群
原因遺伝子	<i>PTEN</i> (80 %)	<i>PTEN</i> (83~100 %)	<i>PTEN</i> (60 %)	<i>PTEN</i> (20 %), <i>SDHB</i> / <i>SDHD</i>
外表奇形	手足の角化(90~100 %)		前額突出, 小顎症, 斜視, 鞍鼻, 広い鼻, たれ目, 眼瞼下垂, 性器の色素斑	長頭症, 鞍鼻, 広い鼻, たれ目, 眼瞼下垂, 血栓 症, 肺塞栓
骨	巨脳症		巨脳症	非対称性の過形成
肺				嚢胞性肺病変
血管系	血管異常 (hemangioma, AV malformation)		血管腫	血管奇形 (54 %) (cap- illary, venous, lymphatic)
新生物	外毛根鞘腫, 口唇粘膜乳 頭腫, 甲状腺腫 (75 %), 子宮筋腫, 脂肪腫, 線維 腫, 泌尿・生殖系過形成	小脳異型性神経節細胞腫 (失調・脳圧亢進)	脂肪腫, 甲状腺腫	脳回転状の結合組織母 斑, 線状表皮母斑, 脂肪 腫, 脂肪過形成, 子宮卵 巣嚢腫, 腺腫, 耳下腺腫 瘍
消化管病変	消化管ポリポース		消化管の過誤腫性ポリ プ (35~40 %)	非腺腫性偽ポリポース
悪性新生物	乳癌 (51 %), 甲状腺癌 (21 %), 子宮内膜癌 (19 %)	なし	なし	なし
その他	時に精神発達遅滞	失調, 脳圧亢進, Cowden 病の一亜型	時に精神発達遅滞	非対称性, 非均整, 部分 的な過形成, 突然変異, 増殖傾向

たがって, 遺伝的に *PTEN* 遺伝子の異常をきたす疾患 *PTEN* hamar-
toma tumor syndrome では, これらの作用を反映し, 神経, 皮膚, 子
宮, 乳腺など多数の臓器における種々の症状が認められるが, それぞれ
の疾患の症状には互いに共通のモノも多い (3).

- 次いで, PI3K-Akt の下流にある Akt-mTOR の系をみる. *TSC1*,
TSC2 遺伝子の異常の結果, その下流の mTOR に対する抑制がとれ,
結節性硬化症が起こる. 一方, mTORC1 を抑制する *folliculin* (*FLCN*)
遺伝子異常の結果, Birt-Hogg-Dubé 症候群 (BHD) が発症する. 結節
性硬化症も BHD も, それぞれの遺伝子異常の結果, mTORC1 の活性
化を引き起こすことになり, 肺の嚢胞, 腎腫瘍, 皮膚腫瘍のみならず,
甲状腺・乳腺・子宮の腫瘍, 消化管ポリポースと互いによく似た症状
を呈する*1.

*1 「39. 結節性硬化症」
の項を参照.

同一のシグナル伝達系における疾患の相違性

- これらのシグナル伝達経路は多くの細胞において共通のシステムである
が, 同一のシグナル伝達系であっても作用する組織や臓器によってその
結果に違いが生じてくることがある.

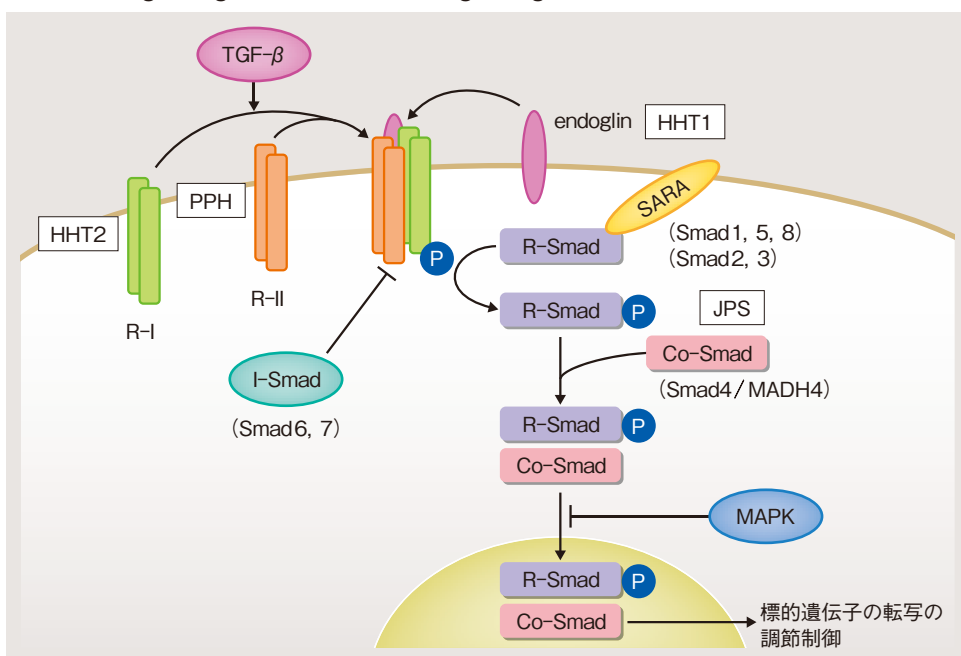
Box 1

TGF- β は、細胞増殖や分化を制御し、細胞死を促すことが知られているサイトカイン（細胞の働きを調節する分泌性蛋白の一種）で、哺乳類においてそのファミリー分子は約40種類報告されており、TGF- β スーパーファミリーを構成する。TGF- β スーパーファミリーは、大きく分けて3つの異なるサブファミリーに分類され、それぞれTGF- β ファミリー、アクチビンファミリー、お

よびBMP（bone morphogenetic protein）ファミリーである。

TGF- β スーパーファミリーの受容体は2種類のセリン/スレオニンキナーゼ型受容体で、哺乳類では7種類のI型受容体（ALK1～7）と5種類のII型受容体（ActRII, ActRIIB, T β RII, BMPRII, AMHRII）が知られている。

4 TGF- β signaling cascade (Smad signaling) と関連疾患



- TGF- β スーパーファミリーのシグナル伝達経路として有名な Smad シグナル伝達経路は4に示すように、I 型、II 型受容体はホモ二量体として細胞膜に存在し、リガンドが結合するとヘテロ四量体を形成する。ヘテロ四量体が形成されると、II 型受容体はそのセリン/スレオニンキナーゼ活性により、I 型受容体の複数のセリンをリン酸化する。リン酸化によって活性化された I 型受容体は、自身のセリン/スレオニンキナーゼ活性によりその基質である Smad などの細胞内シグナル伝達物質をリン酸化する。
- 活性化された R-Smad は Co-Smad (Smad 4) と複合体を形成し、核内に移行し、標的遺伝子の転写の調節制御に関与する。I-Smad は I 型受容体の R-Smad の活性化を抑制すると同時に、Smad 7 が活性化 I 型受

5 TGF- β -Smad シグナルと関連疾患

	Peutz-Jeghers 症候群	若年性ポリポシス (JPS)		遺伝性出血性末梢 血管拡張症 1 型 (HHT1)	遺伝性出血性末梢 血管拡張症 2 型 (HHT2)
原因遺伝子	<i>LKB1/STK11</i>	<i>SMAD4/MADH4</i>	<i>BMPR1A/ALK3</i>	<i>ENG</i>	<i>ALK1/ACVRL1</i>
染色体	19p13.3	18q21.1	10q22.3	9q33-q34.1	12q11-q14
頻度	1/200,000	1/100,000 (JPS の 15 %)	JPS の 25 %	1/100,000	
特徴	色素斑 (口唇, 粘膜, 手, 足など皮膚) メラニン色素の増 加			鼻出血 皮膚網細血管拡張 肺動静脈瘻 脳動静脈瘻 肝動静脈瘻 心動静脈瘻	
消化管	消化管ポリポーシ ス (過誤腫)	消化管ポリポーシ ス (過誤腫)	消化管ポリポーシ ス (過誤腫)	幼少時のポリープ 消化管出血	消化管出血
悪性新生物	食道癌, 胃癌, 小 腸癌, 大腸癌, 膵 臓癌	大腸癌, 膵臓癌, 胃十二指腸癌, 乳 癌, 前立腺癌, 肝 細胞腫瘍	消化器癌 (早期)		

Box 2

TGF- β の I 型受容体は通常 ALK5 で, Smad 1, 5, 8 を活性化するが, ALK1 を介した TGF- β シグナルは Smad 2, 3 を活性化する. TGF- β の II 型受容体は T β RII である. activin の I 型受容体は ALK4, II 型受容体は ActRII/ActRIIB で, BMP は ALK2/3/6 が I 型受容体, BMPRII/ActRII/ActRIIB が II 型受容体である.

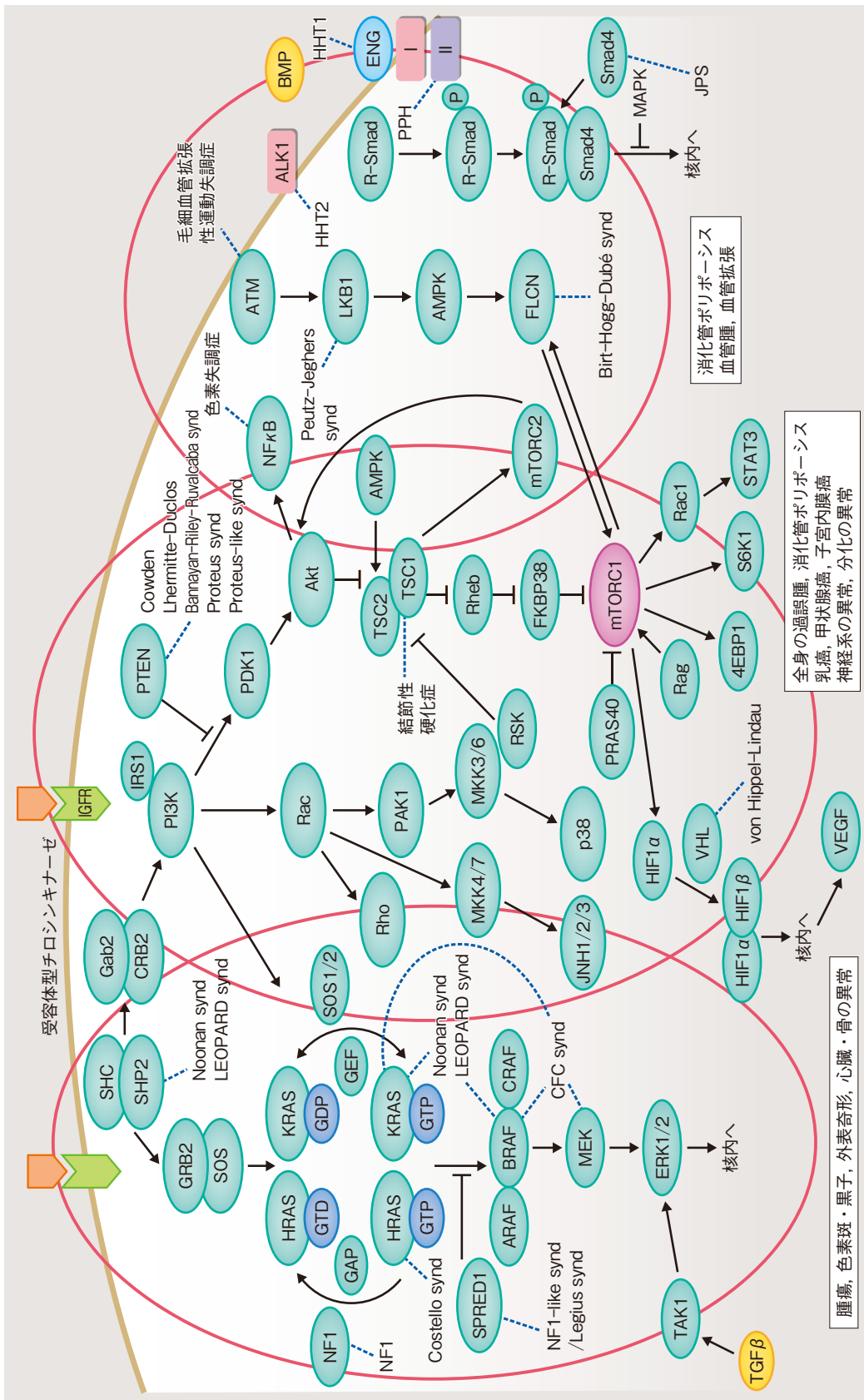
Box 3

Smad は, R-Smad, Co-Smad, I-Smad の 3 種類に分類され, 哺乳類では現在 8 個の Smad が同定されており, R-Smad のうち Smad 2, 3 は TGF- β や activin によって, Smad 1, 5, 8 は activin によって活性化される. TGF- β の I 型受容体は通常 ALK5 であるが, ALK1 を介した TGF- β シグナルは Smad 1, 5, 8 を活性化する. Co-Smad は Smad 4 のみで, I-Smad は Smad 6, 7 である.

容体に結合することにより, ユビキチン/プロテアーゼ機構で分解される. TGF- β -Smad シグナル伝達機構は細胞周期制御に重要であり, このシグナルの異常により, 腫瘍の多発が知られている.

- ALK2 の異常により癌が多発することが知られているが, 遺伝性非ポリープ性大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer : HNPCC) の原因遺伝子は *ALK2* 遺伝子である. *Smad4* 遺伝子は染色体 18 番

受容体型子口シンキナーゼ



18q21.1 に存在する癌抑制遺伝子で、膵臓癌の約半数にこの遺伝子の異常がみられ、大腸癌でも高頻度に異常が認められる。この *Smad4* 遺伝子の異常で起こる疾患が若年性ポリポーシス (juvenile polyposis syndrome : JPS) でもある。

- TGF- β の I 型受容体は通常 ALK5 であるが、血管内皮細胞に局限したものとして、ALK1 がある。一方、血管内皮細胞で特異的に発現する ALK1 に異常をきたすと血管内皮細胞の増殖が起こり、血管増殖が全身に起こり、癌ではなく、鼻出血や皮膚や消化管の血管拡張、それに伴う出血、肝臓や肺、脳の動静脈奇形を主症状とする疾患、遺伝性出血性末梢血管拡張症 2 型 (hereditary hemorrhagic telangiectasia 2 : HHT2) が起こることになる。この *ALK1* 遺伝子の異常による HHT2 と同様に、血管内皮細胞において、TGF- β スーパーファミリーの受容体と結合する受容体である endoglin (ENG) の遺伝子異常では遺伝性出血性末梢血管拡張症 1 型 (HHT1) が起こってくる。家族性原発性肺高血圧症 (familial primary pulmonary hypertension (PPH)) の原因遺伝子としては BMP II 型受容体の遺伝子が同定されている (4, 5)。
- このように、同じシグナル伝達系の異常で起こっていても、起こる組織や臓器が異なることによって一見異なった疾患に思われることもある。

シグナル伝達系と母斑症

- 詳細はそれぞれの項に譲るが、いくつかのシグナル伝達経路と疾患の関係を 6 にまとめた。6 に示したように、ATM の異常で毛細血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia) が、LKB1 の異常で Peutz-Jeghers 症候群が起こる。LKB1 の欠損の結果、mTOR が活性化するために、Peutz-Jeghers 症候群においても Cowden 病と類似の症状がみられる。RAS-MAPK シグナル系の異常では、神経線維腫症、Legius 症候群、Costello 症候群、CFC 症候群、Noonan 症候群、LEOPARD 症候群などが挙げがってくる*2。
- 母斑症をこのようなシグナル伝達病としてとらえることにより、TGF- β -Smad の系では消化管ポリポーシス、血管腫、血管拡張が、PI3K-Akt-mTOR の系では全身の過誤腫、消化管ポリポーシス、乳癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、色素異常や神経系の異常が、RAS-MAPK の経路では腫瘍、色素斑・黒子、外表奇形、心臓・骨の異常が共通に高頻度に認められることがわかる (6)。
- 母斑症をシグナル伝達病と考えることは、多数の臓器にわたる種々の症状を理解するのに役立つと同時に、分子標的療法など、今後新しい治療法を考えていくうえでも有用であると思われる。(金田真理)

*2 「Column : RAS/MAPK 経路の異常をきたす症候群 (RASopathies)」の項を参照。

▶ 文献は巻末に収載

ひ ふ か りんしょう
皮膚科臨床アセット 15

ぼ はん ぼ はん しょう
母斑と母斑症

2013 年 9 月 10 日 初版第1刷発行 © 〔検印省略〕

総 編 集 ふ る え ますたか
古江増隆

専門編集 か ね だ ま り
金田真理

発 行 者 平 田 直

発 行 所 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン・装丁 花本浩一 (麒麟三隻館)

印刷・製本 三松堂株式会社

ISBN978-4-521-73352-4

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

- 本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

- **JCOPY** < (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

- 本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。