

令和 3 年 6 月 20 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07013

研究課題名(和文) 特発性後天性全身性無汗症の原因と病態の解明 治療法の確立を目指して

研究課題名(英文) Elucidation of the cause and pathological process of acquired idiopathic generalized anhidrosis

研究代表者

佐野 健司 (Sano, Kenji)

信州大学・医学部・委嘱講師

研究者番号：50205994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の原因探求の一環として、AIGA患者の有汗部と無汗部の皮膚汗腺を形態学的に比較した結果、無汗部汗腺明細胞が浮腫性に障害され、その障害の程度がAIGAの血清マーカーとされるCEAと相関していた。電顕的に観察すると明細胞の浮腫性崩壊は、CEAが最も高発現を示す細胞間細管という隣接する明細胞の破壊に基づくものと理解された。免疫染色で、明細胞特異的分子carbonic anhydrase II(CA II)の発現が著減しており、明細胞の萎縮や消失に相当するものと考えられた。明細胞に発現している分子であるCA II, M3などの自己抗体の有無を検索したが陰性であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

熱中症が数多く報告されている昨今、AIGA患者はその危険群に入り、症状が軽度のものを含めるとAIGA患者とAIGA予備軍は相当数に上るものと推定される。AIGAの原因は確定できないまでも、初期に汗腺形態の変化は有意ではないものが多いとされて来ていたが、今回の研究により汗腺の器質的な障害が生じていることが明白となった。その成因は自己抗体は否定的であり、非自己抗体性の炎症性のものであることが推定される。今後、熱中症予防の観点で、さらに知見を積み重ねて発症メカニズムの解明につながるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：To determine precise morphological changes and CA II expression in eccrine glands of AIGA patients, electron-microscopic observation and immunohistochemistry were applied to skin of both anhidrotic(non-sweating) and normohidrotic (sweating-preserved) sites, taken from each patient clinically diagnosed with AIGA. We found consistent clear cell injury in eccrine glands in anhidrotic skins of AIGA patients. Electron micrographs demonstrated edematous, swollen and destructive damage in clear cells of eccrine glands from non-sweating areas of almost all AIGA patients. Immunohistochemically, clear cells showed reduced CA II expression that heterogeneously distributed in non-sweating skin. Some areas showed almost complete loss of CA II expression despite of preserved dark cells, and others showed mild or moderate loss of it. Selective destruction of clear cells resulting in heterogenous atrophy in AIGA patients may be important to elucidate its etiology.

研究分野：分子病理学

キーワード：AIGA Carcinoembryonic antigen Clear cell injury Dark cell 細胞内細管

## 1. 研究開始当初の背景

特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) では、汗腺形態に有意な器質的異常はないものが多いとされて来た。しかし、これは無汗部のみの皮膚汗腺を光顕レベルで観察した所見であり、汗腺微細構造の変化や汗腺細胞種の識別などは行われておらず、微細な変化があっても病的な変化との認識が出来ないものと考えられた。今回同一患者の無汗部と有汗部を比較しながら汗腺超微形態を電顕にて観察したところ、明瞭な汗腺形態の異常が同定された。

## 2. 研究の目的

究極的には AIGA の原因を突き止め、治療に資することではあるが、まず障害部位や障害細胞を同定することは、病気の発症原因や進展メカニズムを解明し、効果的な治療を選択する上で、欠かせない。そこで、無汗症の有汗部と無汗部生検材料を使用して、電顕的および汗腺細胞特異的抗体を使用して、障害標的細胞とその障害の性質を評価することが目的である。

## 3. 研究の方法

無汗部と有汗部が同時に得られた AIGA 皮膚検体 15 例を対象に、汗腺暗細胞のマーカーである FoxA1 と明細胞のマーカーCAII の免疫染色を行って比較検討した。そのうちの 10 例については電顕での検討も追加検討した。

## 4. 研究成果

まず、電顕での汗腺形態を提示する。症例 1 の有汗部の汗腺は、電顕では内腔面に高密度な顆粒を有する暗細胞が存在し、その基底側に明細胞が位置している。さらにその基底側の基底膜直上に筋上皮細胞が整列している (J Dermatol, 2021,48:439-446, Fig.1)。理解のために、右側に模式図を示し、3 種類の細胞の位置関係と構造物を示している。汗腺分泌活動は dermcidin などの抗菌物質を分泌する暗細胞と汗の主成分である水を分泌する明細胞の 2 種類である。隣接する 2 個の明細胞の細胞膜で構成される細胞間細管 (intercellular canaliculus=IC) が観察される。

一方、症例 1 の無汗部の電顕では、Fig.2 (J Dermatol, 2021,48:439-446) に示すように明細胞の浮腫が明らかであり、ミトコンドリアなどの細胞内小器官の減少、消失が認められ、残存した細胞内小器官は浮腫状基質に浮かんでいるように見える。また、細胞間細管 (IC) も明細胞の浮腫性変化に伴って障害されているものと考えられる。

電顕観察では一部の汗腺に限定されるため、免疫染色によって明細胞と暗細胞を同定し、組織全体で明細胞傷害の程度を評価した。Fig.4 (J Dermatol, 2021,48:439-446) に症例 2 の無汗部と有汗部の HE 像、およびこれとほぼ同じ部位の CA II 染色、FoxA1 染色を提示した。この図で、無汗部と有汗部を比較すると、暗細胞の変化が目立たないにも関わらず、明細胞傷害を示唆すると考えられる CA II の発現低下が顕著であることがわかる。

次に症例 2 の無汗部位につき、CA II 発現と連続切片で作成したほぼ同じ汗腺の HE 所見を 4 か所並べた (J Dermatol, 2021,48:439-446, Fig.5)。a/b, c/d, e/f, g/h がそれぞれ対になっていることがわかる。

ここで強調したい点は、CA II 発現の程度、つまり明細胞傷害の程度によって、汗腺の萎縮

が生じているということである。ある。

高度に発現低下を示す b, h の汗腺は矢印の長さで示す汗腺萎縮が高度である (a, g)。そして、このような不均一に萎縮の程度が混在した汗腺が無汗部に分布していることも重要と考えられる。

電顕で観察されたすべての症例で、明細胞の浮腫状変化を示し、これに対応する CAII 発現減弱が観察された。

考察：AIGA は汗腺形態に有意な形態変化はないものが主流とされて来たが(1)、HE レベルでの評価は難しく、同一症例の有汗部と無汗部を比較してようやくその有意差が認識できるものと思われる。その障害部位は明細胞と言わざるを得ない。CAII は細胞質を認識する抗体なので、明細胞が崩壊するような大きな障害を生じた場合はおそらく CA II は消失してしまうものと思われる。明細胞傷害が電顕的にのみ認識できるような軽微な浮腫であれば、免疫染色では CA II の減弱が浮腫の程度に応じて生じるものと推測される (2)。

近年、血清 CEA の上昇が AIGA の一つのマーカーとされて来ており (3,4)、我々も半数の AIGA での血清 CEA 上昇を確認している(5)。CEA は汗腺では IC の部分に最も強く発現しており、明細胞傷害に随伴的に生ずると考えられる IC の傷害が血清 CEA の上昇に繋がっていると考えるのが合理的と思う (2)。

結論：多くの AIGA 例で、明細胞傷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 canaliculus(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、明細胞傷害は AIGA の発症機序に関係した重要な変化と思われる。

#### 文献：

1. Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A et al. :Idiopathic pure sudomotor failure: anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. *Neurology*, 63,1476-80, 2004
2. Sano K, Asahina M, Uehara Tet al. :Clear cell injury associated with reduced expression of carbonic anhydrase II in eccrine glands consistently occurs in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *J Dermatol.*, doi: 10.1111/1346-8138.15722, 2021
3. Honma M, Iinuma S, Kanno K et al. Correlation of disease activity and serum level of carcinoembryonic antigen in acquired idiopathic generalized anhidrosis: A case report. *J Dermatol*, 42, 900-2, 2015
4. Honma M, Iinuma S, Kanno K et al. Serum carcinoembryonic antigen (CEA) as a clinical marker in acquired idiopathic generalized anhidrosis: a close correlation between serum CEA level and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30, 1379-83, 2016
5. Sano K, Asahina M, Uehara Tet al. 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*, 31, 2097-103, 2017

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 佐野健司、朝比奈正人	4. 巻 27
2. 論文標題 ノルエピネフリン合成酵素は特発性後天性全身性無汗症と関係あるか	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 発汗学	6. 最初と最後の頁 2-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinugawa Y, Uehara T, Matsuda K, Kobayashi Y, Nakajima T, Hamano H, Kawa S, Higuchi K, Hosaka N, Shiozawa S, Ishigame H, Nakamura T, Maruyama Y, Nakazawa K, Nakaguro M, Sano K, Ota H.	4. 巻 214
2. 論文標題 Promoter hypomethylation of SKI in autoimmune pancreatitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathol Res Pract.	6. 最初と最後の頁 492,497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimori N, Umemura T, Kimura T, Tanaka N, Sugiura A, Yamazaki T, Joshita S, Komatsu M, Usami Y, Sano K, Igarashi K, Matsumoto A, Tanaka E.	4. 巻 24
2. 論文標題 Serum autotaxin levels are correlated with hepatic fibrosis and ballooning in patients with non-alcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 1239,1249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v24.i11.1239.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K Sano , M Asahina , T Uehara , K Matsumoto , N Araki , R Okuyama	4. 巻 48
2. 論文標題 Clear cell injury associated with reduced expression of carbonic anhydrase II in eccrine glands consistently occurs in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 439-446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15722.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐野健司、朝比奈正人、荒木信之、山中義崇	4. 巻 28
2. 論文標題 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	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 発汗学	6. 最初と最後の頁 22 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 佐野健司、朝比奈正人
2. 発表標題 ノルエピネフリン合成酵素は特発性後天性全身性無汗症と関係あるか
3. 学会等名 第27回日本発汗学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野健司、山中正二、上原 剛、朝比奈正人
2. 発表標題 特発性後天性全身性無汗症の無汗部と有汗部の比較および血清マーカーの検討
3. 学会等名 第109回日本病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野健司
2. 発表標題 特発性後天性全身性無汗症の汗腺電顕観察
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐野健司、上原 剛、岩谷 舞、小林翔太、荒木信之
2. 発表標題 兄弟発症を示した特発性後天性全身性無汗症の汗腺形態変化
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐野健司、朝比奈正人、荒木信之、山中義崇
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第28回日本発汗学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	上原 剛  (Uehara Takeshi)  (80402121)	信州大学・学術研究院医学系・准教授   (13601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------