

## 第 1 回杏林医学会研究助成金 部門 B 研究報告

## 特発性後天性全身性無汗症における発症性差の背景にあるメカニズムの解析

下 田 由莉江

杏林大学医学部皮膚科学教室

## 【背景】

特発性後天性全身性無汗症 (acquired idiopathic generalized anhidrosis: AIGA) は全身性の発汗低下をきたす原因不明の疾患であり、男性に好発し女性患者は非常に稀である<sup>1)</sup>。患者は熱中症を繰り返し、生活に大きな支障を来す<sup>1)</sup>。生体には不要な免疫応答から逃れる機構として免疫学的特権 (immune privilege: IP) が存在することが知られる<sup>2)</sup>が、我々は汗腺にも IP が存在することを見出した<sup>3)</sup>。その破綻が汗腺周囲の炎症が顕著なサブタイプの AIGA (inflammatory type (infAIGA)) の発症の一因となり得ることを報告している<sup>4)</sup>。

## 【目的】

本研究では、AIGA において発症の性差が生じる理由を解明するために男女 AIGA 患者の汗腺におけるバイオマーカーと IP 分子の発現強度を皮膚生検検体を用いて半定量的デジタル画像解析と免疫組織化学染色を組み合わせて比較した<sup>3,4)</sup>。

## 【方法】

まず男性 AIGA 患者 (n=11) の皮膚生検組織の残余ブロックを用いて、IP 分子の発現を正常皮膚検体 (n=10) と比較した。皮膚生検検体の免疫組織化学染色を施行し得られた画像を 8-bit グレースケールに変換し、表皮基底層、汗管、汗腺の各測定部位の明度を複数箇所ランダムに測定し平均値を算出した。また、発汗テスト時の臨床写真を image J を用いて画像解析する<sup>3,4)</sup> ことにより、治療前後の発汗改善率の定量化を試みた。ヨード澱粉法により黒色に変化した面積の割合と測定部位の明度の平均を掛け合わせ、治療前後の比率を improvement index と定義した<sup>4)</sup>。

## 【結果】

男性 AIGA では、温熱負荷後に汗管周囲に炎症性細胞浸潤がみられるサブタイプ (n=8, infAIGA) が多かった。InfAIGA では、コントロールと比べて汗管における MHC class I の発現が亢進し、免疫抑制分子である macrophage migration inhibitory factor (MIF), alpha-melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) の発現が低下していた。Non-inflammatory type (non-inf) AIGA (n=3) では、infAIGA と比べて IP 分子発現の変化は乏しかった。

次に女性 AIGA 症例も同様に解析を行い男性例と比較した。研究期間中に皮膚生検を施行可能であった女性 AIGA 症例は 1 例のみであった。女性 AIGA (n=1) では、汗管周囲の炎症細胞浸潤は温熱負荷後にも目立たず、non-infAIGA に分類される症例と考えられた。汗腺分泌部は小型であり、汗腺の萎縮を伴っていた。汗管の IP 分子の発現変化は男性症例の infAIGA と比べて乏しかった (図 1)。

さらに、男性 AIGA では発汗改善率が温熱負荷後の汗管周囲の炎症の程度と相関した。女性 AIGA では男性 AIGA と比べ発汗改善率は小さく (図 2)、男性の non-infAIGA の発汗改善率と温熱負荷後の汗管周囲の炎症の程度との相関と傾向が類似していた。

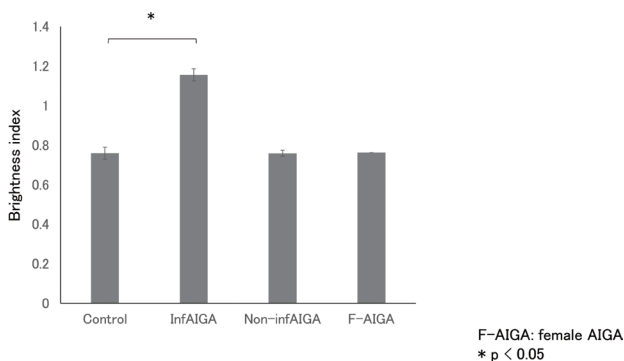


図 1 Image J を用いた画像解析による温熱負荷後の汗管における MHCclass I の発現強度の比較

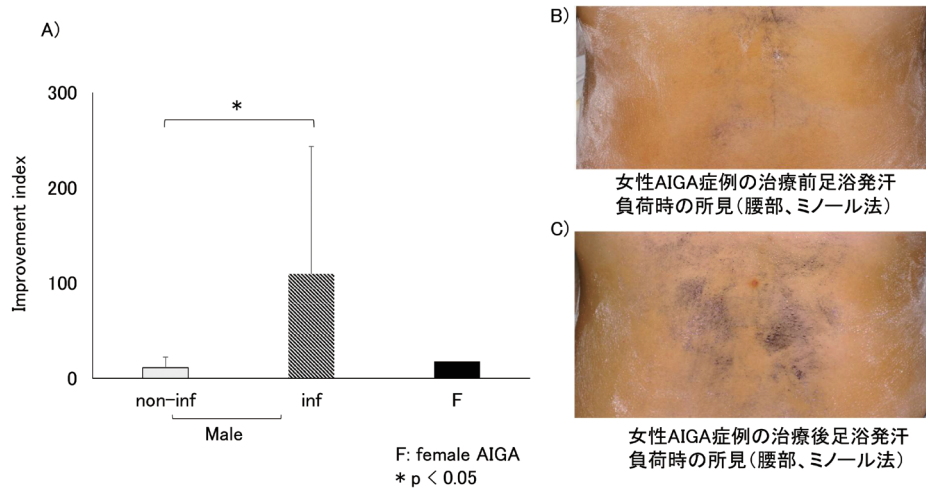


図2 男女AIGAにおけるImprovement indexの比較

### 【考察】

既報では、汗腺の暗調細胞からアンドロゲン依存性に産生される gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15) が infAIGA の汗管炎症性部位から漏出することが報告されており、これが AIGA が男性に優位に発症する背景として示唆されている<sup>5)</sup>。本研究の結果からも、男性 AIGA では infAIGA の割合が高く IP の破綻の病態への関与が示唆される一方で、女性 AIGA では病理組織学的変化や治療反応性なども男性症例とは異なり、AIGA の病態には性差がある可能性が示された。女性 AIGA における発汗障害の病態については今後も症例の蓄積と検討が必要である。

### 【謝辞】

ご指導賜りました杏林大学皮膚科学教室 大山 学教授に深謝申し上げます。

### 【引用文献】

- 1) Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, Sano K, Murota H, Satoh T, Iwase S, Asahina M, Nakazato Y, Yokozeki H. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. J Dermatol. 2017; 44: 394-400.
- 2) Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, Harries MJ, Reithmayer K, Meyer W, Sinclair R, Paus R. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. Br J Dermatol. 159; 2008: 1077-1085.
- 3) Shimoda-Komatsu Y, Yamazaki Y, Tsukashima A, Kimishima M, Ohya M. Digital immunohistological dissection of immune privilege collapse in syringotropic autoimmune diseases: Implication for the pathogenesis. J Dermatol Sci. 2021; 101: 30-39.
- 4) Shimoda-Komatsu Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Ohya M. Clinicopathological digital image analyses before and after thermal stimulation subdivide acquired idiopathic generalized anhidrosis into inflammatory and non-inflammatory type. J Dermatol Sci. 2022; 108: 12-21.
- 5) 佐野健司, 朝比奈正人, 荒木信之. 特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) の病態: 1 型インターフェロン関与の可能性. 発汗学. 2023; 30: 12-19.