

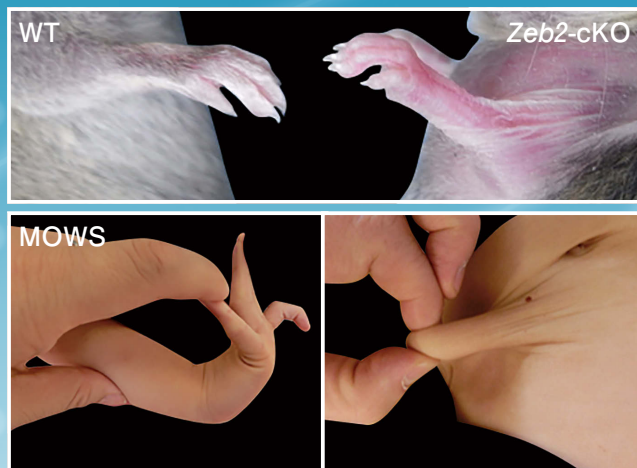


図1 マウスとヒトでの皮膚病変

上：Zeb2 ノックアウトマウス（右）の皮膚はたるんで、皺が目立つ。下：患児の関節，皮膚の過伸展は Ehlers-Danlos 症候群に似る（文献1より改変）。

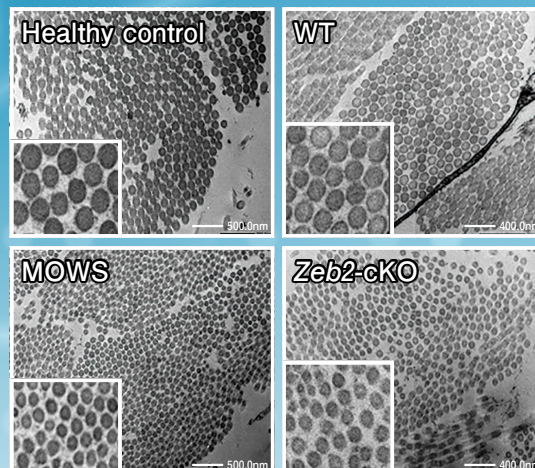


図2 真皮コラーゲン細線維水平断電顕所見

左：上は正常対照に比べ，下 MOWS で線維径が小さい。右：マウスも同様，Zeb2 ノックアウトで線維径が小さい（文献1より改変）。

皮膚科研究医のアドバンテージ

佐野 栄紀

高知大学医学部皮膚科学講座教授

私事で恐縮だが，筆者が高知に赴任する直前に，とある研究所の教授より「当方が期待するような神経系の表現系が出現しなかったノックアウト (KO) マウスに変な皮膚症状が出ているが，興味があるならどうぞ」とお声がけがあり，その写真を見て二つ返事で供与をお願いした。当該遺伝子は *Smad Interacting Protein 1* (*SIP1*)，別名 *Zeb2* とも呼ばれるもので，これは上皮間葉変換に関わり，細胞の遊走などを介して発生や発癌進展に重要な分子であると知られていた。PrX1プロモーター下の conditional KOであり，間葉系を含むmesodermが特異的に欠損しているマウスであった。皮膚の皺，過伸展に特徴があり，部分脱毛および頭蓋骨および歯牙形成の異常もあった。皮膚，とくに真皮の構造，とりわけTGF-beta/Smadシグナルの異常によると仮定し線維芽細胞を用いて解析したが，結果が得られなかった。いま思うとのんびりしていたが，Zeb2 遺伝子 *de novo* 変異の疾患であるMowat-Wilson 症候群 (MOWS; 指定難病178) の存在に気がついたのが，マウス供与から遅れること7年後であった。幸いなことに，この遺伝子変異を発見された当時の愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・若松延昭先生に連絡がとれ，MOWS患者を診察する施設のネットワーク，患者会まで紹介していただいた。電

話問い合わせで，主に小児科の主治医によると「皮疹はとりたてて目立つものはない」とのことであったが，われわれが愛知，広島など複数の病院に参上して診察，または高知大まで来ていただき皮膚生検を行った結果，マウス同様の皮膚過伸展があり，また関節も同様でEhlers-Danlos症候群様の症状を確認できた (図1)。また，電顕所見にてコラーゲン細線維の形態異常がマウス同様に証明できた (図2)。このように，Zeb2 遺伝子の monogenic な欠失の表現型のマウス皮膚所見から，relevant なヒト臨床所見を演繹することができたわけである。現在は，患者会などで知り合った30名ほどのMOWSの子供たちの皮膚色の明るさ・茶髪傾向に気づき，Zeb2-MITFシグナルに言及したマウス論文にrelevant な結果を執筆中である。このように，何千，何万という transgenic あるいは KO マウスが世に誕生するが，顕在化することがしばしばある皮膚症状は，われわれ皮膚科研究医が共同研究させてもらう機会に多大なアドバンテージを与えてくれる。つまり，いろんなネットワークにお友達が必要だ。

〈文献〉

1) Teraishi M, et al : Sci Rep 7 : 46565, 2017