

おり、これによって細胞間の結合がなされている (図 1.12)。

裂隙接合はコネクシン (connexin) により形成され、隣同士の細胞が2~3 nmの裂隙をおいて接合する構造をとるが、細胞間接着のみならず細胞間の情報伝達にも関与している (図 1.13)。

密着接合は顆粒層に存在し、オクルジンと呼ばれる膜蛋白により細胞膜同士が網目状に密着し、細胞外液の外部への漏出を防いでいる。

c. 角化

角層は、生体を強力に被覆し水分の保持や侵入物に対する防御を行う働きをする。いわばラップフィルムのように人体を覆い、これを完全に失うとヒトは水分の喪失により24時間も生存できない。このような角層は、表皮ケラチノサイトが産生するケラチンや脂質などさまざまな物質から構成されている。この角質をつくるために表皮ケラチノサイトが基底層で分裂し、ケラチンを産生し分化、成熟しながら上層へ移行する。これを角化 (keratinization) という。さらに、最近では表皮ケラチノサイトが各種サイトカインを分泌していることが判明し、これらの細胞が角化だけではなく免疫にも深く関与していることが示唆された (3章参照)。また生体への物理的な刺激に対抗し、容易に細胞が引き離されないような特徴的な接着機構が表皮細胞間や基底膜との間に存在する。

1. ケラチン keratin

ケラチンは表皮細胞の細胞骨格としてトノフィラメントを形成する。これは表皮細胞の形態保持に必要不可欠である。ケラチンには酸性のもの (タイプI) と中性~塩基性のもの (タイプII) とが存在し、タイプIとタイプIIがペアとして結合し中間径線維を形成する。上皮細胞の種類や分化度によって特異的

表 1.1 主なケラチンの発現部位とその遺伝子異常により発症する遺伝性疾患 (ケラチン病)

ケラチン	主な発現部位	遺伝子異常により発症する疾患
K1, K10	有棘層から顆粒層の角化性表皮細胞	水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症
K2e	表皮最外層の細胞	Siemens型水疱性魚鱗癬
K3, K12	角膜上皮細胞	Meesmann型角膜上皮変性症
K4, K13	粘膜	白色海綿状母斑
K5, K14	表皮の基底細胞	単純型表皮水疱症
K6, K16	爪	先天性厚硬爪甲症
K9	掌蹠の表皮の有棘層から顆粒層の細胞	Vörner型先天性掌蹠角化症

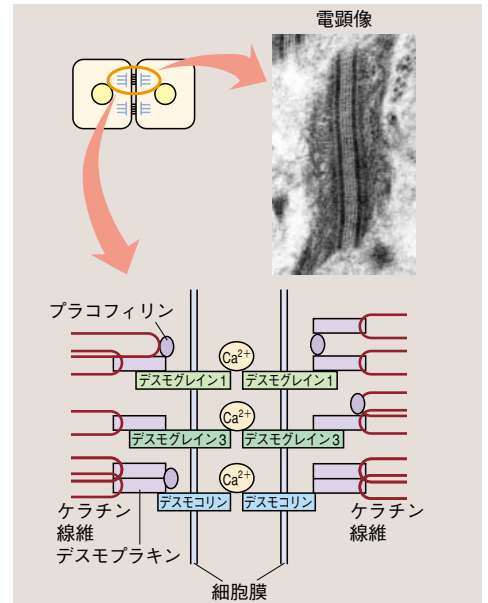


図 1.12 デスモソームの電子顕微鏡像と分子構造 (模式図)

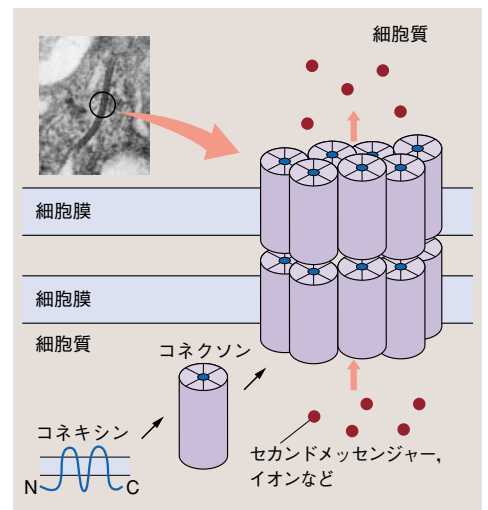


図 1.13 裂隙接合 (gap junction) の模式図

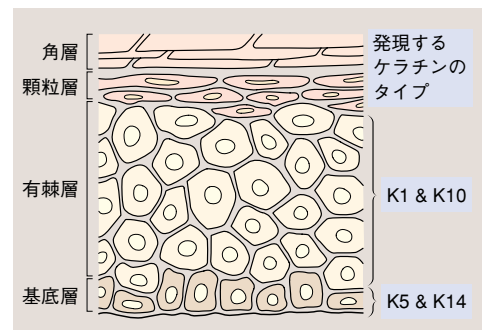


図 1.14 表皮細胞の種類や分化度で発現が異なるケラチンのタイプ

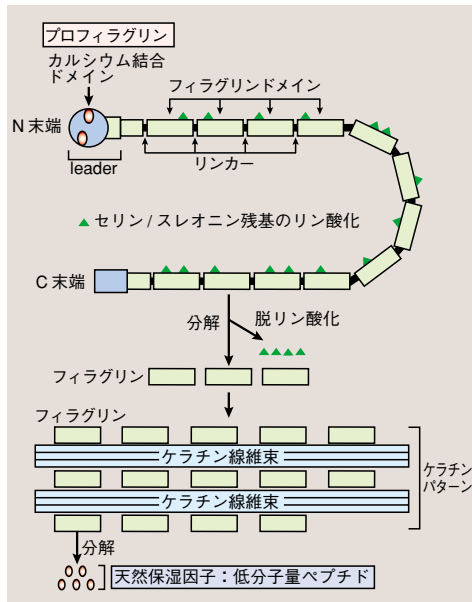


図 1.15 ケラチン顆粒

不溶性の蛋白質プロフィラグリンはフィラグリンドメインがリンカーで直列につながった構造をとっている。フィラグリンドメインのセリン/スレオニン残基が多数リン酸化されている。角化の際に脱リン酸化とプロテアーゼの作用を受けてフィラグリンとなり、ケラチン線維を凝集させる。その後、分解され低分子量のペプチドとなり、保水や紫外線吸収能をもつ。（飯塚 一。第17章 角化症。荒田次郎監修。標準皮膚科学 第7版。医学書院；2004 を引用）

な分子種のペアケラチンが形成される。たとえば基底細胞ではK5とK14が、有棘層や顆粒層ではK1とK10がペアを形成する（表 1.1, 図 1.14）。

顆粒層のケラチン線維は、角化する際にフィラグリン (filaggrin) と呼ばれる蛋白とともに凝集し、いわゆる“ケラチンパターン”という電頭的に特徴をもった形をつくるようになる。顆粒細胞内のケラトヒアリン顆粒にはフィラグリンの前駆物質であるプロフィラグリンが多量に存在し、角化するときに脱リン酸化とペプチジルアルギニンデイミナーゼというプロテアーゼの作用によってフィラグリンに分解される（図 1.15）。遊離されたフィラグリンは角質細胞の細胞質内でケラチン線維を凝集させたのち、角層上層でアミノ酸などに分解される。これらは保水機能、紫外線吸収能をもつので天然保湿因子 (natural moisturizing factor ; NMF) と呼ばれる。

2. 周辺帯 cornified cell envelope

★

周辺帯 (cornified cell envelope, marginal band) は角質細胞の細胞膜を裏打ちするきわめて強靱で巨大な不溶性構造物であり、電子顕微鏡において角質細胞の辺縁に高電子密な構造として観察される（図 1.16）。有棘細胞でつくられるインボルクリン (involucrin) や顆粒細胞でつくられるロリクリン (loricrin) が主な構成要素であり、これらの蛋白が角化の際にトランスグルタミナーゼなどの酵素によって次々と架橋することで生じる。トランスグルタミナーゼ (transglutaminase) はカルシウムイオン依存性に作用し、細胞死に伴うカルシウムイオンの細胞内への流入によって活性化される。

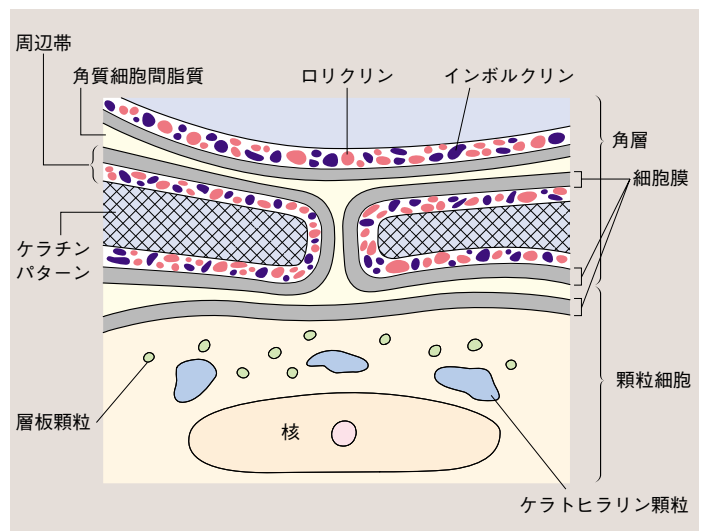


図 1.16 周辺帯 (cornified cell envelope) の模式図

セラミドと保湿機能

MEMO

アトピー性皮膚炎の患者では、角層においてセラミド含有量の低下が認められ、ドライスキンや皮膚のバリア機能障害に関連すると考えられてい

3. 角質細胞間脂質

★

角質に存在する主な脂質は、セラミド、コレステロール、遊離脂肪酸、硫酸コレステロールといったものである。顆粒層の細胞質内には層板顆粒 (lamellar granule) が豊富に存在しているが、アポトーシスに陥るときに細胞外に分泌され、角化細胞周囲を取り巻く角層間脂質を形成する。この層板顆粒の分泌には ABCA12 という酵素が重要な役割を果たす。セラミドは層板顆粒から放出され、遊離脂肪酸は顆粒細胞の細胞膜から分泌される。硫酸コレステロールはカルシウムイオンを介して角質細胞の層構造を接着、安定化させている。これら角質細胞間脂質は、皮膚の保湿にも重要な役割を果たしている。

4. 角質細胞の脱落

角質上層へ移動するに従って分解酵素のステロイドスルファターゼ (steroid sulfatase) やリパーゼにより角質細胞間脂質が分解される。ついでプロテアーゼの作用によって細胞間接着が分解され、最終的に角質は徐々に剥離、脱落する。

d. メラノサイトとメラニン合成

1. メラノサイトの形態と分布

★

メラノサイト (melanocyte: 色素細胞) は神経堤 (外胚葉) 由来の遊走性、樹枝状の細胞で、皮膚では基底層と毛母に分布する (図 1.17)。HE 染色などの光顕標本では固定脱水の過程で細胞質が収縮してしまい、Langerhans 細胞とともに澄明細胞 (clear cell) と呼ばれる。ドーバ染色では黒褐色に染色され区別できる。皮膚 1 mm² あたり約 1,000 ~ 1,500 個のメラノサイトが存在し、顔面などの日光露光部や外陰部などの生理学的な色素沈着部位に高密度で存在する。

表皮のメラノサイトは基底層に存在し、やや真皮側にはみ出すように位置する。電顕で観察するとメラノサイト下部に透明帯や基板を認めるが、係留線維の発達は悪く、ヘミデスモソームやデスモソームは存在しない。細胞内では Golgi 装置が発達し、種々の発達段階 (stage I, II, III, IV) のメラノソーム (melanosome) を含有する。メラノソーム内でチロシンからメラニンが生合成される。成熟したメラノソームは、中間径線維の関与のもと、隣接する基底細胞や有棘細胞へ供与される。メラノソームの供与を受けた基底細胞は、メラノソームを核の

酵素の欠損によっても生じる 魚鱗癬

MEMO

トランスグルタミナーゼは、細胞膜にロリクリン、イルボルクリン、シスタチン α 、SPR などの蛋白分子を結合させる酵素である。この活性が欠損すると、正常な周辺帯が構築されず、葉状魚鱗癬の約半数の家系および非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の一部の家系の病因となる。

ABCA12 が欠損すると層板顆粒が正常に産生されず、細胞間脂質形成が不完全となり、道化師様魚鱗癬を発症する。この理由としては代償性に角質が厚くなる、あるいは正常な角化細胞の剥離過程が阻害されるなどの可能性が考えられる。

ステロイドスルファターゼは、硫酸コレステロールをコレステロールに還元させる酵素であるが、その欠損により角化細胞の正常な剥離が阻害され、伴性劣性遺伝性魚鱗癬を発症する (15 章参照)。

ビタミン A の作用

MEMO

ビタミン A はコレステロールスルホトランスフェラーゼを阻害し硫酸コレステロールを減少させる。これにより角層の脱落が促進されると考えら

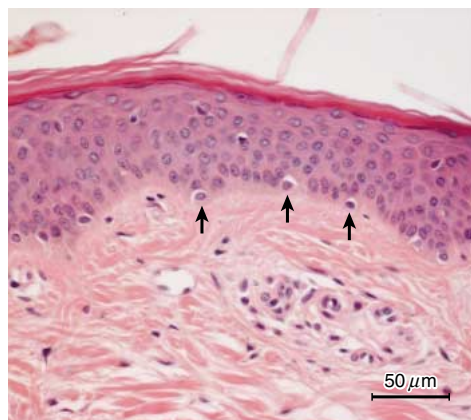


図 1.17 メラノサイト (melanocyte)

メラノサイトは通常の光顕標本では固定脱水の過程で細胞質が収縮してしまうため、表皮基底膜に沿って存在する澄色細胞 (clear cell, 矢印) として観察される。