

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脂肪間脂質を形成する。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 **MEMO**

魚鱗癬

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返還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

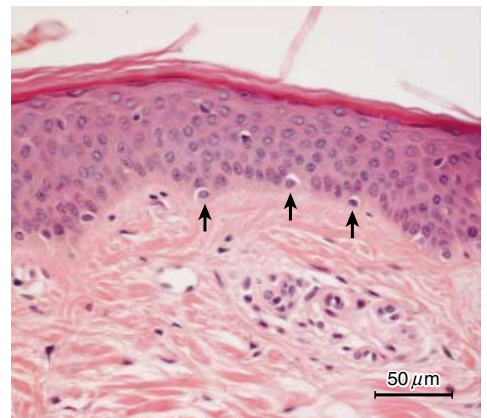


図 1.17 メラノサイト (melanocyte)
メラノサイトは通常の光顕標本では固定脱水の過程で細胞質が収縮してしまうため、表皮基底膜に沿って存在する澄色細胞 (clear cell, 矢印) として観察される。

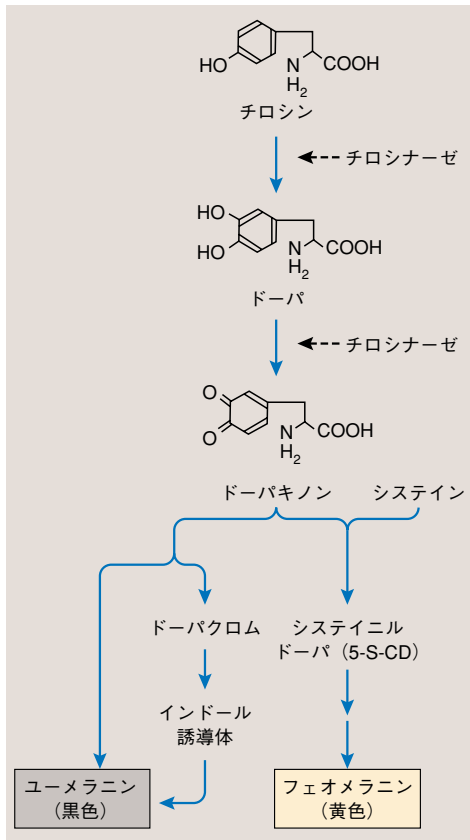


図 1.18 メラニン生成経路

色素沈着増強の原因

MEMO

ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)、MSH(melanocyte stimulating hormone)、甲状腺ホルモン、エストロゲン、紫外線、X線によって色素沈着が増強さ

白皮症発症の鍵を握る チロシナーゼ

MEMO

チロシナーゼ活性の先天的欠損などが生じると、メラニンを産生できない患者(眼皮膚白皮症:OCA1型)となる。また、Menkes病では体内の銅が絶対的に不足しているため、チロシナーゼ活

血清中 5-S-cysteinyl dopa (5-S-CD) 量の増加が意味するもの

MEMO

一般的に悪性黒色腫ではフェオメラニンが盛んに合成され、血中および尿中 5-S-CD が増加する。したがって、血中 5-S-CD の上昇は悪性黒色腫の

上方に集合させ、核帽 (melanin cap) を形成して紫外線から DNA を守る。

人種による色調の差異は、メラノソームの数と大きさにより決定される。メラノサイトの分布や密度に人種間の差異はない。

2. メラニンの生合成

メラニンとはフェノール類物質が高分子化して色素となったものの総称である。ヒトの皮膚に存在するメラニンは、チロシンから合成されたさまざまなインドール化合物がポリマーを形成した形態をとっている (図 1.18)。

ヒトにみられるメラニンは2種類存在し、黒色のユーメラニン (eumelanin: 真性メラニン) と、黄色のフェオメラニン (pheomelanin: 黄色メラニン) とに大別される。ヒトの皮膚や髪に存在するメラニンは、この2種のメラニンの複合体であり、その比率により皮膚や毛髪の色に違いが出る。

血中から供給されたチロシンは銅含有酵素のチロシナーゼ (tyrosinase) によって酸化されてドーパ (dopa) に、さらにドーパキノン (dopaquinone) へと代謝される。チロシナーゼはこの2つの反応を触媒する酵素であり、この代謝はメラニン生成における律速反応として働く (図 1.18)。

ドーパキノン は自動的に酸化を起こしてインドール化合物に変化し、それらが互いに結合することでユーメラニンが合成される。また、このときシステイン (cysteine) が存在すると、ドーパキノン はシステインと結合して 5-S-cysteinyl dopa (5-S-CD) に変化し、これが重合してフェオメラニンが合成される。

3. メラノソーム melanosome

メラノソームは脂質二重膜で囲まれた細胞内小器官であり、メラニンの生合成はこの中でのみ行われる。滑面小胞体から分離されたプレメラノソーム (premelanosome) に、Golgi 装置を経て合成されたチロシナーゼが運ばれ、メラニン合成は開始される。合成量が増すに従ってメラノソームは肥大する。このメラノソームの発達段階を、メラニン沈着の程度により stage I ~ IV に分ける (図 1.19)。stage IV にまで成熟したメラノソームは長径 500 ~ 700 nm でフットボールのような形状をしており、樹状突起から隣接する表皮ケラチノサイトへ供与される。

4. メラニンの機能

メラニンの最も重要な役割は紫外線防御であり、これにより

日光障害や悪性腫瘍の発生を防ぐ。よって、肌の黒い人種であるほど、紫外線による皮膚癌の発生は少ない。

日光照射後に皮膚の色が黒くなるが、照射直後に一時的に起こるものと、数日後に色が濃くなるものがある。前者は一時的にメラニンが酸化されることによって生じ、後者はメラニン合成促進と成熟メラノソーム増加による。

そのほかの機能としては、生体に有害な活性酸素の吸収、金属や薬剤の取込みなどがある。

e. Langerhans (ランゲルハンス) 細胞 ★

骨髄由来の樹状細胞で、皮膚などの重層扁平上皮に特有の細胞である。皮膚では、有棘層の中～上層に孤立性に存在することが多い(図 1.20)。分布密度は 400 ~ 1,000 個/mm² である。トノフィラメントを欠き、デスモソームなどの細胞接着構造をもたず、遊走性である。電顕的には細胞質に線維成分は少なく、特異的な“テニスラケット状”の切断面をもつ Birbeck (バーベック) 顆粒 (Birbeck granule) を観察できる(図 1.21a)。Birbeck 顆粒は Golgi 装置由来とも細胞膜由来ともいわれており、細胞内の抗原輸送を担っている。

Langerhans 細胞は抗原を T 細胞に提示する働きをもつ(表皮内免疫作用については 3 章を参照)。また、ATPase 反応陽性であり、CD1a 陽性、S-100 蛋白染色陽性であるため、他の細胞との鑑別が容易である。

f. α 樹状細胞

表皮内に存在する樹枝状細胞で、デスモソームなどの細胞間接着構造をもたない点で Langerhans 細胞に類似するが、Birbeck 顆粒をもたない点で区別される。起源や機能は不明であるが、Langerhans 細胞近縁の細胞または前駆細胞の可能性がある。

g. Merkel (メルケル) 細胞 ★

基底層に存在する触覚受容細胞である。指、口腔粘膜、毛盤(毛の根本に存在する皮丘部分)に多く存在する。上方と側方に角状の突起を伸ばしており、トノフィラメントを有し、デスモソームで周囲のケラチノサイトと接着している(図 1.21b)。Merkel 細胞顆粒 (dense core granule) と呼ばれる有芯小胞が多数存在し、そこに知覚神経終末(無髄神経)がシナプス結合されている。物理的刺激を受けると Merkel 細胞顆粒から神経伝達物質が分泌され、知覚神経へ情報が伝わるようになっている。

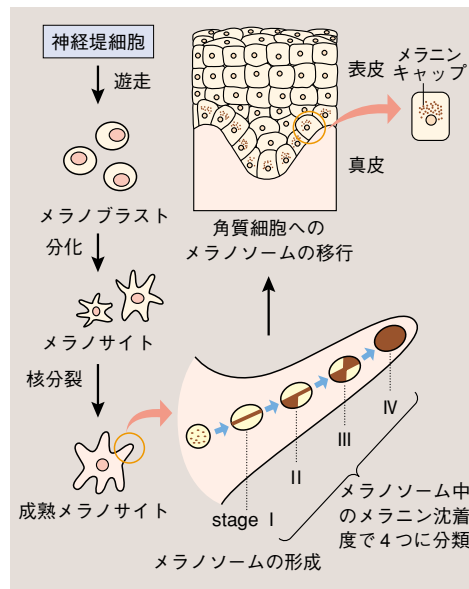


図 1.19 メラノソームの成長過程

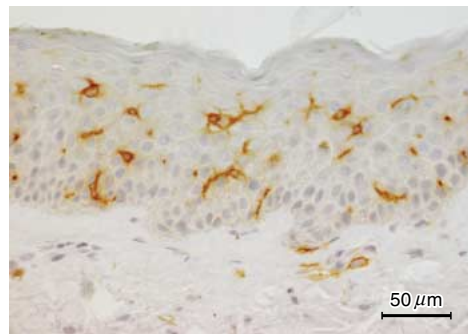


図 1.20 Langerhans 細胞 (CD1a 染色)

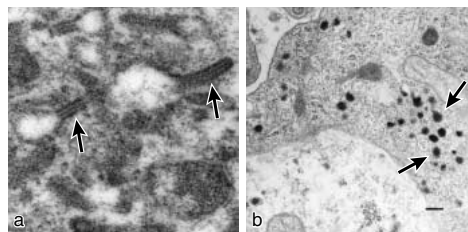


図 1.21 Langerhans 細胞の Birbeck 顆粒 (矢印, a) と Merkel 細胞の有芯小胞 (矢印, b)

Langerhans 細胞組織球症 MEMO

Langerhans cell histiocytosis ; LCH

以前は histiocytosis X と呼ばれていた疾患で、Langerhans 細胞組織球の過増殖により悪性の経