

マルホ皮膚科セミナー

2012年9月6日放送

「第61回日本アレルギー学会秋季学術大会② シンポジウム14-3
皮膚バリア機能と表皮タイトジャンクション」

慶應義塾大学総合医科学研究センター

特任講師 久保 亮治

はじめに

今日は、皮膚のバリア機能の話をしていきます。皮膚は私たちの体の表面を覆っています。体の中から外に体液がどんどん漏れだしていってしまったりは大変ですし、体の外から細菌やウイルス、アレルゲンが体の中にどんどん入ってきてしまっても大変です。中から外、外から中に、いろいろな物質が勝手に入ってきたり出ていったりしないように、皮膚はそういうものの行き来を制限するバリアとして働いています。

脊椎動物の進化と皮膚の発達

皮膚は表皮、真皮、皮下組織からなっていますが、バリアとして働いているのは、一番外側にある表皮です。表皮は、重層扁平上皮です。ケラチノサイトと呼ばれる細胞が何重にも積み重なった、細胞のシートからできています。我々哺乳類では、積み重なった上皮細胞の一番外側の細胞が角化して、角質細胞になります。この角質細胞が何重にも積み重なって、角質層が作られます。皮膚のバリア、と聞いて、まず思い浮かべるのは、この角質層のバリアです。



ところが、この角質層によるバリア、われわれ脊椎動物の進化の歴史を遡ってみると、どうやら脊椎動物が陸上に進出したとき、すなわち水中の環境から空気環境に進出したときに、我々の全身を覆うバリアとして発達してきたもののようなのです。

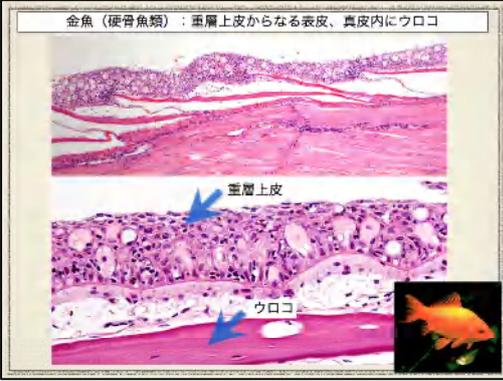
我々の御先祖さまが、まだ水の中で暮らしていた頃、つまり3億6千万年前に両生類が陸上に進出するよりも以前、水の中で暮らしていた脊椎動物たちの皮膚には、まだ角質はありませんでした。今でも、魚は角質のバリアを持っていません。あれ？魚はうろこを持っているじゃないか？と思われるかも知れませんが、実は魚のうろこは表皮の下、真皮の中に埋まっている構造物です。表皮はうろこの外側にあるのです。

じゃあ、魚の皮膚の細胞は直接、川や海の水

に曝されていて大丈夫なのか？というところはどううまくできていて、魚の皮膚の表面は、角質がないかわりに、粘液のバリアによって覆われています。だから魚の表面はぬるぬるしているんですね。粘液が覆っているので、細胞が直接外界と触れ合うことはありません。

これが、両生類になって、陸上に進出するようになると、皮膚の表面が角質で覆われるようになります。例えば、今のカエルは、おたまじゃくしの間は魚と同じで角質を持っていませんが、カエルになると全身の皮膚を覆う角質が現れます。もっとも、カエルの角質はわずかに1層から2層しかないとても薄いもので、これだけでは陸上の乾燥環境に耐えられないので、カエルの皮膚の表面はやっぱり粘液で覆われています。

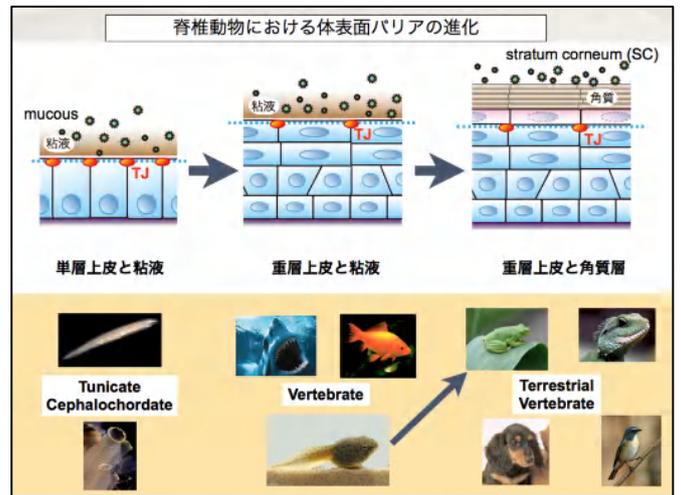
陸上に進出した脊椎動物は、その後、爬虫類、鳥類、哺乳類に分かれました。彼らはみんな、重層上皮細胞のシートでできた表皮を持ち、その一番外側には角質層のバリアがあります。HE染色で標本を作ってみるとわかりますが、爬虫類や鳥類の表皮は、我々の皮膚と本当によく似ています。哺乳類では角質層のバリアはさらに進化して、乾燥してさらさらの、柔らかな皮膚を作っています。以上のように、角質層のバリアは、陸上という乾燥した空気環境で生きていくために、乾燥に対するバリアとして進化してきたと考えられます。



ちなみに、先程魚のうろこの話をしましたが、爬虫類の皮膚のうろこ、例えばヘビのうろこ。あれは角質でできた鱗です。一方、魚のうろこは真皮に埋まっているもので、その主な成分はカルシウムです。

話は脱線しますが、我々皮膚科医は乾燥肌を魚鱗癬と言いますが、この呼び方は、生物学的には、ちょっと正確ではないですね……。余談でした。

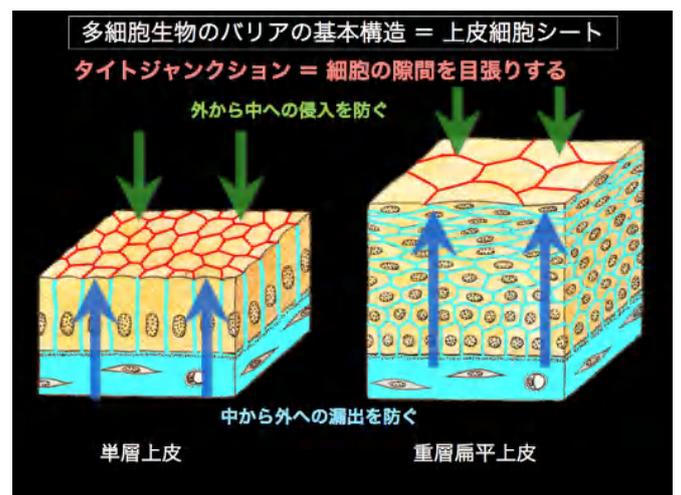
ここまでの話をまとめます。我々脊椎動物の皮膚の表面は、表皮と呼ばれる重層した上皮細胞のシートで覆われています。その細胞シートの表面は、魚やおたまじゃくしでは粘液で覆われています。一方陸上で暮らす脊椎動物では、その細胞シートの表面は角質層で覆われていて、乾燥に対するバリアとして働いています。



脊椎動物の持つもう1つの皮膚バリア

さて、では皮膚のバリアというのは、粘液、または角質で全てなのでしょうか？実は、魚では粘液の内側に、哺乳類や爬虫類では角質層の内側に、魚から哺乳類まで、全てのセキツイ動物が持っている、もう1つのバリアがあります。それがタイトジャンクションのバリアです。

われわれは、細胞のシートで体を覆っています。細胞のシートというのは、いってみれば、細胞というタイルを敷き詰めて、表面をおおっていると想像してください。タイルをしきつめてシートを作る場合、大切なのはタイルとタイルの隙間を目張りすることです。つまり、細胞というタイルで体の表面を覆うとき、問題になるのはタイルとタイルの隙間からいろんなものが漏れだしていってしまうことです。このタイルとタイルの隙間を目張りするのが、タイトジャンクションです。



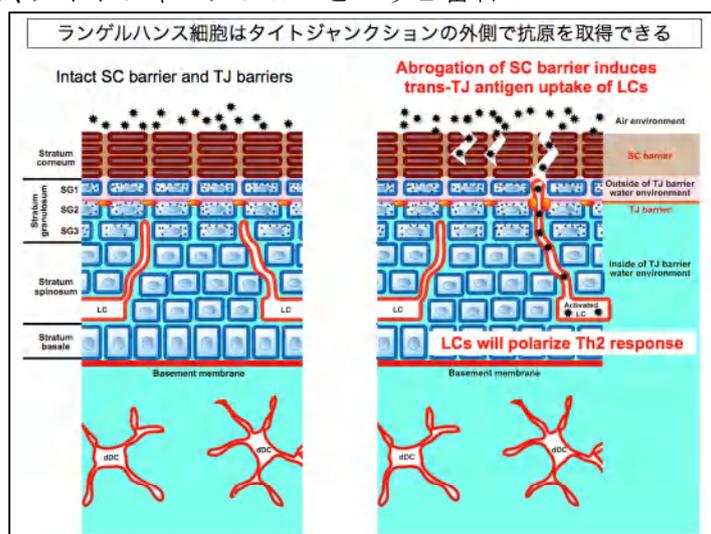
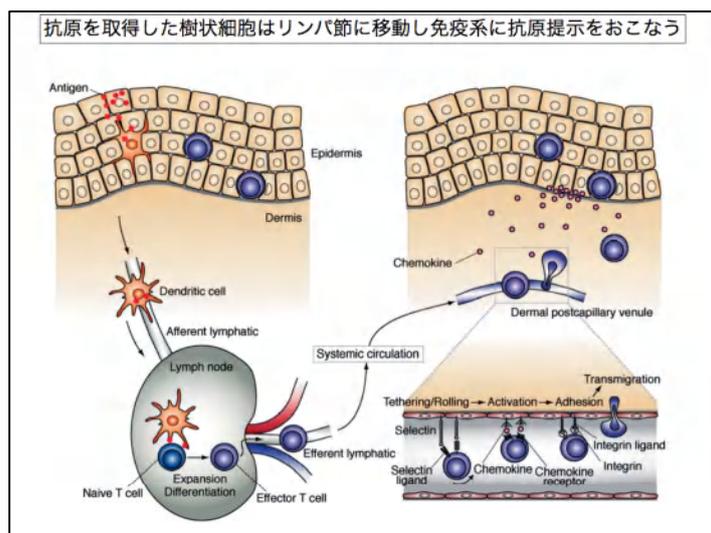
たとえば、魚の皮膚の表面は粘液のバリアが覆っています。ですが、粘液のバリアで覆われているだけで、例えば体中の体液は皮膚からどんどん漏れだしていってしまいます。粘液の下にある細胞と、その細胞と細胞の隙間をきっちりと目張りするタイトジャンクションのバリアがあって、初めて、魚は体液を失わずにすむわけです。

これは哺乳類でも同じです。哺乳類の場合、角質のバリアの内側には、細胞と細胞の隙間をタイトジャンクションがシールして、細胞というタイルとその間のタイトジャンクションの目張りによる、バリアが存在しています。

言い方を変えると、哺乳類の皮膚には、一番外側に角質層によるバリアがあって、その内側に、タイトジャンクションによる2層目のバリアがあるのです。2重のバリア構造になっているのです。

さて、皮膚のバリアを超えて抗原が侵入してくると、まず免疫系の樹状細胞が抗原を捉えます。表皮では、ランゲルハンス細胞と呼ばれる樹状細胞が存在しています。ランゲルハンス細胞は抗原を捉えると、表皮から出てリンパ管を通過してリンパ節に移動し、そこでT細胞に、こんな抗原が皮膚にやってきたんだよ、というのを教えます。そして、T細胞がB細胞を刺激して、その抗原に対するIgGやIgEが作られるようになります。

ランゲルハンス細胞は、樹状細胞と呼ばれるように、樹状突起を伸ばした、腕の長いヒトデのような形をした細胞です。樹状突起の腕を外に向けて伸ばしていますが、角質層とタイトジャンクションの2つのバリアの内側にいます。とても面白いことに、ランゲルハンス細胞は活性化すると、タイトジャンクションのバリアの外側に腕を伸ばして、腕の先から抗原を取り込むことがわかりました。つまり、角質とタイトジャンクションの2重のバリアがあって、外側の角質のバリアが壊れて途中まで侵入してきた外来抗原は、タイトジャンクションという2番目のバリアで、それ以上の侵入を防がれるのですが、ランゲルハンス細胞だけは、タイトジャンクションの外側に腕を伸ばして侵入してきた抗原を取り込むことができます。すなわち、タイトジャンクションのバリアの内側までは侵入してきていない敵を、あらかじめ取り込んで免疫系にこんな敵がこれから攻め込んでくるかもしれない、ということを教えて、あらかじめ敵に備えておくことができます。とてもうまくできた仕組みだと思えます。



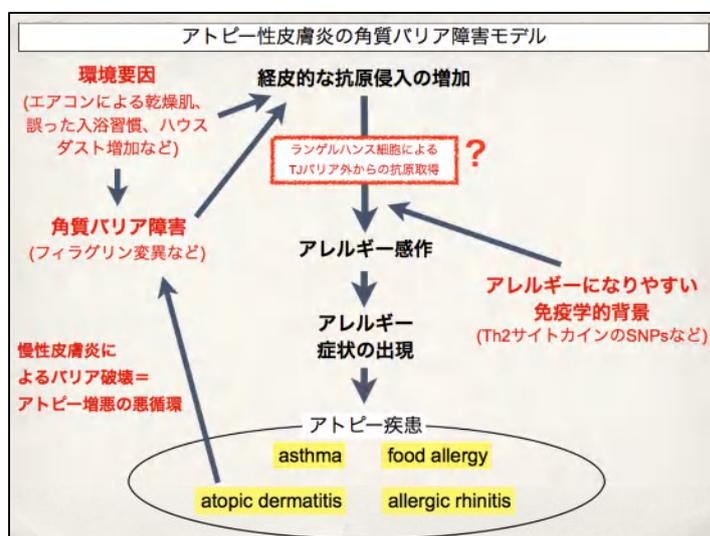
以上見てきたように、我々の皮膚には、一番表面に角質層のバリア、その内側には、細胞と細胞の隙間をシールするタイトジャンクションのバリア、という2つの物理的な

バリアがあります。それらの物理的なバリアの内側にランゲルハンス細胞に代表される、免疫のバリアが存在しています。

角質バリアの異常による病気について

現在、アトピー性皮膚炎の発症要因として、先天的な角質バリアの異常が注目されています。生まれつき角質のバリアが弱いと、皮膚を通して様々な抗原が侵入してきやすく、おそらくはそれらの抗原はタイトジャンクションのバリアによって侵入を防がれつつ、ランゲルハンス細胞によって取り込まれて免疫系に提示されます。ここでさらに、免疫がアレルギーの方向に傾きやすい体質を合わせて持っている、皮膚を通して様々な抗原に感作されて、アレルギー疾患を起こしてくると、我々は考えています。

実際に、フィラグリンという角質を作っている蛋白をコードしている遺伝子に変異があると、アトピー性皮膚炎を発症する可能性が高まるだけでなく、喘息やアレルギー性鼻炎、食物アレルギーなど、様々なアトピー疾患にも罹患しやすくなることがわかってきています。また、珍しい病気ですが、Netherton 症候群や Peeling skin 症候群といった、何層にもなっている角質のバリアが簡単に全部剥がれてしまうような、先天性の重度の角質バリア障害の患者さんでは、全員が、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギーを発症します。



おわりに

以上のように、アトピー疾患が、これまで考えられてきた免疫の異常だけが原因なのではなく、皮膚、主に角質層の物理的なバリアの異常が引き金となって、発症してくる病気だということが、わかってきています。皮膚を通して経皮的に感作されることで、皮膚炎だけでなく、喘息などの全身のアレルギー疾患を引き起こしてくると考えられます。角質層の内側では、もう1つのバリアであるタイトジャンクションのバリアと、抗原を取り込むランゲルハンス細胞とが協調しあって、普段は病原体に対する免疫を作り出すのにうまく働いているのですが、その同じ仕組みが、角質バリアの異常があると、アレルギーを取り込んでしまったりアレルギー感作を成立させてしまうように働いてしまうのではないかと考え、これらの仕組みを解き明かすことで、新しい治療手段や予防手段を作りだそうと、研究を進めています。