

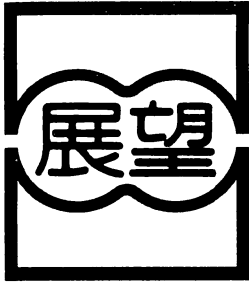
AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚病診療 (1999.08) 21巻8号:687~693.

乾癬組織構築の形成メカニズム
—表皮リモデリングに伴う秩序の発生—

飯塚 一



乾癬組織構築の形成メカニズム

——表皮リモデリングに伴う秩序の発生——

飯塚 一*

はじめに

表皮は生体の内部環境を維持すべく発達した組織である。多くの物理的刺激に曝される人体は、表皮により、より正確にいうと角層というきわめて薄い死んだ組織により守られる。表皮細胞の機能は端的にいうと角層をつくることにあり、この機構を総称して角化と呼ぶ。角化は表皮細胞の補充、すなわち増殖プールにおける表皮細胞の分裂と連動している。

表皮においては、物理的な外力による欠損が頻回におこりうる。このような表皮に期待される特性を考えてみよう。通常の表皮はゆっくり分裂し、ゆっくり角化すればよいわけであるが、表皮そのものが欠損した緊急事態においては、表皮細胞の急速な分裂による補充と急速な角質細胞形成が何よりも優先されねばならない。事実、表皮はそのような能力をもっており、これが創傷治癒と呼ばれる機構である。すなわち、表皮は創傷治癒に備え、急速な増殖と角化をおこす潜在的な能力をもつ。

角化様式からみた場合、表皮は少なくとも2つの状態を示す。1つは正常でみられるゆっくり時間をかけた角化であり、もう1つは創傷治癒でみられる急速な角化である。前者のほうが、無論、性能のよい優れた角質細胞ができるが、創傷に際しては、表皮は拙速ではあるが、とにかく急いで角化し、生体内部を覆おうとする。

乾癬を理解するアプローチにはさまざまなもの

があるが、本総説において筆者は、創傷治癒からみた乾癬という立場で検討を加えようと思う。乾癬において急速に分裂、角化している表皮細胞集団が、いかにして秩序だった組織構築を形成するか の説明が本総説のテーマである。

創傷治癒からみた乾癬

乾癬病変部においては、細胞増殖が亢進しターンオーバー時間の短縮が認められる。これは、前述した創傷治癒過程の表皮の性状にほかならない。表皮ターンオーバー時間とは、個々の細胞にとっては生まれてから死ぬまでのもち時間に相当し、急速な角化はターンオーバー時間の短縮と同義である。乾癬表皮を創傷治癒に類似のもとに捉えようと、乾癬患者とは、正常人が創傷として認識しないような物理的刺激により、創傷シグナルが容易に動き出す集団とする視点が生ずる。乾癬においては、こするなどの物理的刺激により皮疹が形成され、ケブネル現象の名称で知られている。乾癬の好発部位は、外力あるいは毛髪により擦られる四肢伸側や被髪頭部といった刺激を受けやすい部位であるが、これはケブネル現象の臨床的表現にほかならない。

乾癬病変部においては、個々の表皮細胞は、創傷が存在しないにもかかわらず、創傷シグナルが入ったかのような挙動を示す。ただし乾癬においては、創傷のように、本来カバーすべき欠損面が存在していない。したがって、乾癬表皮は、通常の創傷治癒表皮とは相当異なった組織構築を行うことになる。

* Iizuka, Hajime (教授)

旭川医科大学皮膚科学教室(〒078-8510 旭川市西神楽4線5号3番地の11)

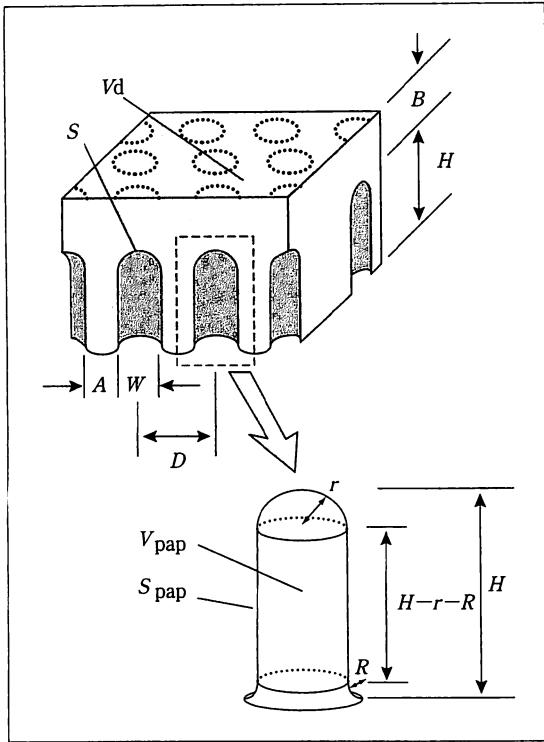


図1 六方格子モデル。同一サイズの真皮乳頭が六方格子配列している。真皮乳頭の数に病変の拡大、収縮にかかわらず一定であるため、真皮乳頭を単位とする解析が可能である。このモデルから、表皮体積 V と底面積 S (増殖プールサイズ)が D (六方格子間距離)、 W (真皮乳頭幅)、 H (真皮乳頭高)、 B (真皮乳頭上方表皮厚)を用いて一意的に決定される。

六方格子配列モデル

真皮乳頭の六方格子配列に基づく乾癬組織構築モデルは、急速なターンオーバーが起きている乾癬を、より厳密に言えば、創傷という欠損面がないにもかかわらず創傷治癒機構が動き出しているものとして理解するために産み出された概念である¹²⁾。本モデルは増殖プールサイズの二次元的増加と表皮体積の三次元的増加の1対1の対応に基づいており、表皮ターンオーバー時間と関係づけられる。定量的解析により、条件を満たす2つの異なる状態が示され、以下に述べるように、この2つは、顆粒層マイナス、プラスの乾癬表皮に対応する²⁾。興味深いことに、顆粒層マイナスの表皮はターン

オーバー時間がより短く、増殖亢進が進み成長期にある乾癬に相当し、顆粒層プラスの表皮はターンオーバー時間がより長く、定常状態ないし退縮期にある乾癬に相当する。

モデルとターンオーバー時間との関連

われわれのモデルは以下のようなものである(図1)。同一サイズの真皮乳頭を六方格子に配列させる。六方格子間距離(D)、真皮乳頭幅(W)、真皮乳頭高(H)、真皮乳頭上方表皮厚(B)はすべて計測可能な量である。このとき、表皮体積は H 、 W 、 D 、 B の4つのパラメーターにより、表皮真皮接合面面積は H 、 W 、 D の3つのパラメーターにより一意的に指定される。ここで表皮体積の増減と増殖プールサイズの増減が比例関係にあるという条件を加えると、4つのパラメーターは相互依存性になり、限られた値しかとることができなくなる。いい換えると4つのパラメーターのうち1つは未知数扱いにすることが可能となる。このことを利用して理論値と実測値を比較してみると、両者はきわめてよく合致することがわかる(図2)²⁾。これは顆粒層マイナスの乾癬、プラスの乾癬いずれも同様である。このことはモデルの正しさを必ずしも証明するものではないが、本モデルに基づく乾癬の組織構築形成機構の蓋然性に強い根拠を与えるものである。

ここで表皮体積の増減と増殖プールサイズの増減が対応しているという条件は、表皮交代時間が一定であるという概念と数学的には同値である²⁾。これは、顆粒層マイナス、プラスのおおの乾癬において、表皮交代時間は真皮乳頭高 H によらず一定であることを意味する。いい換えると、真皮乳頭高が大きい乾癬においては、個々の表皮細胞は急速に上方に移動する。乾癬においては、表皮細胞は、自分がいつ角化を完了するか、終末角化に至るまでの時間情報のみをもって動いており、その結果、集団としての秩序が現れる。顆粒層マイナス、プラスのおおの乾癬において、真皮乳頭高 H が小さい乾癬も、大きい乾癬も、個々の細胞にとっては終末角化までのもち時間は等しいのである。

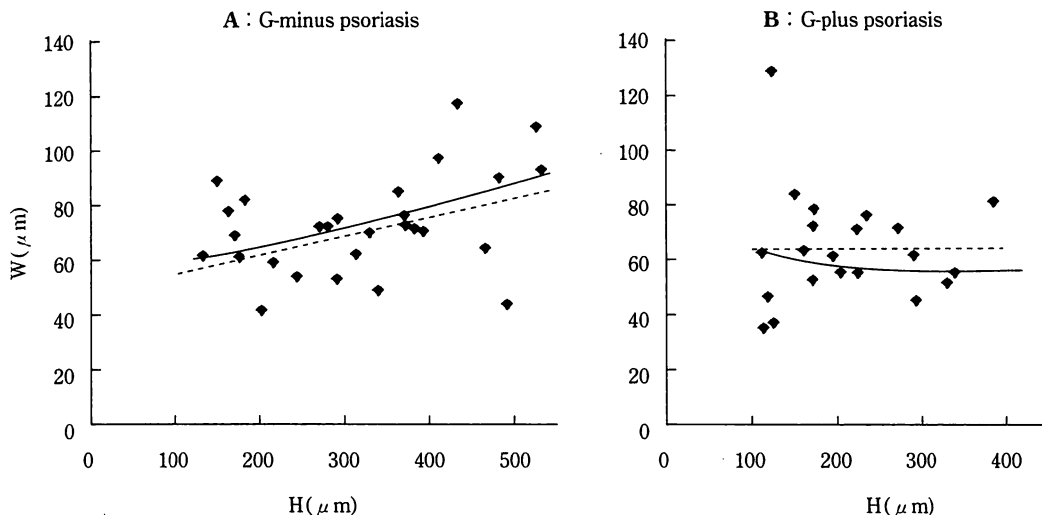


図2 真皮乳頭幅(W)と真皮乳頭高(H)の関係。顆粒層マイナス(A), プラス(B), おのおのの場合の計測データと理論曲線を示す。計測データ(破線)は最小自乗法で直線化し, 理論曲線(実線)はコンピュータ計算(Mathematica ver. 2.2)により行った。顆粒層プラスのほうが一致率が悪いが, これは本文に述べるように顆粒層マイナスからプラスへの変換に伴い病変領域が小さくなる結果, 表皮上端がしばしば褶曲状となり, 本来のモデルとの一致が悪くなることによる。

顆粒層マイナスの乾癬表皮

典型的な乾癬は顆粒層のない表皮として表現される。この状態では, 乾癬構築は表皮ターンオーバー時間の最小値で定義され, かつ表皮構築は病変の形成に伴い増大傾向にある。ターンオーバー時間が短いため, 表皮はケラトヒアリン顆粒をつくる時間的余裕がなく, 顆粒層はマイナスとなる。図3の上段に顆粒層マイナスの乾癬表皮を示す。病変の形成とともに真皮乳頭の幅Wは増大し, 六方格子間距離Dも増大する。この過程で, 増殖プールも表皮体積も増大する。増大傾向にある乾癬は病変部領域の拡大に伴い伸展され, これは乾癬表皮表面の扁平化につながる。

顆粒層プラスの乾癬表皮

乾癬においては, 顆粒層は認められないというのが, 通常の記載であるが, 現実の乾癬においては顆粒層プラスの表皮はかなりの頻度で存在する。図3の下段に示すのが顆粒層プラスの乾癬表皮であ

る⁴⁾。この状態においても増殖プールサイズの二次元的変動は表皮体積の三次元的変動と1対1の対応にある。

拡大傾向にある顆粒層マイナスの乾癬においては, 真皮乳頭高Hの増大とともに真皮乳頭幅Wも増大する(図3上段)。乾癬皮疹の増大は増殖プールサイズ(基底細胞層面積)の増加によってもたらされ, これは真皮乳頭高と真皮乳頭幅の増大によっている(真皮乳頭幅Wは, 結果的に真皮乳頭を包む基底細胞層, すなわち増殖プールサイズのパラメーターであることに注目)。この過程で, 真皮乳頭は強く引き伸ばされ, それが戻ろうとする収縮力が基底細胞層に対する圧力として常時働いている⁵⁻⁷⁾。

ここで乾癬表皮細胞の増殖が若干低下すると, 表皮はただちに真皮乳頭にかかる圧力を減らす方向でリモデリングを行う。真皮乳頭高H, 真皮乳頭幅Wそして六方格子間距離Dはおしなべて縮小する。これが顆粒層プラスの乾癬に相当する。顆

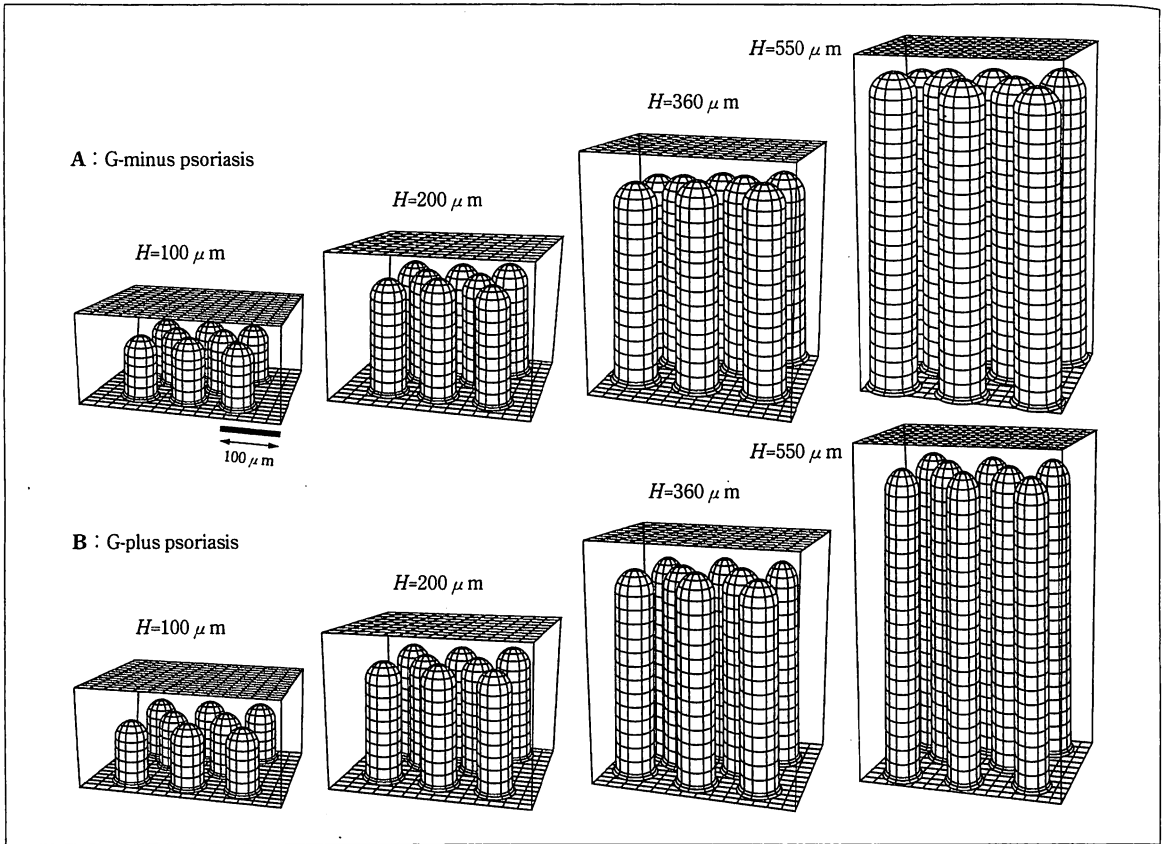


図3 顆粒層マイナス(A)およびプラス(B)の乾癬。モデルから導き出される理想像としての乾癬を示す。六方格子配列は増殖プールの増減と表皮体積の増減とが対応した変化である。六方格子は単位面積をうめる際の最充填モデルであることに注目。顆粒層マイナスの表皮は、真皮乳頭高Hの増大に伴い、真皮乳頭幅Wも六方格子間距離Dも増大する。バー：100 μ m

粒層マイナスからプラスへの変換に伴い六方格子間距離が縮小し、乾癬の病変領域が小さくなる結果、今まで扁平化していた乾癬表皮上端はしばしば一過性に褶曲状となる。この結果、本来の表皮上端を平面とおいたモデル(図1)との一致が悪くなる。これが顆粒層プラスの乾癬が、マイナスの乾癬と比べ、理論値と実測値が若干ずれてくる理由である(図2)。

増殖プールサイズの縮小は、産生細胞数の減少にほかならないが、分化プールにおける細胞数は、たとえ増殖プールの増殖が止まっても、さしあたり不変であるから、分化プールサイズはある期間一定である。この結果、増殖プールサイズの縮小

に応じた分だけ、ターンオーバー時間は延長する。計算によると、顆粒層プラスの乾癬は、マイナスの乾癬よりターンオーバー時間が1.28倍以上長い²⁾。この時間を用いて表皮は今まで間に合わなかったマーカーであるケラトヒアリン顆粒をつくる。これが顆粒層プラスの乾癬にほかならない。

顆粒層プラスの乾癬は、顆粒層マイナスの乾癬と比べ、ターンオーバー時間は確かに長いですが、顆粒層プラスであっても、正常と比較すると終末角化に至る時間はずっと短い。その結果、顆粒層プラスの乾癬の角化パターンは、顆粒層マイナスの乾癬ほどではないにせよ、正常と比べるとやはり相当異なってくる。ケラトヒアリン顆粒は正常と

比べ丸いし、K6, K16といった過増殖型のケラチンも発現されている。

顆粒層マイナス、プラス2つの状態の乾癬における細胞分裂の位置

真皮乳頭幅 W と真皮乳頭高 H の関係を見ると、顆粒層マイナスの乾癬では W の理論値が実測値より大きいのに対し、顆粒層プラスの乾癬では逆に小さくなっている(図2)。真皮乳頭幅は、基底細胞層の表面積のパラメーターでもあるから、顆粒層マイナスの成長期乾癬では、増殖に参与する基底細胞層の面積が不足することになる。したがって顆粒層マイナスの乾癬では、それを補うべく基底細胞層より上方での細胞分裂が期待される。一方、顆粒層プラスの乾癬では、理論が期待する以上の増殖プールサイズを基底細胞層で賄うことができる。したがって基底細胞層より上の細胞分裂は要しない。これは成長期の乾癬では基底細胞層より上方で細胞分裂が多数みられること、また定常期、退縮期の乾癬では、分裂は基本的に基底細胞層のみにとどまることを説明する。

顆粒層マイナス、プラス間の移行

顆粒層マイナス、プラスの乾癬は、いずれも表皮体積と増殖プールの増減が対応しているという関係のもとで定常状態にある。これは先に述べたように、顆粒層マイナス、プラス乾癬のおのおのにつき、表皮交代時間が、真皮乳頭高 H によらず一定であるという関係の別表現でもある。

乾癬は、一見正常にみえる無疹部から発生し、真皮乳頭高 H が大きくなる成長期を経て、定常期、退縮期へと至る一連の動きを示す(図3)。したがって、成長期の顆粒層マイナスの乾癬は、どの時点においても定常期、退縮期に相当する顆粒層プラスの乾癬と無理のない形で相互移行しなくてはならない。われわれのモデルによる解析では、真皮乳頭高 H が $360\mu\text{m}$ 以下では、顆粒層マイナスの成長期乾癬から、顆粒層プラスの定常期ないし退縮期乾癬に移行する際、真皮乳頭高 H は縮小する(図4)。これはわれわれが理解している臨床的な病変

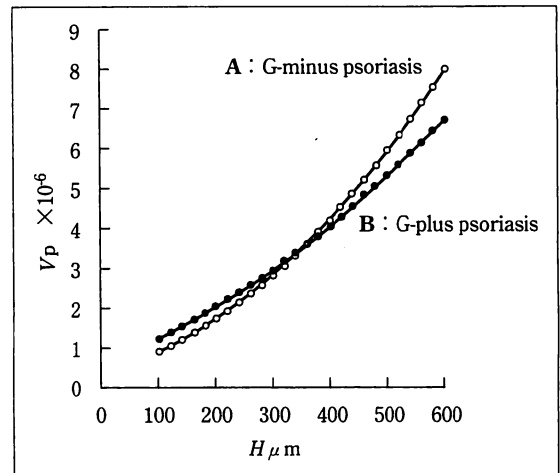


図4 顆粒層マイナス、プラスの変換時における真皮乳頭高 H と表皮体積 V の関係。表皮体積 V を一定とする変換において、 H が $360\mu\text{m}$ 以下では、顆粒層マイナスの乾癬からプラスの乾癬への移行は真皮乳頭高 H が小さくなる方向に進む。 H が $360\mu\text{m}$ 以上では、移行は逆に H が大きくなる方向に進む。

の方向性に合致する。すなわち進展傾向にある顆粒層マイナスの乾癬が、退縮傾向にある顆粒層プラスの乾癬に移行したことにより、真皮乳頭高 H も縮小したと解釈される。

一方、真皮乳頭高 H が $360\mu\text{m}$ 以上では、顆粒層マイナスからプラスへの移行に伴い、 H はむしろ増大する。このことは増殖亢進において真皮乳頭高 H がある値を突破すると、増殖低下とともに、むしろ表皮の厚みは増大し、乳頭腫様構築が自然に現れることを示している。現実の乾癬表皮は H が一定以下に保たれているため、乳頭腫様構築が現れないものと考えられる。これは真皮乳頭が乾癬の成長にともない二次的に引き伸ばされたことにより、真皮乳頭が戻ろうとする収縮力のため、乾癬表皮はある程度以上、真皮乳頭高 H を大きくすることはできないのである。たとえば真皮乳頭高が 1mm もあるような乾癬は現実には存在しない。乾癬は、乳頭腫に至る手前で、顆粒層マイナス、プラスで表現される乾癬組織構築の相互移動をくり返している。図5に典型的な顆粒層マイナス乾癬からプラス乾癬への移行を示す。真皮乳頭

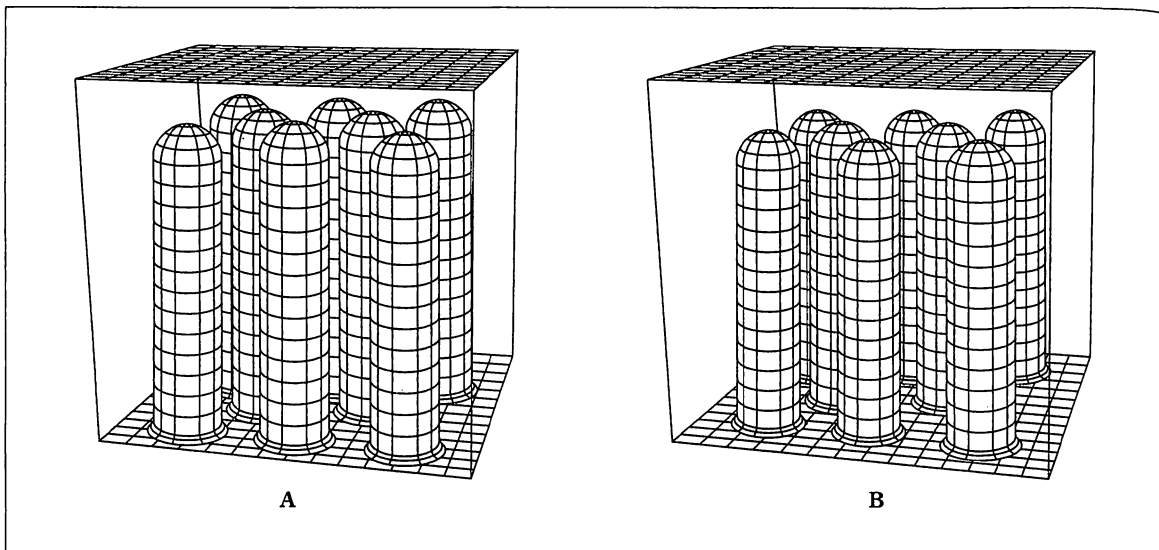


図5 顆粒層マイナスの乾癬からプラスの乾癬への変換。典型的な変換を示す。ここでは真皮乳頭高 H が $300\mu\text{m}$ の顆粒層マイナス乾癬(A)が、 $285\mu\text{m}$ の顆粒層プラス乾癬(B)に変換している。AもBも表皮体積は不変である。真皮乳頭上方表皮厚はこの変換に伴い $46.4\mu\text{m}$ から $56.5\mu\text{m}$ に増大しているが、全体の表皮の厚さは $346.4\mu\text{m}$ から $341.5\mu\text{m}$ へと減少している。顆粒層マイナスからプラスへの変換に伴い病変の領域面積も小さくなることに注目

高が $300\mu\text{m}$ の顆粒層マイナスの乾癬が、顆粒層プラスに移行する際、全体としての表皮の厚さは確かに小さくなっている。

おわりに

表皮は物理的外力による欠損に備え、創傷治癒機構と称される一連の作業を営む能力をもつ。カバーすべき欠損面があれば、表皮はひたすらその欠損面を覆いながら急速に伸びていく。outgrowthと呼ばれる表皮の培養系が存在するが、これは創傷にみられる表皮細胞の挙動を反映し、表皮細胞は辺縁の部分で急速に分裂、角化し、まだ被覆されていない欠損面を覆うべく、あらゆる作業を短時間で行っている。

創傷がない状態で、いい換えると、カバーすべき欠損面のない状態で創傷シグナルが入っている乾癬においては、表皮は結果的にカバーする欠損面をみずからつくりながら、急速な角化を営むことになる。基底細胞面積の増加は、表皮真皮接面の褶曲により生み出され、個々の表皮細胞は急速に角化する。これが乾癬表皮の組織構築が生ま

れる機構にほかならない。乾癬においては特徴的な褶曲構造が認められるが、乾癬表皮細胞自身は、自分がそのような褶曲面をつくっているとは夢にも思っていないはずである。個々の細胞は、終末角化に至るまでの時間情報だけを頼りに一斉に作業を営んでおり、乾癬においては結果的に、六方格子配列で近似される秩序が自然発生したと解釈される。六方格子は、平面における最充填モデルにほかならないのである。

乾癬表皮は、増殖亢進のもとに現れた六方格子配列を示す真皮乳頭を単位として増殖拡大し、定常状態を経て、収縮扁平化をくり返すダイナミックなシステムとみなされる。乾癬表皮細胞は、猛烈な増殖亢進のもとに、真皮乳頭数不変の条件下で、各真皮乳頭における表皮細胞の分布密度を増大させ、その過程で、規則性をもった六方格子配列を生み出した¹⁻⁷⁾。

乾癬は白人集団においては1~2%を占めるといわれている。優性遺伝が想定される乾癬の遺伝子座はまだ同定されていないが、人口の1~2%という頻度は、遺伝子レベルではポリモルフィズムの

範疇に属する高い数値である。いい換えると乾癬の素因となる遺伝子は、淘汰の圧力にあまり曝されることなく生き延びることができたということになる。乾癬が、創傷治癒をおこしやすい素因をもった集団と考えると、たとえば外傷を受けやすい狩猟民族においては、乾癬素因そのものが生存に有利な位置を占め、淘汰の圧力にあまり曝されなかったという推定も成立する。創傷治癒をおこしやすい集団としての乾癬という見解は、現時点では仮説の域を出ないが、少なくとも乾癬の表皮

構築に内在する秩序を、ある程度の必然性をもって説明するものであり、今後も検証していく価値はあるだろう。

<文 献>-----

- 1) Iizuka, H. et al.: Br J Dermatol 135 : 433, 1996
- 2) Iizuka, H. et al.: J Invest Dermatol 109 : 806, 1997
- 3) Iizuka, H. et al.: J Invest Dermatol 109 : 697, 1997
- 4) Iizuka, H. et al.: J Dermatol Sci (in press)
- 5) 飯塚 一ほか：生体の科学 49 : 203, 1998
- 6) 飯塚 一ほか：日皮会誌 108 : 1558, 1998
- 7) 飯塚 一：Dermatology Update 2 : 1, 1999