

# AMCoR

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

日本皮膚科学会雑誌 (2012.12) 122巻13号:3694～3696.

遙かにひろがる皮膚イメージング宇宙の旅  
皮膚微細構造の世界  
層板顆粒を中心として

山本明美

皮膚微細構造の世界。層板顆粒を中心として

山本明美

旭川医科大学医学部皮膚科学

著者連絡先：(〒078-8510) 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学医学部

電話0166-68-2523

ファックス0166-68-2529

皮膚科学講座 山本明美

## はじめに

ときどき周囲に、電顕の時代は終わった、今どき電顕をやっても論文にならないという意見をきく。それを信じてかどうか、現在、皮膚科領域で電顕をやる人はほんの一握りである。本当に電顕は過去の技術なのだろうか。共焦点レーザー顕微鏡や二光子顕微鏡など、形態観察の技術は日に日に進歩している。とはいえまだ電子顕微鏡でなければ見ることのできない構造は多い。層板顆粒もそのひとつ。いつどこでどのように形成され、分泌されるのか。病気の皮膚ではどうなっているのか。これらを解き明かす電顕の技とその画像の解釈能力をもつものが少ない今こそ、これを習得することの意義は大きい。本稿では筆者がこれまで携わってきた層板顆粒に関連する（免疫）電顕法を用いた仕事を紹介し、皮膚科における電顕研究がまだ“終わっていない”ことを強調したい。

## 層板顆粒の実態は？

層板顆粒は従来、有棘層から産生されて、顆粒層で表層側に内容物を放出する、内部に層板構造を有する楕円形の顆粒と考えられてきた。この顆粒に含まれる分子は多種知られていたが、これらが別個の顆粒に存在するのか、あるいは同一の顆粒内に複数の成分が混在するのか、顆粒の各成分の合成時期は同時に起きているのか、などといった事項は全く解明されていなかったため、我々は共焦点レーザー顕微鏡および免疫電顕法をもちいて解析した<sup>1, 2)</sup>。まず、層板顆粒の成分として同定もしくは推定されている分子である、カテプシンD、KLK7、KLK8、コルネオデスモシン、グルコシルセラミド、LEKTIについて、その発現時期を比較すると、それぞれ違いがあり層板顆粒成分の合成は同時に始まるのではなく、個々の分子で独自にその発現時期が制御されていることが示唆された。また、トランスゴルジネットワーク（TGN）に相当する管状構造から突出する袋状構造物に層板顆粒分子が集積していた。さらに、別個の層板顆粒分子の局在を比較すると、異なる分子は独立した凝集塊を形成して、連続する数珠状構造内に含まれていた。したがって、層板顆粒はTGNから連続した数珠状管状構造であるが、含有される分子は互いに混じり合うことのないようにそれぞれ凝集塊を形成して、細胞膜に到達し放出されると考えられた（図1）。

## 層板顆粒が分泌されるときに細胞接着の異常がおきる疾患

Netherton 症候群は魚鱗癬、毛髪異常、アトピー素因を特徴とする疾患で、原因は LEKTI をコードする遺伝子の変異である。本症では表皮剥離が異常に早期におきるが、これはどのレベルで起きているのだろうか。筆者は患者皮膚を免疫電顕法で観察している時、デスモソーム細胞外部分の離開が層板顆粒の分泌と同時期に起きていることに気付いた<sup>2)</sup>。上述したように LEKTI もそれが阻害する KLK も層板顆粒に含まれる分子である。

これらを総合すると本症の病態を図2のようにとらえることができる。角層細胞のデスモソームはコルネオデスモソームと呼ばれ、その細胞外成分としてはデスモグレイン1、デスモコリン1、コルネオデスモシンが知られている。正常の角層が一定の厚さにたもたれているのは、細胞同士を結合しているコルネオデスモソームを分解する KLK5 や KLK7 の活性を LEKTI が制御しているからである。Netherton 症候群では層板顆粒から KLK 群が分泌されたとき LEKTI が存在しないため、ただちにコルネオデスモソームの分解がはじまると考えられる。

## 層板顆粒の分泌はいつおこる？

層板顆粒の分泌の時期についても電顕を使って詳細に調べることができる。表皮の細胞間の物質の透過性を制御する構造としては顆粒層のタイトジャンクション (TJ) と角層の細胞間脂質が知られている。後者は層板顆粒から分泌される脂質に由来する構造である。これまで層板顆粒分泌と TJ の関係は明らかにされていなかった。筆者らは層板顆粒の分泌は TJ による細胞間バリアの形成に先だって開始されることと、顆粒層最上層にも TJ が存在することを明らかにした (図3)<sup>4)</sup>。皮膚の最も重要な機能はバリア構造を提供することであるので、上述のことは TJ バリアと角層細胞間脂質バリアの間にバリアを欠く層ができないようにするための巧妙な仕組みに思われる。

## 層板顆粒の輸送障害による角化症

細胞内の小胞輸送に関与する分子 SNARE タンパクの一種、SNAP29 の遺伝子変異により CEDNIK 症候群が生じる。本症では小頭症、顔貌異常、精神運動発達遅延、掌蹠角化症、魚鱗癬がみられる。魚鱗癬部では層板顆粒の形成と分泌の障害がみられ、SNARE タンパクが角化に関与していることが示された<sup>5)</sup>。細胞内小胞輸送を調節する因子である VPS33B の遺伝子変異による ARC 症候群も類似の機序により魚鱗癬が生じることを電顕的研究により明らかにできた<sup>6)</sup>。

## 終わりに

旭川医科大学皮膚科学教室では電顕を使った研究手技を学ぶことができます。電顕法を本

当に“過去の技術”にしないように、共に学ぶ仲間を求めています。

## 文献

- 1) Ishida-Yamamoto A, Simon M, Kishibe M, et al. Epidermal lamellar granules transport different cargoes as distinct aggregates. *J Invest Dermatol*, **122**:1137-1144, 2004.
- 2) Ishida-Yamamoto A, Deraison C, Bonnart C, et. al. LEKTI is localized in lamellar granules, separated from KLK5 and KLK7, and is secreted in the extracellular spaces of the superficial stratum granulosum, *J Invest Dermatol*, **124**:360-366, 2005.
- 3) 山本明美、井川哲子、岸部麻里. 皮膚疾患の病態 コルネオデスモソームが異常になる疾患 Netherton 症候群と炎症型 peeling skin 症候群, *臨床皮膚科*, **66**:59-62, 2012.
- 4) Ishida-Yamamoto A, Kishibe M, Murakami M, et al. Lamellar granule secretion starts before the establishment of tight junction barrier for paracellular tracers in mammalian epidermis, *PLoS One*, **7**:331641, 2012.
- 5) Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M, et al. A mutation in *SNAP29*, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma, *Am J Hum Genet*, **77**:242-251, 2005.
- 6) Hershkovitz D, Mandel H, Ishida-Yamamoto A, et al. Defective lamellar granule secretion in arthrogryposis, renal dysfunction, and cholestasis syndrome caused by a mutation in *VPS33B*, *Arch Dermatol*, **144**:334-340, 2008.

## 図の説明

### 図 1

層板顆粒は表皮細胞内のトランスゴルジネットワーク (TGN) から連続する管状構造である。CatD, カテプシンD、KLK, カリクレイン、Cdsn, コルネオデスモシン、GlcCer, グリコシルセラミド

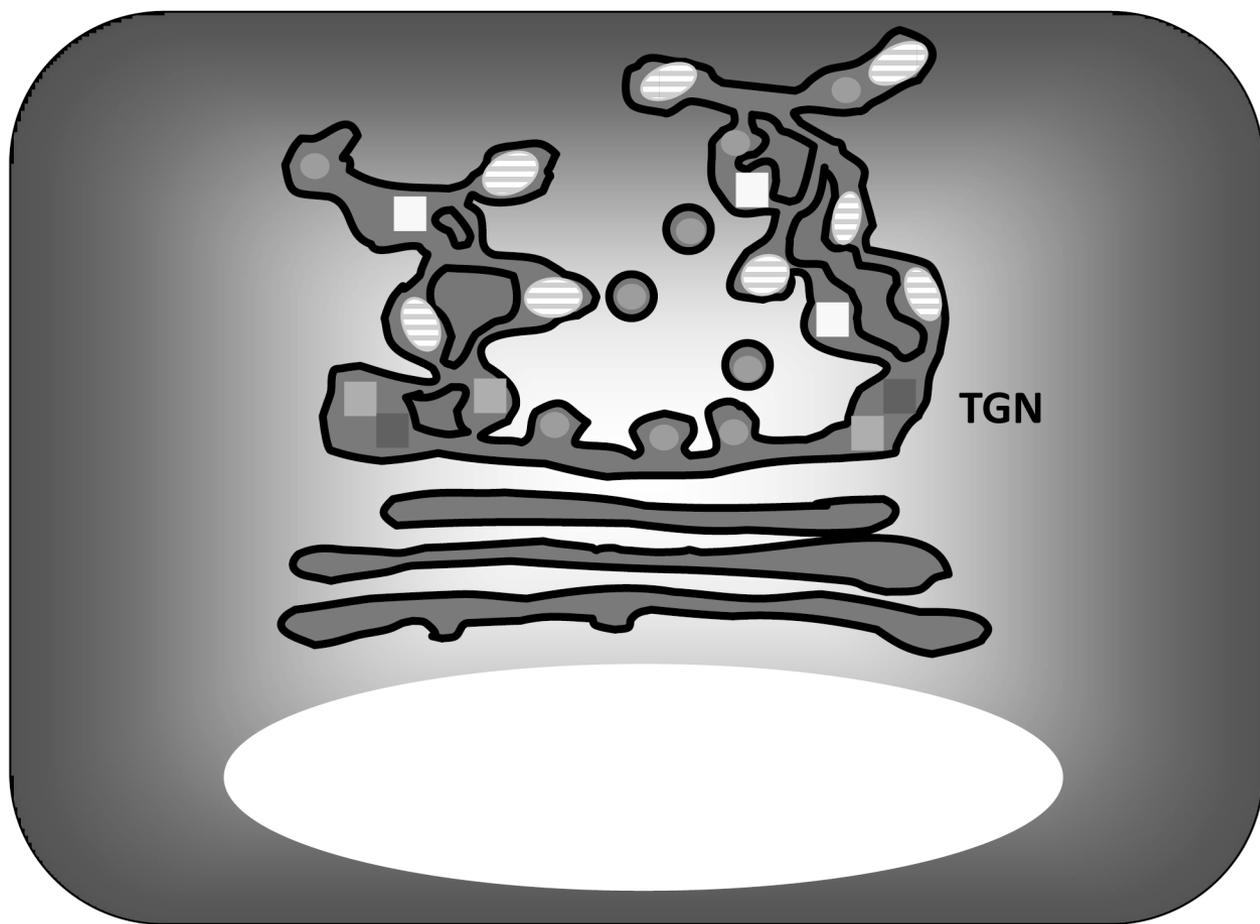
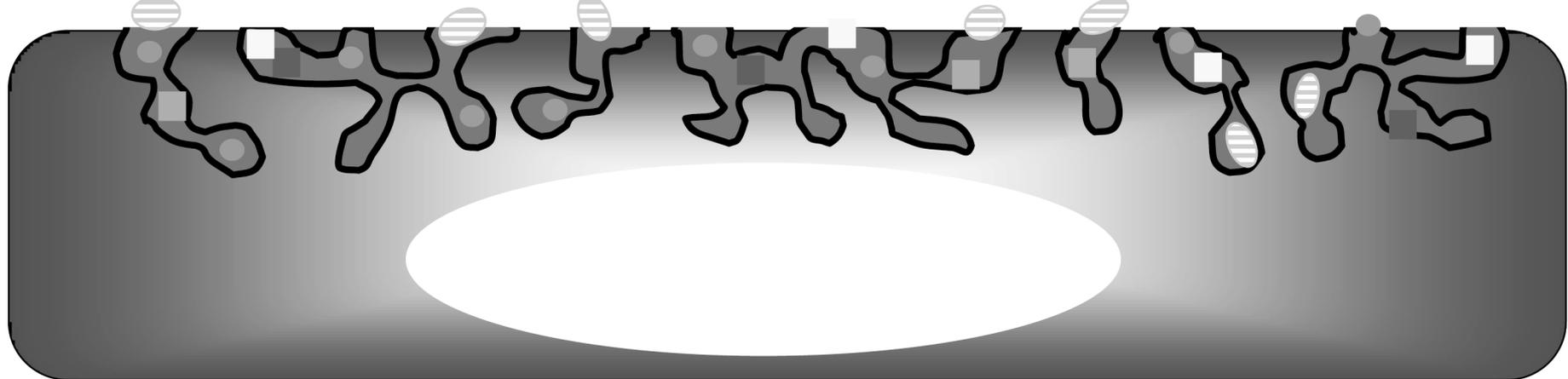
### 図 2

A (正常皮膚) と B (Netherton 症候群) における角層の剥離酵素カリクレイン (KLK) とそのインヒビター (LEKTI)、角層のデスモソーム (コルネオデスモソーム、CD) とその成分であるデスモグレイン 1 (Dsg1)、デスモコリン 1 (Dsc1)、コルネオデスモシン (Cdsn) の関係を示す。

### 図 3

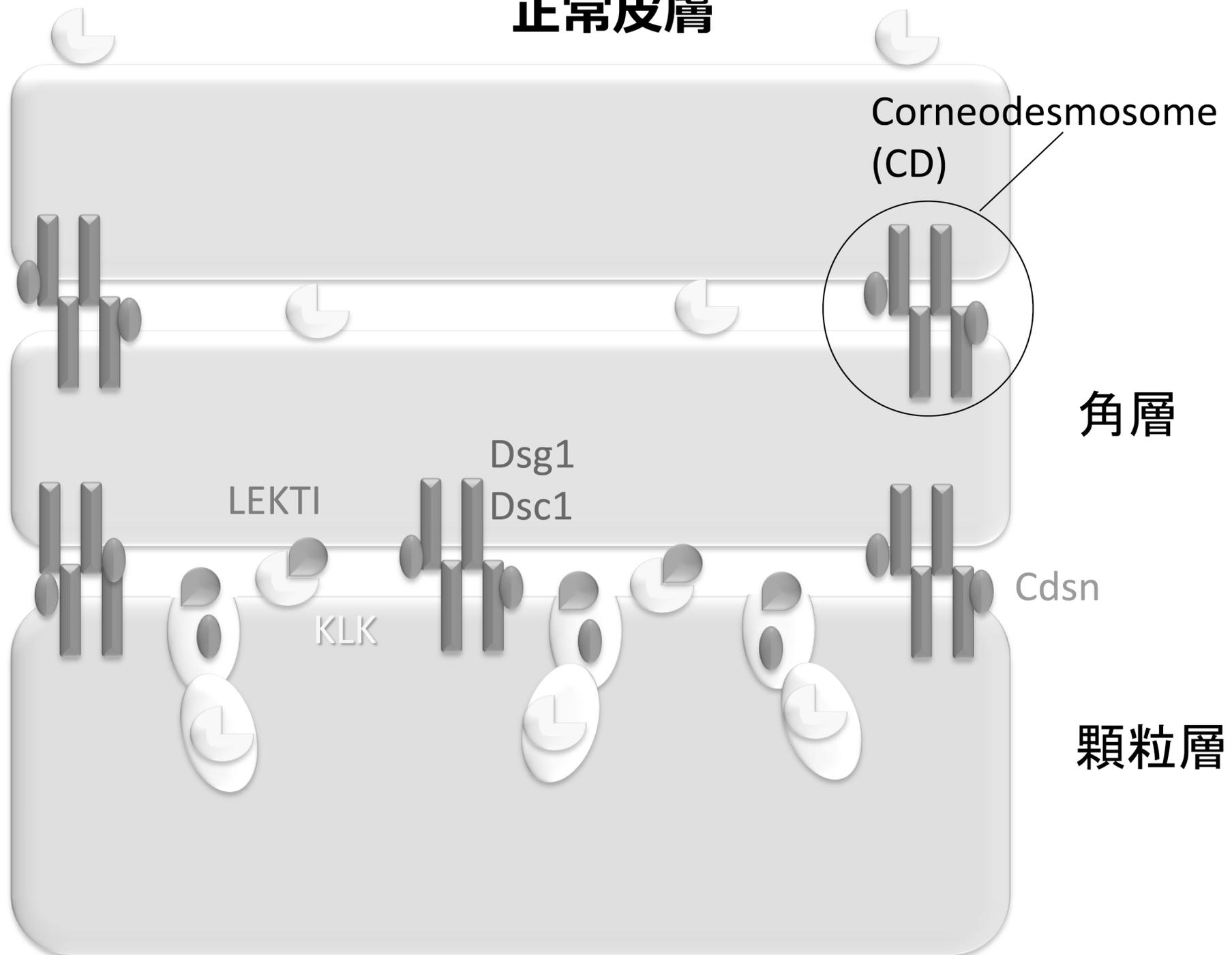
電顕的な細胞間浸透性解析。硝酸ランタンが浸透した部位 (\*) が黒く見えることで物質

がどのレベルまで細胞間に浸透していくかが分かる。この図では顆粒層最上層（SG1）の細胞のタイトジャンクション（TJ，かぎカッコ）の直下まで達している。その直上に角層の1層目がみえる（SC1）。左図の四角で囲った部位を右上に拡大して示す。硝酸ランタンが浸透している細胞間に層板顆粒が放出されている（層板構造を矢印で示す）。右下は層板顆粒の分泌がTJバリア形成に先んじて起こることを示す。



- CatD
- KLK7
- KLK8
- Cdsn
- GlcCer

# 正常皮膚



# Netherton症候群

KLKはCDを早期に分解する

KLKはLEKTIに阻害されることがなく早期に活性化

