

# 皮膚バリア機構の解明

慶應義塾大学 医学部 准教授

久保 亮治

(お問い合わせ先) E-MAIL : akihar@keio.jp



## 研究の背景

皮膚は私たちの体を守るバリアです。皮膚の表面は重層上皮細胞のシート（表皮）で覆われています。角化した細胞からなる角層のバリア、隣り合う細胞と細胞の間隙をぴったりとシールするタイトジャンクション（TJ）のバリアがあり、その内側に外来抗原を取得するランゲルハンス細胞が分布しています（図1）。表皮の細胞は基底層のみで増殖し、基底層を離れた細胞は表面へ移動する過程で一度だけTJを形成した後、TJを失って角化し、最後は垢<sup>あか</sup>となって剥がれ落ちます。TJバリアを作る細胞自体がどうやってTJバリアを保ったままバリアをくぐり抜けていくのか、ランゲルハンス細胞はどうやって外来抗原を取得するのかが分かっていませんでした。

## 研究の成果

私たちは、表皮全体を3次元観察することにより、表皮TJバリアの動態を初めて解明しました。表皮のTJバリアを構成する細胞が、「ケルビン14面体」と呼ばれる特殊な多面体を扁平にした形をしていることを発見しました。細胞は、その立体形状を巧妙に利用して、一時的に細胞の周囲のTJバリアを二重にすることにより、1層しかないTJバリアを保ったまま、細胞が入れ替わることが可能にできていました（図2）。また、時間的・空間的に適切に制御されて細胞がTJバリアを通過することで、表皮の恒常性が保たれていました。

一方、TJバリアの内側に分布するランゲルハンス細胞は、角層に傷がつくと活性化して、樹状突起をTJバリアの外側に延ばし、傷ついた角層を通過して侵入してきた抗原を捕まえて獲得免疫を成立させることがわかりました。TJバリアによって敵の侵入を防ぎつつ、バリ

アの外側に樹状突起を延ばして敵を探知し免疫を成立させる、非常に洗練された免疫メカニズムと考えられました。

## 今後の展望

本研究では、皮膚がバリアを保ちながら細胞の新陳代謝を促進するしくみの鍵は、表皮細胞の「かたち」にあることを示しました。これは、多細胞からなる臓器が構成細胞を新陳代謝させながら、どのように恒常性を維持しているのか、という生物学的に重要な問いに対し、幾何学的に規則正しい構造をとる表皮をモデルとして1つの答えを提示する画期的な成果です。ランゲルハンス細胞と表皮バリアとの相互作用による免疫機構の解析と合わせて、皮膚という臓器に隠された秘密を解き明かし、皮膚のバリア破綻が招く様々な疾患の病態理解につなげていきたいと考えています。

参考動画URL

<https://research-highlights.keio.ac.jp/article/82/sealing-the-deal-on-leak-proof-cells>

## 関連する科研費

2010-2013年度 基盤研究 (A) 「ランゲルハンス細胞と表皮タイトジャンクションによる動的表皮免疫バリア機構の解析」

2014-2016年度 基盤研究 (B) 「表皮バリアの形成・維持機構の解明とバリア構築に関わる新規因子の探索」

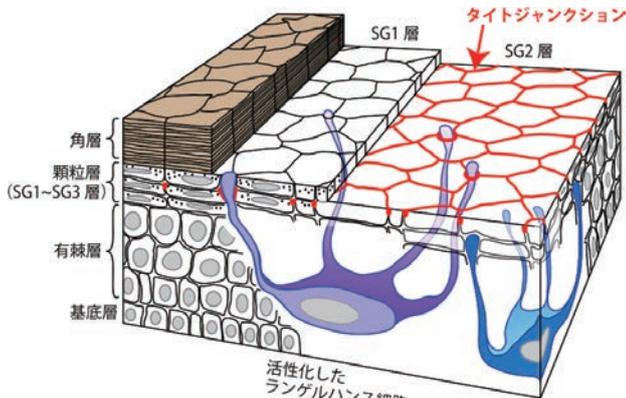


図1 表皮タイトジャンクション (TJ) バリアとランゲルハンス細胞のイメージ図

角層の内側にある顆粒層の2層目の細胞 (SG2細胞) がTJバリアを形成する。定常状態のランゲルハンス細胞はTJバリアの内側に潜む。活性化すると、樹状突起をTJバリアの外側まで延長して、樹状突起の先端から外来抗原を取得する。

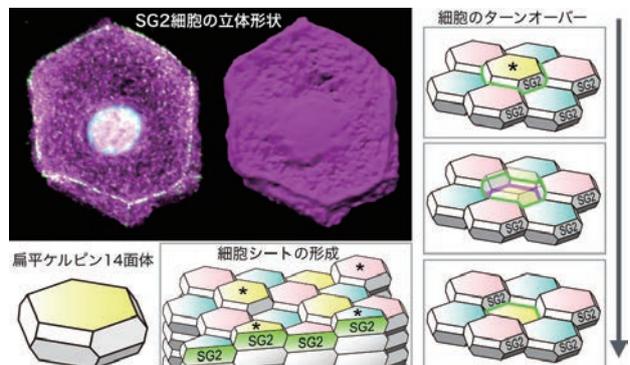


図2 単離したSG2細胞のかたちと細胞シートのターンオーバーモデル  
単離したSG2細胞 (上図) は、扁平ケルビン14面体の形をとり、タイトジャンクション (TJ) はその辺に沿って存在する。異なる3種類の高さのSG2細胞 (黄色、ピンク、水色の細胞) が規則正しく組み合わせることにより、表皮の細胞シートが形成される (下中図)。局所で周囲の細胞よりも高い位置にある細胞 (★印の細胞) が、一時的に細胞の周囲のTJバリアを二重にすることにより、TJバリアの恒常性を保ちながら細胞を入れ替えていくことができる (右図: ★印の細胞が入れ替わる)。