表皮内ランゲルハンス細胞の加齢変化

一部検材料による定量的および形態学的検討—

川瀬 義久¹⁾, 松尾 武徳¹⁾, 伊東 正博¹⁾,
関根 一郎¹⁾, 藤井 秀治²⁾

1) 長崎大学医学部原研病理

2) 国立長崎中央病院

(平成元年10月23日受付)
(平成元年11月13日受理)

Effects of Aging on Human Epidermal Langerhans Cell—Quantitative and Morphological Study in Autopsy Cases—

Yoshihisa Kawase¹⁾, Takenori Matsuo¹⁾, Masahiro Ito¹⁾, Ichiro Sekine¹⁾, Hideharu Fujii²⁾

1) Department of Pathology, Atomic Disease Institute, Nagasaki University School of Medicine

2) Nagasaki Chuo National Hospital

Langerhans cells are dendritic cells present in the epidermis with antigen-presenting capacities. We performed a quantitative analysis of Langerhans cell density in the anterior median chest skin of 286 autopsy cases(aged 0-88 yr). Langerhans cells were identified by an immuno-peroxidase technique for the visualization of S-100 protein and their densities were expressed as Langerhans cell number per epidermal surface area(cells/mm²).

As results of this study, 1) Langerhans cell densities reached their peak in the age of 10s to 30s, and were age-related declined in the density; 302.2 ± 45.4 (mean $\pm$ SE) versus 130.1 ± 17.5 /mm²(respectively aged 20s versus 80s). 2) Morphologically dendritic processes of Langerhans cells were reduced with age after 60s, accompanied by the age-related thinning of the epidermis.

The above findings suggest that immunological surveillance may be impaired in the aged-skin. These age-related changes may contribute to the increased susceptibility to cutaneous infection and development of skin cancer in elderly individuals.

Key words: Langerhans cell, Quantitative study, Aging

結 言

加齢に伴って種々の悪性腫瘍の発生頻度が増加し

感染症が重篤化しやすいことはしばしば経験される。その原因の一つとして老年者では免疫能自体が低下しているのではないかとということが容易に想定

Table 1. Age and sex distribution of the cases used in the analysis

Age range	Male	Female	Total
0～ 9	22	19	41
10～19	3	8	11
20～29	14	6	20
30～39	22	11	33
40～49	22	10	32
50～59	28	13	41
60～69	21	24	45
70～79	23	10	33
80～89	16	14	30
Total	171	115	286

できる。これに関して従来リンパ球の T cell, B cell,さらに stem cell レベルでの研究が行なわれてきているが, ランゲルハンス細胞などの antigen-presenting cell における報告は少ない。このランゲルハンス細胞は1868年 Paul Langerhans¹⁾によって発見された表皮内樹枝状細胞で, 骨髓由来と考えられている²⁾。近年細胞化学的, 免疫学的研究が進み, その特性が明かになりつつある。今回我々は表皮に分布するランゲルハンス細胞に着目して加齢による形態学的な影響を主に定量的に検討した。

対 象

対象は国立長崎中央病院で1975年から1988年にかけて施行された一連の剖検例の前胸部中央の皮膚で, 0歳の新生児より88歳女性までの総数286例を用いた。若年例は症例が少なく, 全年齢を通じて男性がやや多かった(Table 1)。30代までは先天性心疾患11例, 白血病10例が主なもので, 40代以降では肝癌25例, 肺癌23例, 胃癌15例, 肝硬変14例などが主な疾患であった。

方 法

剖検時, 日光に露出してない前胸部皮膚を採取, 10%中性ホルマリンに固定後パラフィン包埋し, 3μの薄切標本を作成, ランゲルハンス細胞が免疫組織化学的に S-100protein に陽性であることを利用し³⁾, S-100 protein の polyclonal antibody (DAKO 社)を用いた酵素抗体法(PAP 法)を行なった。各症例につき, 表皮内 S-100 protein positive cell のうち, 少なくとも一個の dendritic process を有し, 核が認

められ, かつ melanin pigment のないものをランゲルハンス細胞として光学顕微鏡下にカウントし, 皮膚の体表面積あたりの表皮内ランゲルハンス細胞分布密度(cells/mm²)を求めた。

なお, 明らかな dermatitis を呈した剖検例はあらかじめ除外した。

結 果

ランゲルハンス細胞は通常有棘層に認められ, S-100 protein の酵素抗体法によって陽性像を示し, 特徴的な, dendritic process が明確に描出される。

Figure 1 は47歳男性皮膚における S-100 protein の PAP 法標本で, 穿孔性腹膜炎の症例。数個の dendritic process を有する S-100 protein 陽性ランゲルハンス細胞が表皮内中層に散見された。この症例はステロイド剤投与及び放射線療法等は施行されておらず, ほぼ健常な皮膚と考えられる。

若年者の皮膚では, 皮膚乳頭層がよく発達しており表皮自体も比較的厚い。Figure 2 は22歳男性で, 交通事故の症例。20代のランゲルハンス細胞分布密度の平均値は302.2±45.4(mean±SE)/mm²であった。

一方老年者の皮膚では, 表皮は菲薄化が進行し, 乳頭層は消失していた。そのため表皮の基底層, 有棘層等の構造が不明瞭になっている。S-100 protein による免疫染色では, 若年者に比較し陽性細胞数が減少し, その位置も有棘層よりもむしろ基底層に存在している傾向がみられた。また60代以降 dendritic process は萎縮短小化を示し, もしくは消失していた。Figure 3 は88歳女性で, 胃癌及び肝硬変の症例。80代のランゲルハンス細胞分布密度の平均値は130.1±17.5/mm²であった。

以上のように各剖検例においてランゲルハンス細胞分布密度を求め, 10年単位の年齢別に各年代の平均値を算出した(Figure 4)。その結果全年齢のなかで10代から30代にかけて分布密度のピークが認められ, 以降減少傾向を示し, 70, 80代では半減していた。

考 察

表皮内ランゲルハンス細胞は組織化学的に ATPase, HLA-DR, OKT6, S-100 protein 等で陽性を示す樹枝状免疫担当細胞で, その体表面積あたりのランゲルハンス細胞密度は部位によって違いがみられるが, 表皮細胞の約5%を占め規則的に分布している⁴⁾。今回の対象が剖検例という性格上, ステ

Fig. 1. S100 protein positive Langerhans cells with conspicuous dendritic processes. 47yr, male. $\times 400$. (Immunostain)

Fig. 2. S100 protein positive Langerhans cells seen abundantly in the epidermis with rete ridges. 22yr, male. $\times 200$. (HE & Immunostain)

ロイド剤⁵⁾, 抗癌剤⁶⁾, 放射線療法⁷⁾等の医原性要因が長期にわたって関与していると推察され, 今回症例集積によって得られた細胞密度は本来よりかなり低い値を示したものと思われる。

皮膚の生体防御機構は大きく二つに分けることができる。すなわちケラチンを中心とする物理化学的バリアー及びランゲルハンス細胞を中心とする細胞性の免疫学的バリアーである。また Streilein⁸⁾は表

Fig. 3. S100 protein positive Langerhans cells seen scantily in the thin epidermis without rete ridges. 88yr, female. $\times 200$. (HE & Immunostain)

Fig. 4. Age-related changes in the densities of S100 positive Langerhans cells.

皮全体を一つの統合された免疫器管であるとする SALT (skin-associated lymphoid tissue) 仮説を提唱している。その重要な担い手であるランゲルハンス細胞の加齢に関して、従来いくつかの報告がなされ⁹⁾⁻¹¹⁾、老年者は若年者に比べランゲルハンス細胞

の密度低下が指摘された。しかし全年齢を通じて細胞密度の推移を観察した報告はない。

本結果より10代から30代にかけての若年者においてランゲルハンス細胞分布密度のピークがみられ、その後年齢とともに減少し70、80代では半分以下に

なることが示された。さらに形態学的には抗原をキャッチするべきものであろう dendritic process が加齢とともに目立たなくなっていた。これら加齢による変化はランゲルハンス細胞の抗原提示能の低下を示し、皮膚における免疫応答の減退を引き起こすものと思われる。老人に多発する皮膚癌や前癌病変のランゲルハンス細胞についてその分布密度や機能の研究もされており¹²⁾¹³⁾、腫瘍関連抗原を認識し排除しようとする宿主の免疫学的監視機構が障害されている可能性を指摘されている。加齢によるランゲルハンス細胞の変化と腫瘍発生の関連性も非常に興味ある問題である。さらに皮膚以外の子宮癌¹⁴⁾、胃癌¹⁵⁾、肺癌¹⁶⁾におけるランゲルハンス細胞の浸潤の

程度と予後の関連性についても近年報告されている。

ランゲルハンス細胞の表皮内密度や機能の調節機構については現在ほとんど解明されていないが、加齢の場合、骨髄における stem cell そのものの減退や皮膚における intercellular matrix, 微小循環の変化等が影響しているであろう。さらに epidermal thymocyte-activating factor(ETAF)¹¹⁾, interleukin-2¹⁷⁾などの cytokine の加齢による低下が関与しているとの報告もされている。特に皮膚癌の発生や皮膚感染症の重篤化、遷延化しやすい老年者におけるランゲルハンス細胞の動態は今後研究されるべき重要な課題と思われる。

文

献

- 1) Langerhans P: Über die nerven der menschlichen Haut. Virchows Arch Path Anat Physiol 44: 325-337, 1868
- 2) Katz SI, Tamaki K, Sachs DH: Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. Nature 282: 324-326, 1979
- 3) Nakajima T, Watanabe S, Sato Y, Mori M, Lennert K: S-100 protein in Langerhans cells, interdigitating reticulum cells and histiocytosis X cells. Gann 73: 429-432, 1982
- 4) Chen H, Yuan J, Wang Y, Silvers WK: Distribution of ATPase-positive Langerhans cells in normal adult human skin. Brit J Dermatol 113: 707-711, 1985
- 5) Ashworth J, Booker J, Breathnach SM: Effects of topical corticosteroid therapy on Langerhans cell antigen presenting function in human skin. Brit J Dermatol 118: 457-470, 1988
- 6) Furue M, Katz SI: The effect of cyclosporine on epidermal cells I. Cyclosporine inhibits accessory cell functions of epidermal Langerhans cells in vitro. J Immunol 140: 4139-4143, 1988
- 7) Cole S: Long-term effect of local ionizing radiation treatment on Langerhans cells in mouse footpad epidermis. J Invest Dermatol 87: 608-612, 1986
- 8) Streilein JW: Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and function. J Invest Dermatol 80: S12-S16, 1983
- 9) Gilchrist BA, Murphy G, Soter NA: Effect of chronologic aging and ultraviolet irradiation on Langerhans cells in human epidermis. J Invest Dermatol 79: 85-88, 1982
- 10) Thiers BH, Maize JC, Spicer SS, Cantor AB: The effect of aging and chronic sun exposure on human Langerhans cell populations. J Invest Dermatol 82: 223-226, 1984
- 11) Sauder DN: Effect of age on epidermal immune function. Dermatol Clin 4: 447-454, 1986
- 12) Meissner K, Haftek M, Arlot M, Mauduit G, Thivolet J: Quantitative analysis of T6-positive Langerhans cells in human skin cancers. Virchow Arch A 410: 57-63, 1986
- 13) McArdle JP, Knight BA, Halliday GM, Muller HK, Rowden G: Quantitative assessment of Langerhans cells in actinic keratosis, Bowen's disease, keratoacanthoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. Pathology 18: 212-216, 1986
- 14) Nakano T, Oka K, Arai T, Morita S, Tsunemoto H: Prognostic significance of Langerhans cell infiltration in radiation therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Arch Pathol Lab Med 113: 507-511, 1989
- 15) Tsujitani S, Furukawa T, Tamada R, Okamura T, Yasumoto K, Sugimachi K: Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. Cancer 59: 501-505, 1987
- 16) Furukawa T, Watanabe S, Kodama T, Sato Y, Shimosato Y, Suemasu K: T-zone histiocytes in

- adenocarcinoma of the lung in relation to postoperative prognosis. *Cancer* 56:2651-2656, 1985
- 17) Belsito DV, Dersarkissian RM, Thorbecke GJ, Baer RL: Reversal by lymphokines of the age-related hyporesponsiveness to contact sensitization and reduced Ia expression on Langerhans cells. *Arch Dermatol Res* 279: S76-S80, 1987