真皮を構成する細胞外マトリクス

—肌を健康に保つ縁の下の力持ち—

石川 治 群馬大学医学部
Osamu ISHIKAWA

人体は高度に分化した機能をもつ実質細胞からなる臓器の集合体である。しかし、臓器は実質細胞のみで構成されているわけではなく、実質細胞を取りまく間質結合組織とともに存在する。間質結合組織はおもに線維芽細胞が産生するコラーゲン、弾力線維、プロテオグリカン、フィブロネクチンなどの細胞外マトリクスと呼ばれる高分子タンパク質からなる。その基本的役割は臓器構築を保持し、実質臓器のライフラインである血管、リンパ管、神経などが走行する場を提供することによって実質臓器が個々の機能を発揮できるようにサポートすることである。いわば、裏方としての役割が大きい。しかし、細胞外マトリクスには裏方としての役割に加えて、上皮系実質細胞の分化・増殖を制御する機能があることが明らかになってきている（上皮系・間葉系相互作用）。また、後述するように間質結合組織自体の異常が病的状態をもたらすことを考え合わせると、間質結合組織を一つの臓器としてとらえることが可能であろう。

皮膚という臓器では間質結合組織である真皮が表皮とともに主役の座を担い、皮膚の性状を規定する主要素となっている。（もちろん、真皮にある血管、神経、毛包脂腺系などの異常が皮膚の外観や機能に影響することもあるが、本稿の主旨から外れるので省略する。）真皮細胞外マトリクスの量的、質的変化が皮膚の外観上の変化（視診）と触った時の感触（触診）に反映する。先天性疾患を例に挙げると、ムコ多糖代謝異常症では皮膚にある種のプロテオグリカンが分解されずに蓄積するために“ムチムチ”とした感じとなる。また、正常な弾力線維が形成されない弾力線維性仮性黄色腫という疾患では皮膚が“ミカンの皮”のような外観を呈する。皮膚の脆弱性と過伸展、関節の過可動を特徴とするエーラーズ-ダンロス症候群の一部ではコラーゲン生合成過程にさまざまな異常があることが明らかとなっている。後天性皮膚変化の代表は加齢および紫外線曝露（長波長紫外線は真皮の中層にまで到達する）に伴うものである。高齢者の皮膚は“シワ”や“弛み”が目立ち、日光露出部でより顕著である。コラーゲン量が減少するために真皮は薄くなり、日光露出部では弾力線維変性が著明となる（光老化）。項部菱形皮膚と呼ばれる変化がその特徴を最もよく表してい

る。項部に深くて大きなシワが刻まれ、シワに囲まれた部分は菱形を呈する。肥厚性癬痕やケロイドは硬くて可塑性に乏しいという性質をもつが、組織学的には均質化したコラーゲンが蓄積し、弾力線維は減少ないし消失している。また、皮膚が硬くなる全身性強皮症ではコラーゲンが増加し、デルマトン硫酸が相対的に増加している。最近、本症ではI型コラーゲンの3分子間架橋が正常の約2倍に増加していることが明らかとなった¹⁾。

従来、真皮の細胞外マトリクスの代謝研究は線維芽細胞の単層培養系を中心に行われてきた。しかし、生体内の線維芽細胞は細胞外マトリクスに囲まれて存在しており、培養環境とは大きく異なっている。細胞外マトリクスが線維芽細胞の増殖・分化に深く関与しているという多くの実験結果を踏まえると、単層培養系で得られた結果が生体内にある線維芽細胞の動態を正しく反映しているかどうか若干の疑問が生じる。

1998年、HataとSenoo²⁾は通常の培地にアスコルビン酸二リン酸を添加することで、*in vitro*においてもコラーゲンが沈着し、その中で線維芽細胞が重層して三次元構造をとることを報告した。筆者らはこの培養系の細胞層に沈着した細胞外マトリクスが真皮のそれとほぼ同じであることを生化学的に証明した³⁾。さらに、I型コラーゲン mRNA 発現に対する TNF- α の作用が単層培養系と三次元培養系ではまったく逆であることを見いだしている。

この培養系を用いることによって、線維芽細胞の細胞外マトリクス代謝研究に新たな展開がもたらされるのではないかと期待感をもって研究に従事している。

文 献

- 1) O. Ishikawa, A. Kondo, Y. Miyachi: *Arthritis Rheum*, **41**, 376 (1998)
- 2) R. Hata, H. Senoo: *J. Cell Physiol.*, **138**, 8 (1989)
- 3) O. Ishikawa, A. Kondo, K. Okada, Y. Miyachi, M. Furumura: *Br. J. Dermatol.*, **136**, 6 (1997)

（群馬大学医学部皮膚科学教室・助教授、医博。専門＝皮膚科学、膠原病、結合組織代謝、サイトカイン）

Extracellular Matrices in the Dermis