

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2010年5月27日放送

第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会① 会長講演

「電子顕微鏡を使って皮膚病変をみる」

福井大学 皮膚科教授
熊切 正信

はじめに

国立京都国際会館を会場に、第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会を2009年10月10日、11日の二日間、福井大学が担当して開催いたしました。参加人数をみておきますと、1000名を超えることが多いようですので、会場、宿泊の便を考えて京都での開催といたしました。

学会のプログラムを編成するにあたって、わたしの日々の診療への思いを反映させたいと考え、テーマを「足元を固め自信をもって診療を」といたしました。

2009年はリーマンショックに始まる経済不振、新型インフルエンザの蔓延、直前になって上陸した台風と、悪いことが重なりました。学会の開催が危ぶまれましたが、10月10日の学会当日には台風一過の好天にめぐまれ多くの方々に参加していただくことができました。御礼申し上げます。

会長講演

会長講演は「電子顕微鏡を使って皮膚病変をみる」といたしました。わたしが電顕にのめり込んでいく契機になったできごとは、北海道大学の学生時代のことでした。静岡県の磐田の出身ですが、故郷の高校の大先輩である杉浦清治先生が眼科の教授でおられました。将来のことを相談したとき、「電子

日立HU11Cのパネルが変質 愛用した電顕



メンフィスおよびアイトンで、生化学的な研究、培養、動物実験などにも手をだしましたが、形態観察が性に合っていることを確信した。鹿児島大学の教授をつとめることになった神崎保先生、富山大学に赴任された諸橋正昭先生に慕いでこの電顕の面倒をみた。



図1 テネシー大学留学時に使用した電子顕微鏡。手垢でパネルが変色している。

顕微鏡を使って皮膚病変をみる」とおもしろいと思いますよ、と教えていただきました。

そこで、北大皮膚科に入局して電顕を習うために金沢大学の廣根孝衛教授をたずね、テネシー大学の橋本健教授のもとに留学し、電顕写真の読み方、考え方を勉強いたしました。

アミロイド研究

2, 3の経験を紹介いたします。最初は皮膚アミロイド症に関する研究です。当時、アミロイドは免疫グロブリン由来の物質であるという考えが提唱されておりました。しかし、皮膚アミロイド症で沈着している物質はヘマトキシリン、エオシン（HE）染色標本でみると、多数の好酸性小体として観察されますが、アミロイド染色では陰性のことが多く、皮膚病変については全身性アミロイド症とは異なる物質が沈着しているのではないかと疑いました。

電顕でみると直線状のアミロイド細線維から構成されるアミロイドにまじって、渦巻き状のコロイド体が多数混在しておりました。アミロイドだけに注目しても病態を正しく理解することはできないと考え、アミロイド以外の所見についても観察をすすめました。その結果、表皮角化細胞が壊れるときに細線維変性 **filamentous degeneration** とわたしどもが命名した特殊な変性過程を経過することが判明しました。

それは異常角化とよばれるトノフィラメントの凝集とは異なっておりました。同時にメラノソームがはじき出され、マクロファージに貪食される像がありました。すなわち光顕レベルで好酸性小体として観察される細線維塊が表皮から真皮へと移動し、基底膜成分を巻き込み滴落し、一部がアミロイドへと変化することを発見しました。

電顕所見で経時的変化を証明するには、微細構造の変化のうちの不可逆的な変化を連続的に示すことが必要と考え、段階を追うことのできる写真を揃えました。この角化細胞の細線維変性がアミロイドの沈着に先行する変化であるという考えに立てば、上皮性腫瘍、角化症、種々の皮膚炎に伴って皮膚アミロイド症が生じることに納得がいき、のどの棘がとれたような爽快感を味わいました。

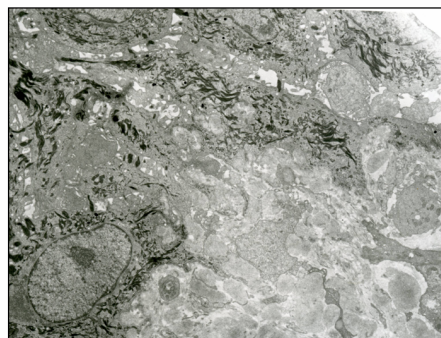


図2 アミロイド苔癬：
真皮乳頭部に多数のアミロイド島がある。
細線維の密度が異なるために濃染するものが淡染するものが混在している。

またアミロイド症に連なる一連の変化の端緒である表皮角化細胞の変性の原因としてはタオルを使った摩擦による刺激が一つの誘引であり、刺激を除去することで皮膚アミロイド症の一部、とくに背中に病変をつくることの多い斑状アミロイド症を治すことができることを確認し、いくつかの論文を重ねて博士論文といたしました。

その後、アミロイドは多様な物質から構成されているという考えをおし進めて、皮膚アミロイド症には $\beta 2$ ミクログロブリンが沈着する皮膚アミロイド症のあることにも気づき、透析アミロイド症では皮膚病変をつくることがあるという論文をつくることができました。

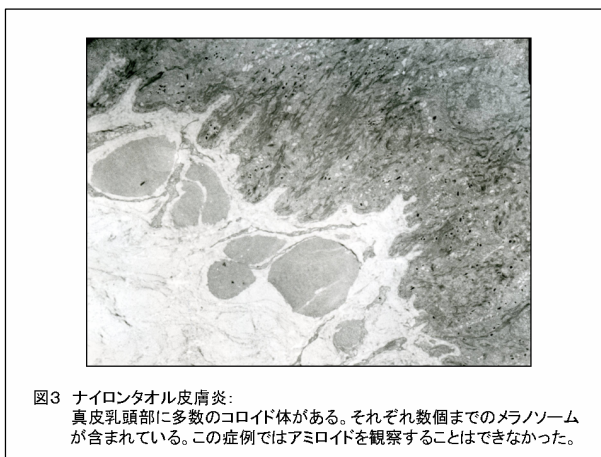


図3 ナイロンタオル皮膚炎：
真皮乳頭部に多数のコロイド体がある。それぞれ数個までのメラノソームが含まれている。この症例ではアミロイドを観察することはできなかった。

基底細胞上皮腫の電顕像

つぎに腫瘍性病変を電顕で観察してどのような所見が得られるかという話にうつります。腫瘍はヘマトキシリン・エオシン（HE）染色標本で診断が可能であるとの考えがあり、わたしも賛成ですが、電顕で観察すると細胞小器官から細胞の分化の程度や方向が推測できますので、より深い理解が可能になります。たくさんの腫瘍性病変を電顕用に試料作成し、観察してまいりました。

ここでは基底細胞上皮腫について紹介します。基底細胞上皮腫は基底細胞癌という呼び方が流行しておりますが、上皮細胞のガンであるとする考えには、わたし個人としては納得しておりません。それはメラノサイトと一緒に増殖しておりますし、上皮細胞に貪食されるメラノソームの集合体は、胎生期の上皮細胞に観察される所見に似ているからです。

間質にはデスマソーム様の構造で接する特殊な線維芽細胞が増殖しております。上皮細胞の腫瘍性病変とするよりも、病変部全体が胎生期の組織、とくに原始上皮芽と類似しております。ただし、毛包分化とも断定することはできませんでした。そこで基底細胞上皮腫はガンのように、ある特定の細胞の異常増殖である腫瘍とは異なり、未分化組織の腫瘍性増殖で、局所浸潤性を示したものと考えております。

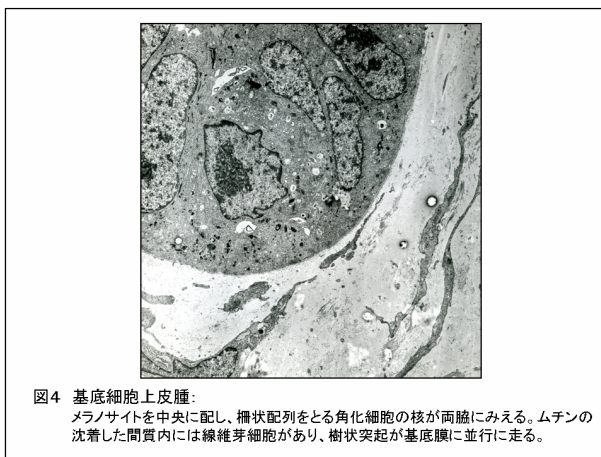


図4 基底細胞上皮腫：
メラノサイトを中央に配し、櫛状配列をとる角化細胞の核が両脇にみえる。ムチンの沈着した間質内には線維芽細胞があり、樹状突起が基底膜に並行に走る。

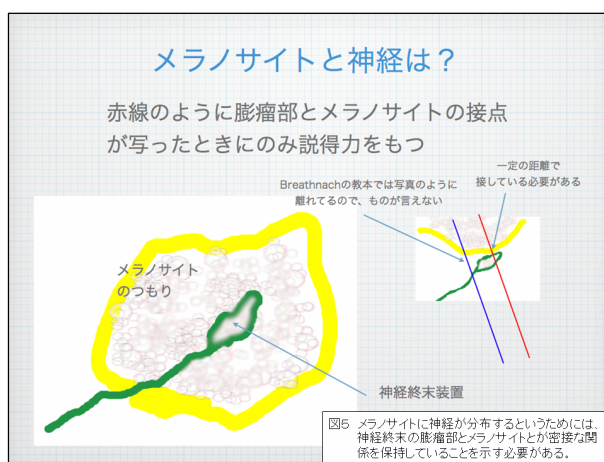
メラノサイトと神経

最後に、電顕での観察で、もっとも興奮し、感激した思い出を述べます。表皮メラノサイトの直下にあつて、神経が終末装置である膨瘤部をつくる場面の写真を撮ることに成功したのです。

30 数年前のことになりますが、橋本 健教授のもとで勉強をしていたころの話です。メラノサイトと神経は関係があるので調べようというプロジェクトが動いておりました。それは周囲の環境に合わせて皮膚の色を変える生き物がいます。たとえばカメレオンなどがそうですが、目に入った情報を神経を介して皮膚に伝え、皮膚の色を変化させます。

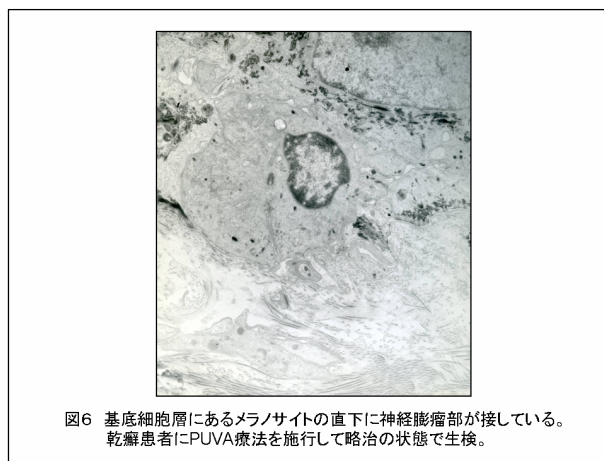
ヒトにおいても、白斑のなかには神経支配領域に沿って病変をつくることがありますので、メラノサイトと神経との間には密接な関係がありそうです。証明してみたいと考えたのです。

メラノサイトと神経との関係がはっきりしている生き物の例では、神経終末がメラノサイトと一定の間隔で接していたり、分泌顆粒が存在したり、神経にはっきりとした終末装置をつくつたりという所見が報告されております。そこでヒトにおいても同様の神経終末装置を観察することができれば、形態学的にはメラノサイトと神経とは密接な関係にあると断言できるのではと考えたのです。



経験的には、神経の断片は多数見つかります。しかし、人々を納得させることのできる良い場面での写真を撮ることはむずかしいのです。神経終末は小さいため、神経の長軸に沿って標本ができるチャンスが少ないこと、神経終末の部分とメラノサイトとが、どちらも一画面に隣接して写真に写る可能性は、さらに低いからだろうと考えました。このような研究は根気よく探すことで解決するはずです。ひたすら標本を観察しつづけたのです。

そして、ついに、ヒトの皮膚にも神経終末がメラノサイトに寄り添いながら膨瘤部をつくる場面の連続切片をつくることに成功したのです。何枚かの写真を添えてメラノサイトと神経とが意味のある接触をしている所見を論文として示すことができました。このと



きにはシャッター棒を握る手が震え、納得する写真が撮れるまで何枚も繰り返し撮り続けたことを思い出します。このような興奮というか、楽しさはわたしにとって、一生の宝となっております。

話を終えるにあたって

話を終えるにあたって、これからも多くの若者が、後を続けて皮膚病理の研究に従事してくれることを期待しております。またこの度は、わたくし個人の体験談を皆様の前でお話する機会をいただいたことに感謝申し上げます。