

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

2012年7月26日放送

「第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会⑥

ミニセッション4-1 ヒトの表皮の進化とその疾患」

琉球大学大学院 皮膚病態制御学

准教授 高橋 健造

## はじめに

昨年、平成23年の10月8日9日に、琉球大学皮膚科の上里博教授が会長となり、第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会を、沖縄で開催いたしました。南国の皮膚疾患を主体とした幾つかのトピックスと共に、「ヒトの進化と皮膚の進化」と題しました、セッションを企画いたしました。動物の皮膚の構造や機能が、38億年にわたる生物進化の歴史の中でどの様に変遷し、確立されたのか、色素細胞、皮膚免疫、皮膚の付属器について、専門の先生達に個人的な考えをお話いただきました。

私はその中で、動物の皮膚、特に表皮の進化が、角化症という病態とどう関わるのかについて、私見を述べました。ここで少しご紹介いたします。

角化症というのは実に多彩であり、医学部の学生や他の科の臨床医が非常に理解しづらい疾患カテゴリーです。それと言いますのも、有棘細胞がんやメラノーマなどの皮膚がん、あるいは麻疹や疣贅、蜂窩織炎、白癬などの感染症、さらには接触皮膚炎などのアレルギー性の皮膚症などは、それぞれ他の臓器にも、同様の疾患が存在し、アナロジーとしての理解が容易です。

一方、こと角化症となりますと、実は他の診療科の疾患にはない疾患カテゴリー、疾患概念であり、病態の理解が難しい疾患群であります。このことを、頭の片隅においた上で、お聞きください。

## ヒトへの進化

2001年にヒトゲノムの全容がほぼ解明され、その後、チンパンジーや、ゴリラ、ボノボなど、ヒトに近縁な霊長類のゲノムも解読されました。さらにネアンデルタール人やマンモスなど歴史上の生物も、化石から抽出した遺伝子断片をPCR増幅することで、

一部ながら比較、検討することが出来るようになりました。これらの情報を参考に、ヒトがどのようにヒトになりえたか、どの遺伝子の変化がヒトに進化することに貢献したのか、ヒトとしての能力はどの遺伝子によってもたらされたのか、が理解されつつあります。一例として、ヒトだけが大きな脳を頭蓋骨に収納できるようになった遺伝子変異の例を挙げます。

顎の筋肉に発現するミオシン重鎖の一種がヒトでは欠損し、咬合筋がヒトでは発達しません。そのためにこの強力な咬合筋が付着する、こめかみから頭頂部にかけての硬直より解き放たれて、頭蓋骨の中でも頭部が大きく発達することが可能となりました。生まれたてのチンパンジーでも顎の力は、ヒトとは比べものにならず強く、硬い木の芽や動物の骨でもかみ砕けるわけですが、そのあごの力をヒトは放棄する代わりに、頭を拡大したわけです。

チンパンジーとヒトのゲノムの全容を詳細に比較すると大きく3つのグループの遺伝子群に相違があることが理解されました。ヒトたる所以の中樞神経、高次脳機能に関する遺伝子群、さらに、獲得免疫に関する遺伝子群、これら2つの遺伝子群が異なるのは、ある意味当然であると考えられます。さらに表皮の構造、特に角化後期に関する遺伝子群もやはりヒトとなる段階で、大きく変遷していることが報告されました。

### 脊椎動物の皮膚の進化

脊椎動物が、初期の魚類から、蛙など両生類として陸に上がり、爬虫類を経てしだいに長い寿命を獲得し、大型動物である哺乳類へと進化しました。哺乳類の中でも、特化した現生人類：ホモサピエンスへ進化する時間スケールの中で、皮膚は他の臓器とは比較できないほどの早さで変化・進化してきました。

魚類は常に海中・水中に漂い、鱗（うろこ）を含む皮膚は、大型の魚類といえども外力や自重に拮抗する機能や、保湿、紫外線防御などの機能は全く必要とされていません。魚の皮膚に要求される機能

には、浸透圧の変化や水圧に拮抗するとともに、外界である海水と体内との境界を守るバリア機能があげられます。

両生類の時代に陸上へ上がり、カエルのような単年性の生物が、しだいに生息領域を広げ、爬虫類となり多年生で大型化するにつれ、皮膚はおなかを引きずったりするような物理的外力や、手足にかかる大きくなった自重に耐える機能、乾燥した環境、四季の



気候の差、紫外線といった、全く新しい環境ストレスに抗する機能を獲得しなければなりませんでした。

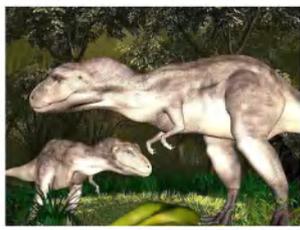
**脊椎動物の皮膚の進化：魚類と両生類**




**魚類の皮膚(うろこ)：**  
海水の浸透圧、水圧の変化に耐える。  
物理的な外力、紫外線、加重などは骨感とは違っておらず、皮膚の機能ではない。

**両生類へと進化し、生物は陸上へ上がる。しかしまだ、数ヶ月の寿命であり、紫外線・乾燥・気温の変化に耐えうる皮膚の能力は、爬虫類や哺乳類に比較して著しく劣る。**

**脊椎動物の皮膚の進化：巨大な生物に**




**大型の陸生動物となる爬虫類・哺乳類は多年生の動物となり、自重が数トンに及ぶ。皮膚の一義的な機能として、乾燥、紫外線、気温の変化へ耐える以外にも自重、衝突による物理的な外力に耐える能力が非常に重要になる。**

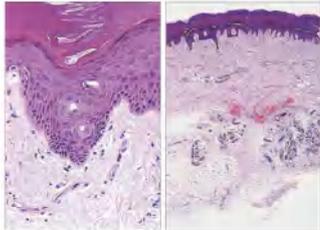
進化のタイムスケールで見ると非常に短い期間で、前の世代の生物には必要とされなかった機能が、皮膚には次から次へと要求され、新たな機能を獲得し、構築自体の変化を遂げてゆきます。あるいは皮膚が新たな機能を獲得するまで、次の段階の生物へ進化することが出来なかったともいえるかもしれません。実際、魚やカエル、トカゲ、マウス、チンパンジーの肝臓、脈管、腸管、心臓などの組織を観察しましても、皮膚科の私どもにとってはそれほど大きな違いは感じません。顕微鏡レベルになってしましますと、肝臓や腸管などは違いがないと言っても良いほど酷似しております。

このように皮膚以外の臓器では、特に中枢神経や免疫システムに見られますように、進化と共に、より高度に洗練されてきたにせよ、要求される機能そのものが、大きく変化するような進化ストレスに曝されることはなかったと思われます。

**ヒトの皮膚の特徴：霊長類との違い**



**ヒトと他の霊長類の違い**  
体毛の消失・眉毛の出現  
汗腺の発達・皮下脂肪の発達  
体しらみの消失・ご瘻の罹患



**ヒトの皮膚には汗腺(エクリン汗腺)が豊富：人類は動物界では抜群の長距離ランナー**

### 角化の過程で

ここで表皮の特殊性を考えてみますと、皮膚科医ならずとも、魚類の鱗、粘液にのみ保護されたカエルの外皮、トカゲの皮膚など、組織構築も細胞の形態も異なることが、容易に見て取れます。この違いが何を意味するかと考えてみますと、進化の過程で、皮膚に多重に要求される機能を果たすために、皮膚は基底層から有棘層、顆粒層、角層と分化、角化を遂げる手法を確立し、この角化の過程で、同じ表皮角化細胞：ケラチノサ

イトが、それぞれ全く異なった機能を、各表皮層で分担し果たすことを可能としたと考えられます。具体的には、基底層の角化細胞には、強くて硬い表皮シートを柔らかいスポンジである真皮に固着させる機能、掌蹠や顔面、頭皮、間擦部、脂漏部位といった体の部位に特異的に分化する機能、さらにヒトの寿命の尽きるまで、間違わずに分裂、分化、剥離と言った角化のサイクルを繰り返す役割があります。基底層の細胞は、表皮付属器の発生母地ともなります。このために基底層の細胞は、生体糊とも言うべき多数の基底膜タンパクを発現すると共に、真皮の線維芽細胞と共に協調的に働きます。

### 現在の動物・ヒトの皮膚に要求されている機能

- ・外界の多様な侵襲から体内を守る  
物理的外力、化学的侵襲、細菌・ウイルスなどの感染、紫外線、乾燥、
- ・外界と体内との境界を形成する  
個人の個性、外界への水分、栄養の漏出を防ぐ
- ・体の部位に合わせてより特化した皮膚を作る  
付属器を発達させる。

**比較的、短い進化スケールの時間過程の中で皮膚には常に新たな機能が要求されてきた。**

(地球誕生)		
46億年前		古生代
40億年前	最初の生物が出現	
34億年前	(ラン藻が出現)	
25億年前		
16億2000万年前	リフニア代	中生代
8億年前	ストゥルシア紀	
6億1000万年前	ヴェンド紀	
5億7000万年前	カンブリア紀	
5億年前	オルドビス紀	新生代
4億3800万年前	シルル紀	
4億1000万年前	デボン紀	
3億6000万年前	石炭紀	
2億8000万年前	ペルム紀	中生代
2億4500万年前	三畳紀	
2億1000万年前	ジュラ紀	
1億4000万年前	白亜紀	
6500万年前	第三紀	新生代
170万年前	第四紀	

**皮膚以外の臓器の機能は、進化の過程でも基本的には大きな変化はない**

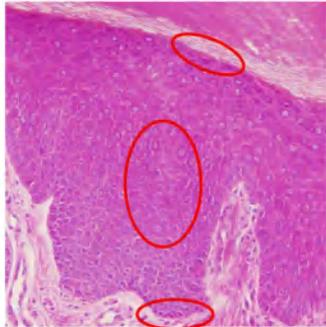
有棘層での表皮の機能としては、物理的な剛性の獲得が主要な機能となります。運動時のヒトの足底にかかる数百キロの荷重に耐える強い臓器であること、一晩中、爪で搔爬されても決して破綻することのない臓器であること。このような組織としての強さは、他の臓器には、決して果たし得ない物理的な強固さであります。象の数トンの体重を支えるも、まずは足の裏の皮膚であり、決して足底の皮膚が破綻することはありません。ここでは細胞骨格としてのケラチン-デスモソーム系が密に発達します。

顆粒層から角層の角化細胞は、保湿、紫外線防御の機能、さらに外界との完全なバリアを形成し、たとえ分子量18の水分子でさえ通さぬ、シーリングを完成し、体液の漏出を防ぎます。これらは、特に進化した陸上生物に必要とされる機能といえます。フィラグリンをはじめとする角層を構成する蛋白の機能が重要となります。ケラチン遺伝子群は、進化における表皮付属器の多様さの増加と、表皮の物理的剛性の獲得に呼応するように、ゲノム上でその数を飛躍的に増加させます。魚類のゲノムには、20数個のケラチン遺伝子が存在しますが、ヒトでは54種と、表皮の複雑さが増すにつれ、ケラチン遺伝子自体も進化してきます。マウスとヒトとの近縁さにおいても、ケラチン遺伝子の数には、違いが存在するほど、現在でも進化を遂げている遺伝子群であるとも言えます。

### 角化による皮膚の多様な機能・複雑さの獲得

**表皮角化細胞の機能**

すべてのケラチン/サイト(表皮角化細胞)が同様に機能する訳ではない。



基底層→有棘層→顆粒層→角層と角化するに伴い、2週間の間にその構造と生化学的な特性、機能を動的に変化させる。

=ほかの細胞・組織にはない、皮膚の特徴。

## おわりに

このように表皮という、十数層の重層扁平上皮の中に、いくつもの臓器に匹敵するほどの機能と構造を内包していると考えることが出来ます。

そう考えますと、皮膚科の中での一領域である、角化症と言われる疾患が、魚鱗癬、水疱症、紅皮症、など非常に多彩な症状を呈し、一見全く別個の疾患群を内包するという点が理解されうるかと考えた次第です。