

追悼 橋本 健 先生

橋本 健先生の「声」へのお返事

横内麻里子* 久保 亮治*

橋本先生の訃報に接し、心から哀悼の意を表します。

昨年9月、大学医局の横内宛てに橋本健先生から1通の国際郵便が届いておりました。お手紙の内容は本誌39巻8号に掲載された横内・久保の論文「皮膚バリア、最近の進歩—ケルビン14面体モデル—」に関するご質問でした。いただいたお手紙を何度も読み返し、早速お返事を…と思ったものの、思い悩んでいる間に日にちだけが過ぎてしまいました。弁解のようで恐縮ですが、“ケルビン14面体モデル”を2次元で説明するのは非常にむずかしい、しかしながらこのモデルを完全に理解していただかないことには質問に明快にお答えすることも困難であると考え悩んでいたからです。思案した結果、ペーパークラフトで14面体モデルを作成してお送りすることを思いつき、完成間近となったころ、橋本先生がご逝去されたとの知らせが届きました。体調のすぐれない中われわれの論文にお目通しくださり、貴重なご質問をいただいたにもかかわらず、生前にお答えできなかったことには忸怩たる思いです。このたび、このような形で貴重な紙面を割いていただき、本稿の執筆の機会を与えてくださった皮膚病診療編集部ならびに編集委員長斉藤隆三先生にこの場を借りて深く御礼申し上げます。

橋本先生は生涯を通して384報の論文を世に残され、その業績は、広く皮膚科学全般にわたっていて、枚挙に遑がありません。とくに、電子顕微

鏡学の分野では若くして大家となられ、皮膚付属器腫瘍の発生病理の解明をはじめとした新知見は数多く¹⁾、Congenital self-healing Langerhans cell histiocytosisなど新しい疾患概念も多数提唱されています^{2,3)}。

橋本先生が代表的著作『皮膚の電顕のみかた』の執筆に着手された1970年代初頭、高解像度で生体の3次元構造を直接知りうる手段として、走査型電子顕微鏡(以下SEM)が医学生物学の分野に応用され始めました。SEMによる皮膚研究の揺籃期に先生が発表された「New methods for surface ultrastructure」⁴⁾において、橋本先生は健康なヒト皮膚表面をSEM観察し、その微細構造を明らかにされました。曰く、“皮膚の表面は無数の規則正しく並んだ角層細胞で埋めつくされている。おのおの角層細胞は5角形、6角形などの多角形であり、中央はややドーム状に隆起している。細胞境界は多角形の細線として観察されるが、ところどころに平行に並んだ2重の線がみられる”(上記論文より抄訳)。橋本先生は、角層細胞間には辺縁にoverlapがあり、上の細胞が下の細胞を圧迫して、下の細胞の辺縁近くに線状の圧痕(図1A赤線)を残し、本来の細胞辺縁である線(図1A青線)と合わせて2重の線が生じ、細胞を上方から観察したときに2重の多角形として観察されると解釈されていました。

2009年、われわれのグループは表皮顆粒層第2層の細胞間に形成されるタイトジャンクション

*Yokouchi, Mariko/Kubo, Akiharu (准教授) 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室(〒160-8582 新宿区信濃町35)

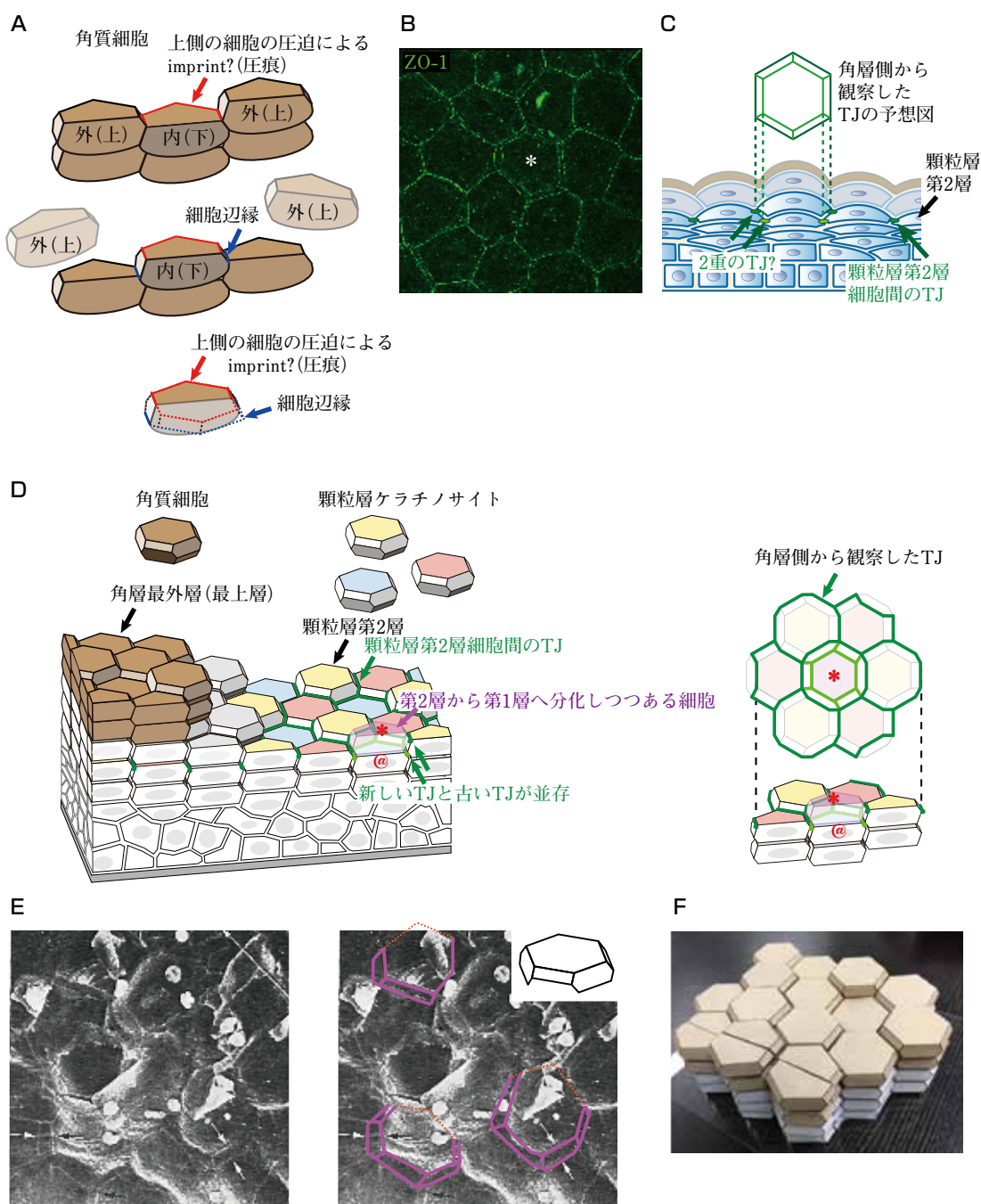


図1 A: 橋本先生による解釈の図解。B: 角層側から観察したマウス耳表皮顆粒層第2層細胞間に形成されるTJ。シート状にしたマウス耳表皮を抗ZO-1抗体を用いて染色し、角層側から観察した。TJはそれぞれの細胞を囲む多角形として観察される。*: 2重の多角形として観察されるTJ。C: 初期の表皮モデル。D: 扁平ケルビン14面体による表皮モデル。E左: 文献4, Figure 2Aより一部改変。ヒト皮膚表面のSEMによる観察像。E右: 文献4, Figure 2Aより一部改変。扁平ケルビン14面体をとる角層細胞が重なり合って存在することがわかる。F: ペーパークラフトで作成したケルビン14面体モデル。

(TJ)バリアを3次元で可視化することに成功しました⁵⁾。図1Bに角層側から観察したTJ染色像を再掲します。この研究の過程で、TJの多角形が蜂巢状に規則正しく並ぶ中、ところどころに2重の多角形(図1B*)が存在することに気づき、本現象の解明がわれわれの新たな研究テーマとなりました。当初われわれはこの現象の解釈として、橋本先生と同じくTJを持つ顆粒層の細胞は図1Cのごとく中央が隆起した円盤型で互い違いに積み重なっていると推論しました。ところが、このモデルを3次元に拡張したとき、どうしても細胞間に隙間ができてしまっ、空間をうまく埋めることができないという矛盾が生じ、表皮モデルの再考を余儀なくされました。ほぼ同じ容積・形の表皮細胞を規則正しく積み重ね、TJバリアを保ったままの表皮細胞の入れ替わりを可能とするための、より秩序立った数学的、幾何学的ルールを探し求めた結果、“ケルビンの14面体モデル”(図1D)につながったのです。

橋本先生のお手紙でのご指摘どおり、この2重多角形という特異なZO-1(=TJ)局在(図1B*)は、細胞の形態——すなわち、TJを持つ顆粒層第2層の細胞が、扁平ケルビン14面体という特殊な形であること——によって生じているものと考えられます。扁平ケルビン14面体とは、ケルビン14面体と呼ばれる、空間を効率よく埋めるために最適な多面体が平たくなった形であり、規則正しく配列することにより隙間なく空間を充填することが可能です。

図1Dは、扁平ケルビン14面体を用いた表皮モデルです。TJ(図中緑線)は顆粒層第2層の細胞間を隙間なくシールして、体を外界から守るバリアとして働きます。では、これらの表皮細胞が分化・角化するとき、TJはどのように変化するのでしょうか。図1Dの*でマーキングされた細胞を顆粒層第2層から第1層へ分化しつつある細胞と考えてください。この細胞は分化するとともにTJを失いますが、すぐ下の顆粒層第3層の細胞(@)が同時に第2層へと分化しつつ、周囲の細胞との間に新しいTJを形成しておけば(図中黄緑線)、TJバリアは破れずに済みます。この過程では、一時的に新しいTJと古いTJが並存するため、角層側から見ると

TJが2重の多角形として観察されます(図1D右)。これは実際の観察結果(図1B)にとてもよく合致しています。ぜひ、図1Bと図1D右を見くらべてみてください。

橋本先生が観察された、「細胞の辺縁に生じた線状の圧痕」は単なる圧痕ではなく、TJを伴う細胞接着装置が濃縮している14面体の辺を観察されたものだと考えられます。表皮顆粒層の細胞がなぜこのような特徴的な14面体の形態をとるかということについては、まだ明らかではありません。顆粒層において扁平ケルビン14面体という細胞形態が決定され、その形態が細胞の角化を経て、角層細胞まで保持されているため、角層表面のSEM観察によって観察されたのだと考えています。

橋本先生の上記論文のFigure2Aはヒトの角層最上層を走査型電子顕微鏡で表面から観察したものです(図1E左)、アーチファクトで隠れている部分を点線で補ってやると、図1E右に示すように扁平ケルビン14面体をとる角層細胞がみえてきます。この後、1976年にはAllenとPotten⁶⁾が角層細胞の14面体形態を『Nature』に報告しました。生物の生理現象を解明するために、形態の詳細を観察することが重要であることは、どれだけ時代が進んでも変わることがありません。表皮が明瞭な原理に従って整然と構成されていることを見出した先人の観察を現代の技術によって裏付け、さらにその細胞の形とTJバリアを維持する機能との密接な関わりを見出せたことをとても光栄に思います。

最後に、表皮タイトジャンクション(TJ)の研究に携わるものとして、ひとこと橋本先生のもう一本の論文に言及させていただきたく存じます。

橋本先生は横内が生まれるよりはるか昔の1971年、“intercellular spaces of the human epidermis as demonstrated with lanthanum”⁷⁾において、非常に革新的な報告をされています。先生はlanthanumという物質をトレーサーとしてヒト表皮細胞間の浸透実験を行い、電子顕微鏡を用いて観察されました。その結果、角質層の下に顆粒層の細胞間に“tight”な細胞間接着構造があり、そこでlanthanumの浸透がブロックされることを見出し、表皮顆粒層細胞間にバリア機能を有する“真の”タ

イトジャンクションが存在すると結論されています。このときはまだ、TJを構成する蛋白すら明らかになっておらず、古くから表皮のバリア機能は角層が担っていると信じられていたことも相まって、先生の説が世に容れられることはありませんでした。1986年にZO-1, 1993年にoccludin, 1998年にclaudin-1というTJ構成蛋白の発見があり、さらに表皮におけるTJの存在とそのバリア機能における重要性が証明されたのは2002年、先生の報告から約30年後のことでした⁸⁾。

これらの橋本先生の初期の研究は、細胞・組織の微細構造を正しく観察し、考えることが、いかに重要であるかというサイエンスの基本を教えてください。図1Fの写真は、橋本先生のご質問に対するお返事として、横内が作成していたケルビン

14面体モデルのペーパークラフトです。先生にお届けできなかったことは残念でなりません。生物における形づくりと、その観察を何よりも大切にされてきた橋本先生にこそ、手にとっていただきたかったです。橋本先生のご冥福を心からお祈り申し上げます。

<文 献>-----

- 1) Hashimoto, K., Lever, W.F. : Arch Dermatol **100** : 356, 1969
- 2) Hashimoto, K., Pritzker, M.S. : Arch Dermatol **107** : 263, 1973
- 3) Hashimoto, K. et al. : Arch Dermatol **121** : 1429, 1985
- 4) Hashimoto, K. : Int J Dermatol **13** : 357, 1974
- 5) Kubo, A. et al. : J Exp Med **206** : 2937, 2009
- 6) Allen, T.D., Potten, C.S. : Nature **264** : 545, 1976
- 7) Hashimoto, K. : J Invest Dermatol **57** : 17, 1971
- 8) Furuse, M. et al. : J Cell Biol **156** : 1099, 2002

■ 橋本健先生の「声」の欄への投稿の経緯

この度、横内、久保先生から橋本健先生へのご返事としての詳細な原稿が届きましたので、「声」の欄とは別に掲載することに致しました。ご承知のように、橋本健先生は2017年11月9日にご逝去されており、先生へのご返事原稿を、いま載せる理由について、その経緯を紹介します。

橋本先生から小生宛てに手紙が届いたのが2017年10月上旬でした。内容の主旨は、本誌39巻8号に掲載されている横内、久保先生の論文「皮膚バリア、最近の進歩—ケルビン14面体モデル—」についての質問で、著者が書かれているZO-1の角質細胞の表面における形態は、私(橋本健先生)が以前報告した角化細胞の表面と全く同一である。そして、ZO-1抗体ではなく、角質細胞の構造的分化であり、ZO-1と共存することがあっても基本的には形態的構造であると考えます、というもので、『皮膚病診療』に橋本先生の意見として声の欄に載せてもらえないか、とのことでした。編集委員会に諮り、掲載の決定をしました。すぐにその旨を橋本先生にお手紙いたしました。その手紙が届くころには、すでにご逝去された後でありました。その後、横内、久保先生から本誌に回答をお書きいただけることになり、橋本先生の奥様の了承を得て、遅くなりましたが、この度の掲載記事になった次第です。橋本先生におかれましてはパーキンソン病を患い、体調のすぐれない折にもかかわらず、学問に対する真摯な姿勢、問題点を追求する意志の強さに頭の下がる思いです。生前に回答をお届けすることができず大変失礼なことをいたしました。心よりお詫び申し上げます。ご冥福をお祈りいたします。

(皮膚病診療編集委員長 齊藤隆三)