ウイルス性疣贅における involucrin および filaggrin の免疫組織化学的局在の検討

新潟大学医学部皮膚科学教室（主任：佐藤良夫教授）
竹 重 量 子

Involucrin and Filaggrin Expressions in Viral Warts: an Immunohistochemical Study

Masuko TAKESHIGE

Department of Dermatology, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan
(Director: Prof. Yoshio SATO)

Involucrin and filaggrin are known to be cytologic markers for epidermal differentiation. Their expressions in the normal skin and various types of viral warts were examined using an immunoperoxidase technique. As controls seborrheic keratosis and Bowen's disease were also examined. Two different staining patterns for involucrin were observed in viral warts; verruca vulgaris, verruca plana and condyloma acuminatum showed a homogenous staining pattern, whereas bowenoid papulosis, inclusion warts and epidermodysplasia verruciformis showed a mosaic staining pattern. It was noticeable that the involucrin expression of Bowen's disease was very similar to that of bowenoid papulosis, and that seborrheic keratosis showed a very different pattern from those of viral warts. Filaggrin staining was positive in the granular cell layer and the lower part of keratinized layers in viral warts as well as in the normal epidermis, and the pattern and intensity of staining for filaggrin were the same in both. In conclusion, although filaggrin expression does not seem to be affected in viral warts, involucrin expression is changed to some distinct patterns according to the types of viral warts. The patterns seem to be related to the proliferation activities of the affected epidermis of the viral warts.

Key words: Involucrin, Filaggrin, Viral warts, Immunohistchemistry
インボルクリン，フィラグリン，ウイルス性疣贅，免疫組織化学

Reprint request to: Masuko TAKESHIGE, Department of Dermatology, Niigata University School of Medicine, Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部皮膚科学教室
竹 重 量 子

要　　旨

ウイルス性疣贅の角化様式を明らかにするために抗involucrin 抗体と抗 filaggrin 抗体の免疫組織化学法を行った．正常表皮，脂漏性角化症とボーエン病を対照とした．involucrin の分布は，疣贅の各型で2つパターンを示した．すなわち，尋常性疣贅，扁平疣贅と尖圭コンジロームの過形成表皮の細胞質内に均一に染色される所見と封入体疣贅，疣贅状表皮発育異常症と bowenoid papulosis にみられるモザイク様染色所見である．特に bowenoid papulosis のモザイク様染色はボーエン病のそれに類似していた．また，脂漏性角化症は疣贅各型とは異なる染色性を示した．filaggrin は疣贅各型とも，正常表皮，脂漏性角化症，ボーエン病と同様の分布および染色性で，顆粒層および一部角層に出現した．以上より，involucrin と filaggrin はいずれも角化のマーカーであるが，特に involucrin の発現は，ウイルス性疣贅の各病型別にみられる角化異常に応じた変化を示すと言える．その変化は表皮細胞の分化の程度と関連があると思われた．

緒　　言

表皮細胞が分化および角化する過程には，種々の細胞学的変化が起こっている．例えば顆粒層におけるケラトヒアリン顆粒の形成や角層における周辺帯の形成は，ケラチン線維の凝集とともに，その代表例と言える．

filaggrin は角質細胞の細胞質中に存在する塩基性基質蛋白で[1]，顆粒細胞中で profilaggrin として合成される．profilaggrin はケラトヒアリン顆粒の主要成分の一つで，角化後 filaggrin となり，さらにアミノ酸まで分解される[2)3)]．また，involucrin は，角層細胞の細胞膜の内面に形成される周辺帯成分の前駆物質であり，有棘細胞中で合成される．すなわち，この物質は，表皮細胞中の γ-transglutaminase の作用により ε-(γ-glutamyl) lysine 結合を作り重合して，不溶性のポリマーを形成し，周辺帯をつくる可溶性蛋白である[4)5)]．両者とも近年，その生化学的性状や組織内の局在が検討され，角化のマーカーとして重要となっている．

ヒトのウイルス性疣贅は human papilloma virus (HPV) が表皮に感染して発症する表皮の増殖性病変であるが，近年，HPV が疣贅以外の一部の良性ないし悪性上皮性腫瘍に存在することが報告され[6]，疣贅と腫瘍との関連が問題となっている．疣贅は HPV 感染によりケラチノサイトが transformation を起こし，増殖傾向を示した状態とも言えるが，無制限な増大や浸潤，あるいは転移を示すことはない．今回，ウイルス性疣贅における表皮細胞の分化の状態を明らかにするために，抗involucrin 抗体と抗 filaggrin 抗体による酵素免疫化学法を用いて，疣贅の各臨床型を検討した．対照として，正常表皮，脂漏性角化症およびボーエン病を同様に比較検討した．

材 料 と 方 法

1．被検材料

ウイルス性疣贅54例．臨床型別には，尋常性疣贅15例，指状・糸状疣贅5例，足底疣贅12例（うち封入体疣贅8例），扁平疣贅10例，尖圭コンジローム7例，bowenoid papulosis 3例および疣贅状表皮発育異常症1例であった．対照としては，正常皮膚17例（顔面5例，陰部4例，下腿2例，足底6例），ボーエン病7例と脂漏性角化症9例であった．それぞれの生検組織を2分割し，一方を10%ホルマリン液で，他方をカルノワ固定液で固定した．ホルマリン固定標本およびカルノワ固定標本は，パラフィン包埋し，薄切後，キシレンおよびアルコールで脱パラフィン後，酵素免疫組織化学法により染色を行った．

2．使用した抗体

Dakopatts 社 (U.S.A.) の rabit-anti-bovin papilloma virus type 1 poly-clonal antibody (B580)（以下 HPV-PoAB と略），Biomedical Technologies Inc. 社 (U.S.A.) の involucrin immuno-kit の anti-involucrin polyclonal antibody (以下 involucrin-PoAB と略）および同社の anti-human filaggrin monoclonal antibody (以下 filaggrin-MoAB と略）を用いた．

3．方　法

脱パラフィン切片を avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法で染色した．

1) 抗 involucrin 抗体による染色：ホルマリン固定材料の切片を 0.3% H_2O_2 加メタノールで内因性ペルオキシダーゼを阻止し，5%正常ヤギ血清加 PBS で15分間室温で処理し，一次抗体として involucrin-PoAB を4℃で一晩反応させた．二次抗体にはビオチン化抗ウサギ IgG (Vector 社，U.S.A.) を用い，室温で30分，さらに ABC (Vector 社) を室温で40分反応させ，発色に DABE (SIGMA 社，U.S.A.) を用いた．また，一次抗体として抗 involuclin 抗体の代わりに非免疫ウサギ血清を反応させたものを negative control とした．

2) 抗 filaggrin 抗体による染色：カルノワ固定材料の切片を5%正常ウマ血清で処理後，一次抗体に filag-

grin-MoAB を，二次抗体にビオチン化抗マウス IgG (Vector 社) を使用し，抗 involucrin 抗体による染色と同様の手順で反応，発色させた．negative control として，抗 filaggrin 抗体の代わりに非免疫マウス血清を反応させた．

3) 抗 HPV 抗体による染色：HPV-PoAB を用い，ABC 法により，ウイルス抗原の検索を行った．

4) ヘマトキシリン・エオジン染色：酵素免疫組織化学法を行い，検索した全ての組織切片を観察後，ヘマトキシリン・エオジン染色し，陽性所見と病理組織像を比較検討した．

5) involucrin 陽性範囲の定量化：抗 involucrin 抗体染色標本のうち，正常表皮では解剖学的部位別に，疣贅では均一の染色性を示す尋常性疣贅，足底疣贅，扁平疣贅，尖圭コンジロームを，脂漏性角化症では角化型を選んで，その陽性の程度を比較した．すなわち，各標本内の無作為に選んだ表皮 living layer（基底細胞層～顆粒層）の面積とその中に存在する陽性部分の面積の割合を測定した．標本の光顕像を光学顕微鏡とテレビカメラを用い，CRT ディスプレイ上に投影した．投影された組織像の表皮部分を任意に選択し，その living layer と陽性部分の輪郭をデジタイザー (Graphtec Corp., 東京) によりコンピューターに入力し，二次元画像解析システム COSMOZONE 1S (Nikon, 東京) を用いて，それらの面積比を求めた．結果の検討には t 検定を用いた．

結　　果

1. 抗 HPV 抗体による検討

ウイルス性疣贅各型およびボーエン病と脂漏性角化症の抗 HPV 抗体陽性率を**表 1** に示す．ウイルス性疣贅の中では尖圭コンジロームが 28.5％と最も低率で，足底疣贅（封入体疣贅を含む）と疣贅状表皮発育異常症が 100％を示し，その他は 40～66.7％であった．ボーエン病，脂漏性角化症および正常表皮はすべて陰性であった（**表 1**）．

表 1　組織材料と抗 HPV 抗体陽性率

組　織　材　料	症例数	陽性数	％
尋常性疣贅	15	10	66.7
指状・糸状疣贅	5	2	40
足底疣贅	12	12	100
（封入体疣贅）	(8)	(8)	(100)
扁平疣贅	10	5	50
尖圭コンジローム	7	2	28.5
bowenoid papulosis	3	2	66.7
疣贅状表皮発育異常症	2	2	100
ボーエン病	7	0	0
脂漏性角化症	9	0	0
正常表皮	17	0	0

HPV: human papilloma virus

2. 抗 involucrin 抗体による検討

a) 正常表皮の染色性：顔面頬部，陰部，下腿，足底の解剖学的部位別に比較し，頬部，陰部と下腿では involucrin は有棘層上層～顆粒層に分布するが，足底では有棘中層～顆粒層に均一に出現し，角層の一部にも不規則にみられた（**図 1**）．

b) ウイルス性疣贅各型の染色性：Involucrin 染色のパターンから，ウイルス性疣贅の各型は二つのグループに大別された．尋常性疣贅，足底疣贅，扁平疣贅，尖圭コンジロームでは，表皮の肥厚に伴って表皮の中下層から上層の細胞質に均一性に陽性で，病変部周囲の正常部と比較すると染色濃度が薄い．基底層は陰性，角層では一部の過角化，錯角化部に不規則に陽性部分が見られた（**図 2-A, B**）．一方，封入体疣贅，bowenoid papulosis と疣贅状表皮発育異常症の癜風様皮疹では有棘層内で個々の細胞の染色濃度が異なり，それが混在して一見モザイク様に見える組織像が特徴的であった（**図 3**）．封入体疣贅の増殖表皮は空胞化した大型の核を持つ細胞，大型の核を持ち細胞質内に好酸性封入体を容れている細胞，大きなケラトヒアリン顆粒を胞体内に持つ細胞などから成るが，involucrin 染色では強陽性，弱陽性，陰性の細胞が混在してモザイク様を呈していた．後染色として，ヘマトキシリン・エオジン染色を行い，対比したところ細胞質内封入体は Involucrin 陰性であった．角化の亢進した角層部は錯角化部およびその周囲で不規則に陽性を示した（**図 3-A, A'**）．疣贅状表皮発育異常症の癜風様皮疹では有棘層中層から顆粒層にかけて陽性で，いわゆる澄明変性細胞の胞体は弱陽性，細胞質が空胞化した細胞は陰性を示し，全体としてモザイク様を呈した（**図 3-B**）．bowenoid papulosis も肥厚した表皮の中層から上層に陽性を示すが，個々の陽性細胞の染色の強さが異なり，それが無秩序に配列して全体としてモザイク様を呈した（**図 4-A**）．

c) ボーエン病の染色性：基底層を除く，増殖した表皮のほぼ全層にわたって，Involucrin 染色弱～強陽性の細胞が孤立性または胞巣状に散在し，モザイク様を呈

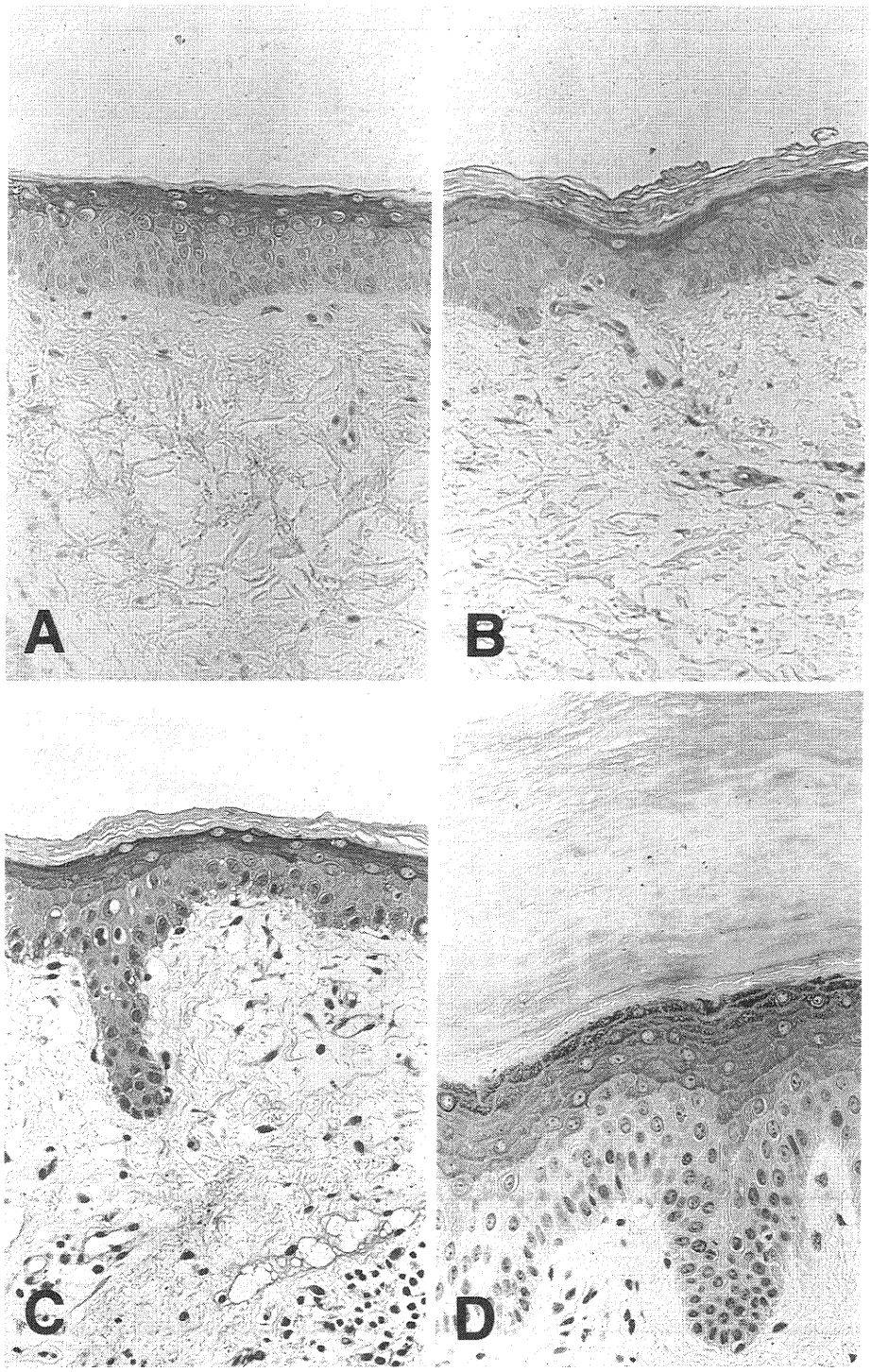


図 1　正常表皮の Involucrin 染色　A：顔面頬部，B：下腿，C：陰部，D：足底（×600），Involucrin は A，B，C では有棘層上層～顆粒層に分布するが，D では有棘層中層～顆粒層と角層の一部に分布する．

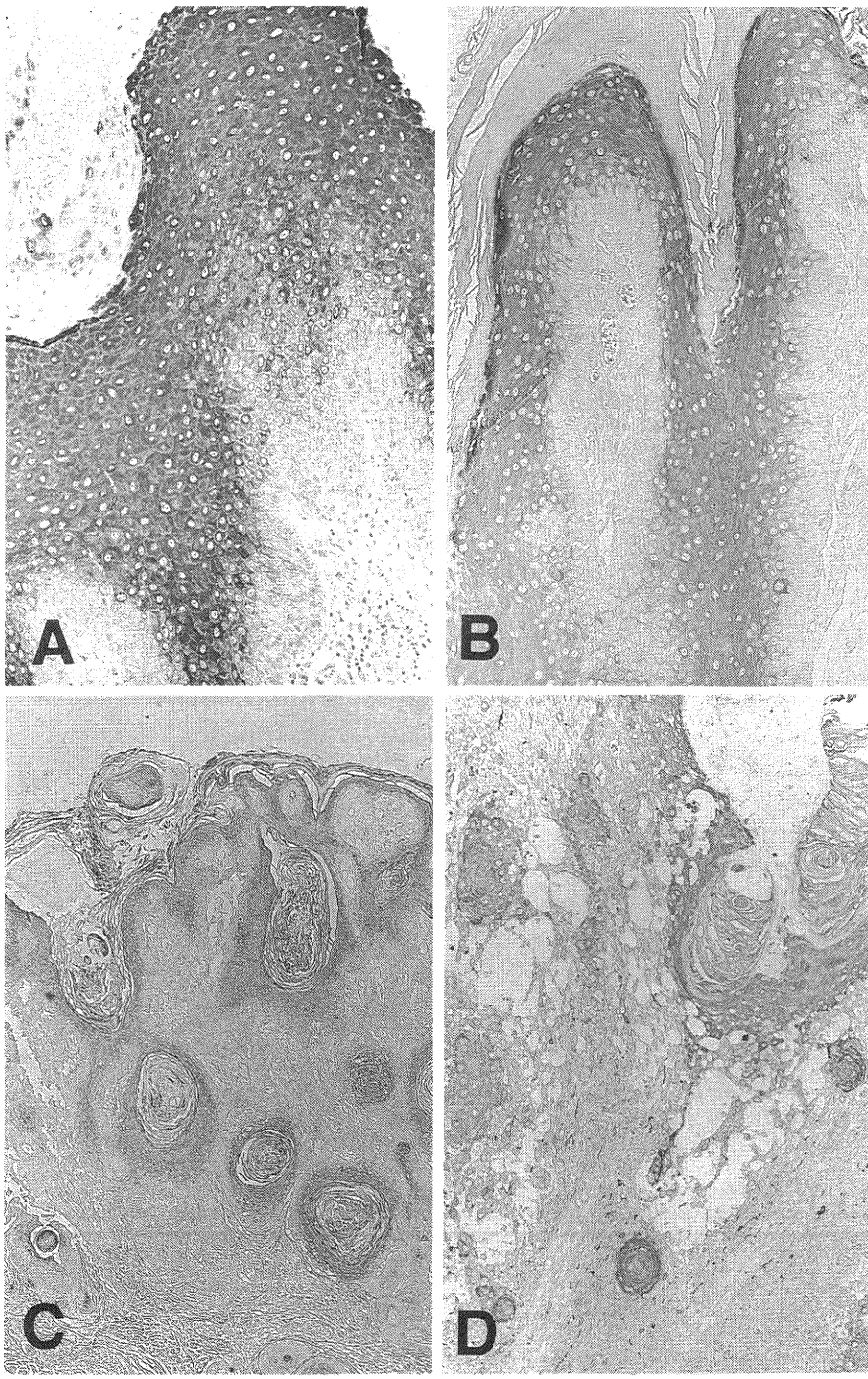


図 2 Involucrin 染色 A: 尖圭コンジローム（×300）, B: 尋常性疣贅（×300）, C: 脂漏性角化症，表皮肥厚型（×20）, D: 脂漏性角化症，被刺激型（×300）, A, B は表皮の肥厚に伴って，表皮中下層から上層の細胞質に均一性に陽性．基底層は陰性，角層の過角化，錯角化部に不規則な陽性部分がみられる．C では表皮の上層および角層の一部にのみ陽性．D では偽性角質嚢胞の嚢胞壁とその周囲の細胞および角質の一部が陽性を示す．

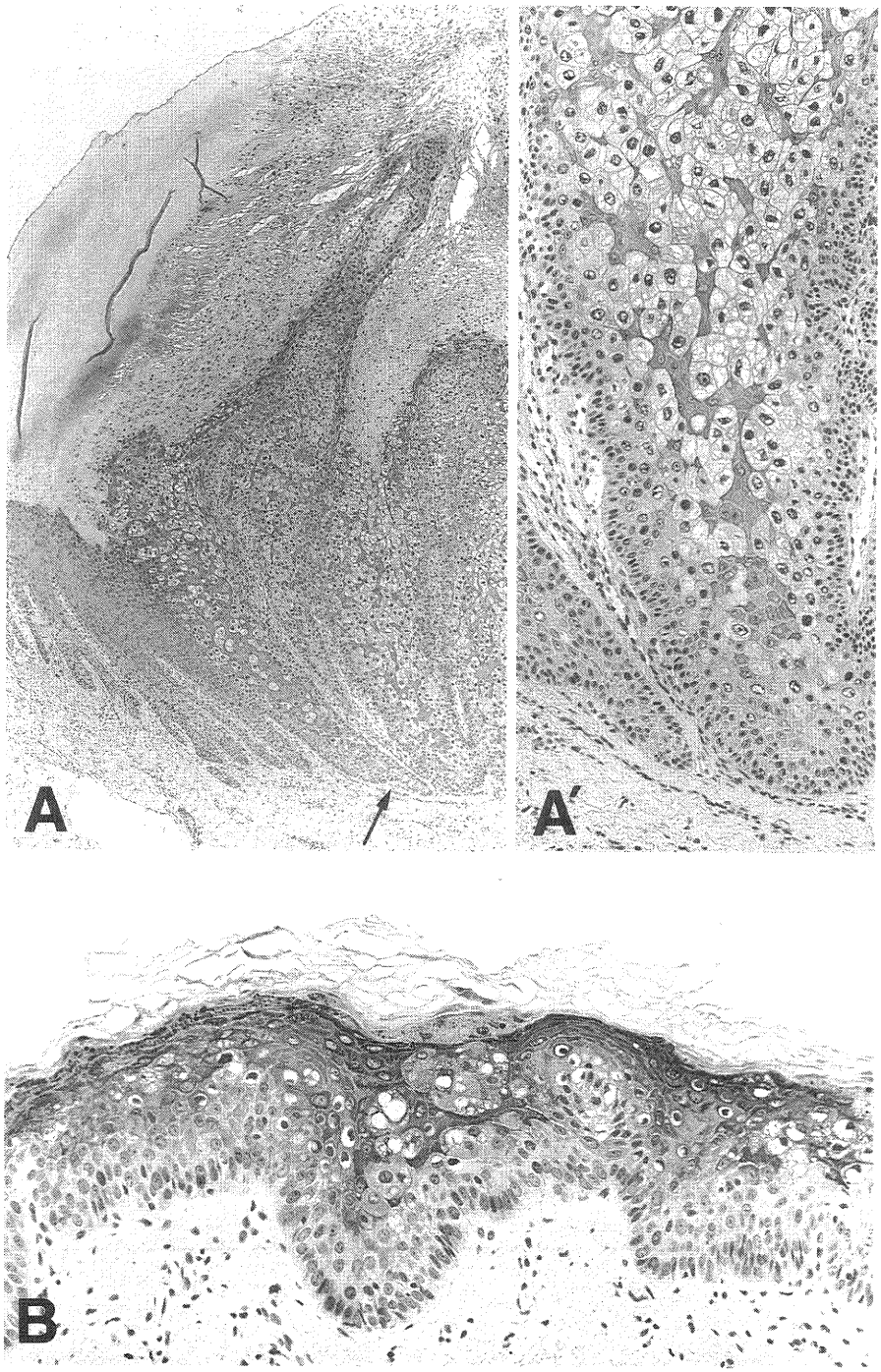


図 3 Involucrin 染色　A：封入体疣贅（×40），A′：矢印の部分の拡大（×400），B：疣贅状表皮発育異常症（×400），A，A′ は強陽性，弱陽性，陰性の細胞が混在してモザイク様を呈する．B では有棘層中層から顆粒層にかけて陽性，澄明変性細胞の胞体は弱陽性，空胞化した細胞は陰性を示し，全体としてモザイク様を呈した．

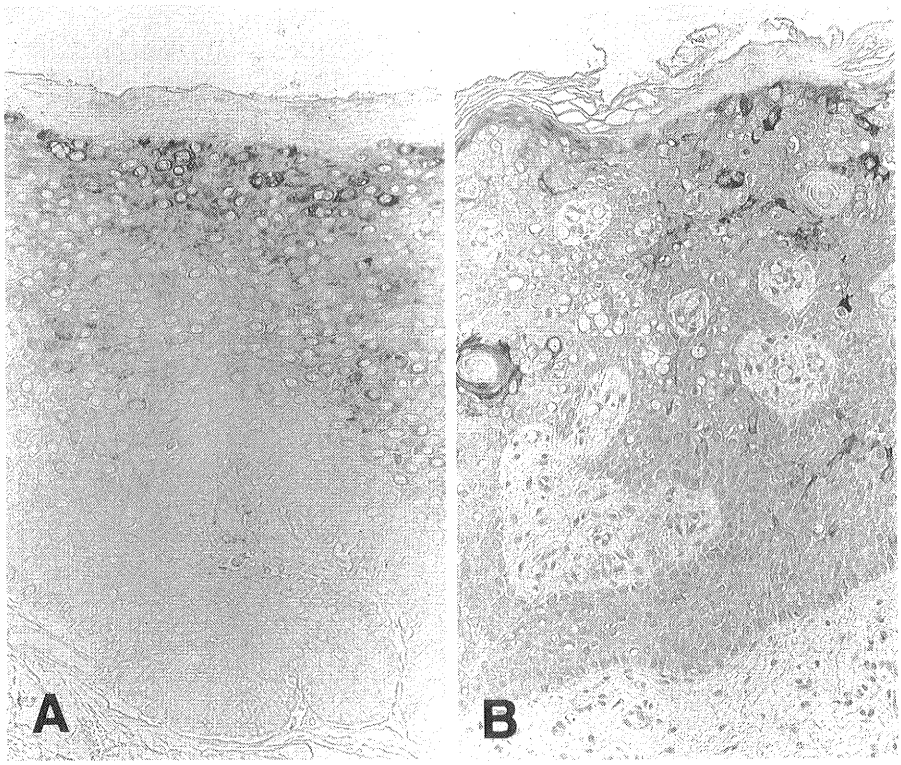


図 4　involucrin 染色　A: bowenoid papulosis（×400），B: ボーエン病（×400），bowenoid papulosis とボーエン病は類似のモザイク様染色を示した．

した．特に異常角化細胞は孤立性に強陽性を示し，角化傾向を示す胞巣では不均一に強～弱陽性であった（図 **4-B**）．ボーエン病のモザイク様所見は，bowenoid papulosis のそれと類似するが，封入体疣贅や疣贅状表皮発育異常症にみられたモザイク様染色所見とは違いが認められた．すなわち，前者では，強陽性，弱陽性の細胞と陰性を示す細胞が全く不規則に隣接し，モザイク様に局在するのに対し，後者では表皮有棘層の深層にも強陽性細胞が存在し，その間に陰性の空胞細胞や陰性～弱陽性の封入体含有細胞や澄明変性細胞が連続性に存在していた．

d）脂漏性角化症の染色性：脂漏性角化症の組織型分類[7]によれば，検索した9例中3例が角化型，2例が表皮肥厚型，2例が腺様型，2例が被刺激型であった．基底細胞の増殖が優位である表皮肥厚型や腺様型では，表皮の上層および角層の一部にのみ Involucrin 染色陽性所見が見られた．角化型や被刺激型では，偽性角質嚢胞の嚢胞壁とその周囲の細胞および角質の一部が陽性を示し，散在する角化傾向を示す胞巣や角質真珠も均一に陽性を示した（図 **2-C, D**）．全般的に疣贅に比較して，染色範囲が縮小していた．以上の結果を表 **2** にまとめる．

e）involucrin 染色陽性範囲の比較：living layer に占める involucrin 陽性範囲の面積の割合を二次元画像解析装置を用いて測定した結果を表 **3** に示す．面積比は正常では，頬部，陰部および下腿の表皮間でほぼ同程度であり，有意差はないが，足底表皮の面積比は他部位と比較し有意に大であった（$p<0.01$）．疣贅各型は正常表皮より陽性面積比が大きい傾向を示し，例えば正常足底では 55.3±7.9％（n＝10）であるのに対し，足底疣贅では 79.2±10.3％（n＝7），また正常陰部では 28.7±5.5％（n＝10）であるのに対し，尖圭コンジローマでは 68.9±11.3％（n＝7）であった（いずれも $p<0.01$）．尋常性疣贅，足底疣贅，扁平疣贅，尖圭コンジローマの疣贅各型間では，面積比に有意差はみられなかったが，脂漏性角化症（角化型）は疣贅各型より有意

表 2　Involucrin 染色の結果

組織		表皮				
		基底層	下層	中層	上層	角層
正常	頬部	—	—	—	+	—
	陰部	—	—	—	+	—
	下腿	—	—	—	+	—
	足底	—	—	+	+	+*
尋常性疣贅		—	+	+	+	+*
指状・糸状疣贅		—	+	+	+	+*
足底疣贅		—	+	+	+	+*
（封入体疣贅）		—	M	M	M	+*
扁平疣贅		—	+	+	+	+*
尖圭コンジローム		—	+	+	+	+*
bowenoid papulosis		—	M	M	M	—
疣贅状表皮発育異常症（癤風様皮疹）		—	M	M	M	—
ボーエン病		—	M	M	M	—
脂漏性角化症	角化型	—	—	—	+	+*
	表皮肥厚型	—	—	—	+*	+*
	腺様型	—	—	—	+*	+*
	被刺激型	—	+*	+*	+*	+*

M：モザイク陽性，　+*：一部陽性

表 3　Involucrin 染色における陽性範囲の割合

	症例数	living layer に占める陽性範囲の面積比 平均値±SD（%）
正常表皮　頬部	5	29.7± 8.4（n=10）
陰部	4	28.7± 5.5（n=10）
下腿	2	26.2± 8.2（n= 7）
足底	6	55.3± 7.9（n=10）
尋常性疣贅	4	62.9±11.6（n= 7）
足底疣贅	4	79.2±10.3（n= 7）
扁平疣贅	5	64.3± 5.7（n= 7）
尖圭コンジローム	6	68.9±11.3（n= 7）
脂漏性角化症（角化型）	3	43.8± 8.5（n= 7）

n：測定した標本数

に面積比が小であった（$p<0.01$）．

3．抗 filaggrin 抗体による検討

正常では，頬部および下腿表皮の非薄な顆粒層が顆粒状に filaggrin 染色陽性を示し，足底では厚い顆粒層部の細胞質が顆粒状に，角質下層が均質性に弱陽性を示した．陰部の顆粒層部が殆ど無い粘膜側では陰性，角層の存在する側では顆粒細胞に一致して陽性であった（図 5）．

ウイルス性疣贅各型では，各型とも基本的には顆粒層に顆粒状に，つまりケラトヒアリン顆粒の出現に一致して陽性所見を示した．尋常性疣贅，足底疣贅等の過角化が著明な組織では，角層の一部に不規則な陽性部分が認められたが，他の型では角層は陰性を示した（図 6-A，B）．封入体疣贅の腫瘤部では，顆粒状，線状，均質性に染まる陽性部分が，不規則に配列して存在した（図 6-C，C'）．ヘマトキシリン・エオジン染色との比較では，細胞質内封入体は陰性であった．疣贅状表皮発育異常症の癤風様皮疹では顆粒層および澄明変性細胞内の粗大ケラトヒアリン顆粒に一致して陽性であった（図 6-E）．

ボーエン病，脂漏性角化症でも filaggrin は顆粒層部に顆粒状に陽性を示した．過角化の伴う脂漏性角化症の

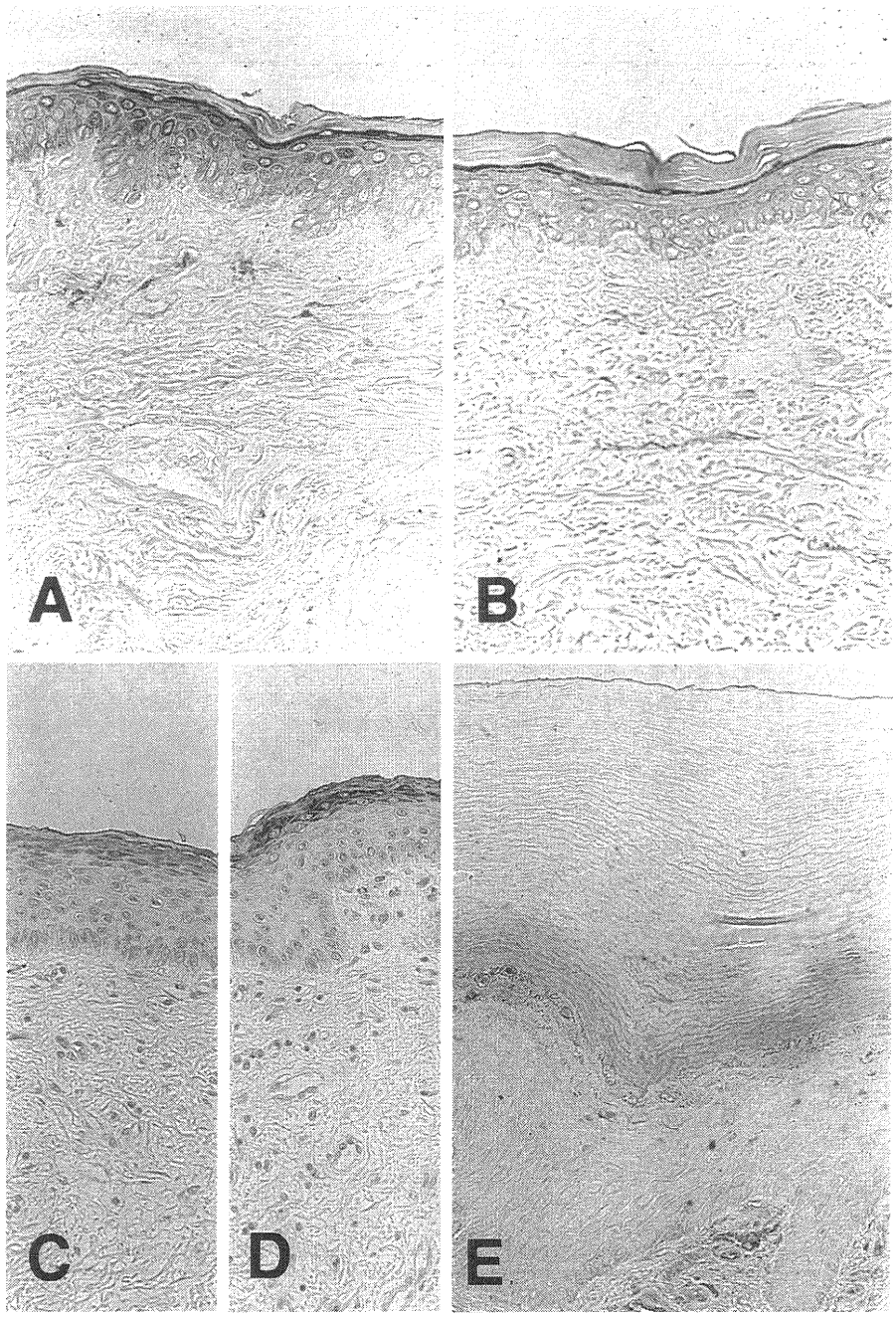


図 5 正常表皮の filaggrin 染色 A: 顔面頬部, B: 下腿, C: 陰部, 粘膜側, D: 陰部, 角化部, E: 足底 (×400), A, B, D では顆粒層部に一致して陽性を示した. C の顆粒層が殆ど無い部位では, 陰性. E では厚い顆粒層の細胞質が顆粒状に, 角質下層が均質性に弱陽性を示した.

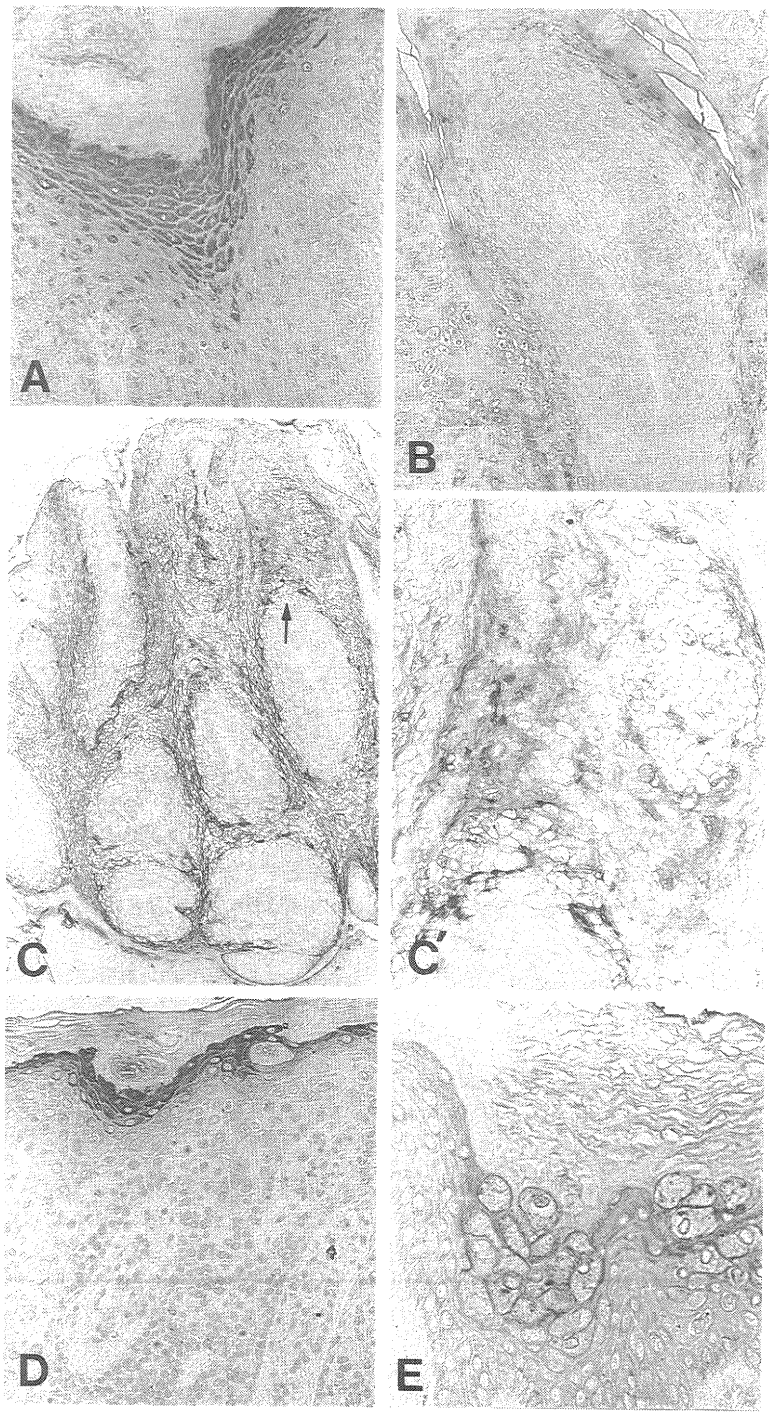


図 6 filaggrin 染色　A：尖圭コンジローム（×400），B：尋常性疣贅（×400），C：封入体疣贅（×20），C′：矢印の拡大部（×600），D：ボーエン病（×400），E：疣贅状表皮発育異常症（×600），ウイルス性疣贅各型（A, B, C, E），ボーエン病（D）とも顆粒層に顆粒状に陽性を示した．過角化が著明な組織では（B, C, C′）角層の一部に不規則な陽性部分が，また C の腫瘤部でも不規則な染色性を示した．

表 4　Filaggrin 染色の結果

		陽性部位	染色性
正常	頬部	顆粒層	細顆粒状
	陰部	顆粒層	細顆粒状
	下腿	顆粒層	細顆粒状
	足底	顆粒層～角層下部	細顆粒状～均質性
尋常性疣贅		顆粒層，角層の一部	細顆粒状
指状・糸状疣贅		顆粒層，角層の一部	細顆粒状
足底疣贅		顆粒層，角層の一部	細顆粒状
（封入体疣贅）		顆粒層，腫瘤部，角層の一部	不規則性
扁平疣贅		顆粒層	細顆粒状
尖圭コンジローム		顆粒層	細顆粒状
bowenoid papulosis		顆粒層	細顆粒状
疣贅状表皮発育異常症（癜風様皮疹）		顆粒層，澄明変性細胞	細顆粒状～粗大顆粒状
ボーエン病		顆粒層	細顆粒状
脂漏性角化症	角化型	顆粒層～角層の一部	細顆粒状
	表皮肥厚型	顆粒層～角層の一部	細顆粒状
	腺様型	顆粒層	細顆粒状
	被刺激型	顆粒層～角層の一部	細顆粒状

角化型や被刺激型の組織では，角層の一部に陽性を認めた．以上の結果を表 4 にまとめた．

考　　按

Rice ら[4)8)]は，抗 involucrin 抗体による蛍光抗体法で正常表皮を検討し，有棘層中上層ではその細胞質と，角層では細胞膜上に強く反応すると報告している．一方，同じ抗体を用いた PAP 法では角層は陰性を示し，有棘層の上 1/3 に陽性[9)]，あるいは有棘層上部 25％に陽性[10)]と報告されている．しかし，いずれの報告においても検索した正常表皮の解剖学的部位が統一されていない．今回の involucrin 染色の結果では，正常表皮においても足底とその他の部位では陽性反応の範囲，染色性に明らかな違いが認められた．このことは異常表皮を involucrin 染色で検索する上で，解剖学的部位を考慮する必要があることを示している．

Murphy ら[9)]は種々の疾患を，PAP 法による involucrin 染色を用いて検索し，正常表皮，各種の角化症，良性腫瘍では均一に細胞質が染色されるのに対して，有棘細胞癌（ボーエン病を含む）では patchy に染色され，基底細胞上皮腫，invasive な有棘細胞癌では陰性を示すと報告した．Said ら[11)]は有棘細胞癌と基底細胞上皮腫について検索し，Smoller ら[12)]はケラトアカントーマと有棘細胞癌を比較して，その染色性の違いから表皮の腫瘍化（悪性化）の組織学的鑑別に有用であると報告している．さらに，三上ら[13)]は有棘細胞癌の悪性度と involucrin の染色性について検討し，角化傾向を示す細胞では種々の程度に強陽性を示すパッチワーク状を呈し，異型性を示す細胞および紡錘形細胞は弱陽性もしくは陰性を呈するとしている．また，involucrin 染色の陽性率が各悪性度で有意に異なると報告している．その他，付属器腫瘍[14)]，種々の角化異常症[10)]についての検索も報告されているが，有棘細胞癌以外の疾患でパッチワーク状あるいはモザイク状の染色所見を認めたとの記載はない．従って今回の involucrin の検索で，封入体疣贅，疣贅状表皮発育異常症，bowenoid papulosis にみられたモザイク様の染色所見は特異な染色所見と言える．

ウイルス性疣贅はヒト乳頭腫ウイルス（HPV）が感染し，表皮の増殖を来した疾患である．HPV は HPV-DNA の塩基配列の相同性により，現在までに58型に分類され[15)]，またウイルスの型は疣贅の臨床型とある程度相関することが知られている[15)16)]．疣贅状表皮発育異常症の患者の30％に種々の皮膚癌がみられ，子宮頸癌や外陰部癌に見つかる HPV-16，18 が，bowenoid papulosis に検出される[17)18)]ことから，HPV は発癌

因子として注目されている．一方，ボーエン病にもHPVが関与することを示唆する報告がされている．Ikenbergら[18]は主に外陰部のボーエン病に HPV-16 DNA を証明している．他に，手指のボーエン病から HPV-2，16，34，また，足のものから HPV-16 が証明されている[18)19)20)]．HPV-DNA が証明されるボーエン病の罹患部位は外陰部や手足であり，bowenoid papulosis と同様に高率に HPV-16 DNA が証明されることより，HPV-16型が両者の発症に関与すると考えられている[21)]．今回は，HPV-type の検索は行えなかったが，bowenoid papulosis とボーエン病が involucrin 染色で同じモザイク様の染色所見を示し，表皮細胞の分化の面からも両疾患がきわめて近いものであることが推測される．同じ外陰部に生じる尖圭コンジロームの involucrin 染色では他の疣贅と同様の染色性を示した．尖圭コンジロームには HPV-16，18 DNA は検出されにくいことが知られている[22)]．また，今回のボーエン病や bowenoid papulosis のモザイク様と表現した involucrin 染色所見は有棘細胞癌の patchy stain[9)] と類似のものであるが，封入体疣贅や疣贅状表皮発育異常症のモザイク様染色所見は，前述のように，それとは異なっている．後者のモザイク様 involucrin 発現は，表皮細胞の腫瘍性増殖よりはむしろ，HPV 感染による表皮細胞の特異な分化の方向を反映したものと思われる．すなわち，封入体疣贅では表皮細胞の細胞質や核内に特異な封入体を形成し[23)24)25)]，また，疣贅状表皮発育異常症では大きな澄明細胞が出現する[26)] ことなどである．

一方，ウイルス性疣贅と脂漏性角化症は臨床上，また，組織学的にも鑑別の困難な場合がある．脂漏性角化症の成因としては，老人性変化[27)]，遅発性の母斑説，エストロジェンや遺伝性因子の関与など[28)]が推測されているものの，未だ明らかではない．さらに，今回の involucrin の染色で染色パターンや living layer 陽性面積比において明らかな相違が認められたことからも，両者の病態はかなり異なるものと言えよう．また，両者の鑑別においても有用と考えられる．

抗 filaggrin 抗体は前述のごとく，正常表皮では顆粒層のケラトヒアリン顆粒と角層に反応する[29)30)]．今回の結果でも，陽性染色部は顆粒層に顆粒状に，角層にも不規則性に出現していた．特に，角層の厚い足底では，角層で profilaggrin がアミノ酸に分解されていく様に，角層下部の陽性反応が上部にいくに従い，しだいに弱まる所見が特徴的であった．疾患における，組織内の検索の報告は少ないが，尋常性魚鱗癬のような顆粒層の低形成または無形成の疾患では陰性またはごくわずかに陽性[31)]とされている．今回の顆粒層が増大し，粗大なケラトヒアリン顆粒をもつウイルス性疣贅では，filaggrin の染色性は顆粒層と角層の一部にみられ，filaggrin の合成，分解の過程は，ほぼ正常の様式を保っていると考えられる．疣贅状表皮発育異常症においても，澄明変性細胞に見られる粗大顆粒が顆粒状に陽性を示した．しかしながら，封入体疣贅の細胞質内および核内の好酸性封入体は全て陰性であった．封入体疣贅の細胞質および核内の好酸性顆粒は電顕的，組織化学的にケラトヒアリン顆粒類似のものである[25)32)]，とされているので，矛盾する結果である．好酸性顆粒が，HPV のウイルス遺伝子により誘導されたケラトヒアリン顆粒とは別の蛋白の可能性も十分に考えられ，今後の検討が必要と思われる．

以上より，involucrin と filaggrin はいずれも表皮細胞の分化および角化のマーカーであるが，ウイルス性疣贅においては，とくに前者が特異な発現様式を示すことが示された．

本論文の要旨は第39回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会（昭和63年11月，名古屋）において発表した．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜った新潟大学医学部皮膚科学教室，佐藤良夫教授ならびに伊藤雅章助教授に，また，組織標本，写真の製作に御協力いただいた今井隆郎技官に深く感謝いたします．

参 考 文 献

1) **Lynley, A.M. and Dale, B.A.**: The characterization of human epidermal filaggrin. A histidine-rich, keratin filament-aggregating protein. Biochim. Biophys. Acta., **744**: 28～35, 1983.

2) **Tezuka, T. and Takahashi, M.**: Fibrous proteins of trichilemma-oid epidermal keratinization without keratohyalin granules formation —Electron microscopic and electrophoretic studies —. J. Dermatol., **14**: 101～105, 1987.

3) **手塚 正**: フィラグリンと繊維間基質．皮膚科MOOK，**15**: 金原出版，東京，49～55，1989.

4) **Rice, R.H. and Green, H.**: Presence in human epidermal cells of a soluble protein precursor of the cross-linked envelope: Activation of the cross-linking by calcium ions. Cell, **18**: 681～694,

1979.

5) **Banks-Schlegel, S. and Green, H.**: Involucrin synthesis and tissue assembly by keratinocytes in natural and cultured human epithelia. J. Cell Biol., **90**: 732～737, 1981.

6) **木村俊次**: ヒト乳頭腫ウイルスによる皮膚病変. 皮膚科 MOOK, **13**: 金原出版, 東京, 53～61, 1988.

7) **Lever, W.F. and Schaumburg-Lever, G.**: Tumors and cysts of the epidermis. Histopathology of the Skin., **7th** Ed., Lippincott, Piladelphia, 528～532, 1989.

8) **Rice, R.H., Pinkus, G.S., Warhol, M.J. and Antonioli, D.A.**: Involucrin: biochemistry and immunohistochemistry. In: de Lellis RA (ed) Advances in immunohistochemistry. Masson, New York, 111～125, 1984.

9) **Murphy, G.F., Flynn, T.C., Rice, R.H. and Pinkus, G.S.**: Involucrin expression in normal and neoplastic human skin: A marker for keratinocyte differentiation. J. Invest. Dermatol., **82**: 453～457, 1984.

10) **Kanitakis, J., Zambruno, G., Viac, J. and Thivolet, J.**: Involucrin expression in keratinization disorders of the skin-a preliminary study. Br. J. Dermatol., **117**: 479～480, 1987.

11) **Said, J.W., Sassoon, A.F., Shintaku, I.P. and Banks-Schlegel, S.**: Involucrin in squamaus and basal cell carcinomas of the skin: An immunohisto chemical study. J. Invest. Dermatol., **82**: 449～452, 1984.

12) **Smoller, B.R., Kwan, Y.H., Said, J.W. and Banks-Schlegel, S.**: Keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin: Immunohisto chemical localization of involucrin and keratin proteins. J. Am. Acad Dermatol., **14**: 226～234, 1986.

13) **三上英樹, 三上幸子, 野村和夫, 花田勝美, 橋本功, 帷子康雄**: 有棘細胞癌における involucrin の免疫組織化学的局在の検索. 日皮会誌, **97**: 157～160, 1987.

14) **Hashimoto, T., Inamoto, N., Nakamura, K. and Harada, R.**: involucrin expression in skin appendage tumor. Br. J. Dermatol., **117**: 325～332, 1987.

15) **川島 真**: HPV の型分類について. 皮膚病診療, **11**: 366～372, 1989.

16) **石地尚興, 本田まりこ, 新村眞人**: 乳頭腫ウイルス. 皮膚臨床, **28**: 1179～1186, 1986.

17) **Gross, G., Hageman, M., Ikenberg, H., Rufli, T., Dahlet, C., Grosshans, E. and Gissmann, L.**: Bowenoid papulosis: Presence of human papilloma virus (HPV) structual antigens and of HPV 16-related DNA sequences. Arch. Dermatol., **121**: 858～863, 1985.

18) **Ikenberg, H., Gissmann, L., Gross, G., Grussendolf-Conen, E-I, zur Hauzen, H.**: Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. Int. J. Cancer, **32**: 563～565, 1983.

19) **Pfister, H. and Haneke, E.**: Demonstration of human papillomavirus type 2 DNA in Bowen's disease. Arch. Dermatol. Res., **276**: 123～125, 1984.

20) **宇原 久, 中島 孝**: 皮膚腫瘍と human papillomavirus. 皮膚病診療, **11**: 360～364, 1989.

21) **鈴木秀明, 森嶋隆文**: Bowenoid papulosis と Bowen 病における乳頭腫ウイルス抗原の免疫組織化学的研究. 日皮会誌, **97**: 1193～1200, 1987.

22) **Gissman, L., Boshart, M., Durst, M., Ikenberg, H., Wagner, D., zur Hausen, H.**: Presence of human papillomavirus in genital tumors. J. Invest. Dermatol., **83**: 26s～28s, 1984.

23) **結城直方, 伊藤雅章, 佐藤信輔, 佐藤良夫**: 線維性超微細構造の封入体がみられた特異な myrmecia. 日皮会誌, **94**: 1149～1154, 1984.

24) **清水直也, 伊藤雅章, 佐藤良夫**: Myrmecia における封入体の微細構造. 日皮会誌, **95**: 757～763, 1985.

25) **結城 恵, 伊藤雅章, 清水直也, 佐藤良夫**: 封入体疣贅の組織化学的および電顕的検索. 臨床皮膚, **40**: 427～434, 1986.

26) **Lever, W.F. and Schaumberg-Lever, G.**: Disease caused by viruses. Histopathology of the Skin., **7th** Ed. Lippincott, Philadelphia, 416, 1989.

27) **簑野 倫, 森岡貞雄**: 皮膚の老化. あすへの皮膚科展望, **75**: 金原出版, 東京, 65～77, 1975.

28) **本間 真**: 良性腫瘍の表皮性腫瘍および表皮増殖. 現代皮膚科学体系, **9**: 中山書店, 東京, 26～32,

1980.

29) **Dale, B.A. and Ling, S.Y.**: Immunologic cross-reaction of stratum corneum basic protein and a keratohyalin granule protein. J. Invest. Dermatol., **72**: 257～261, 1979.

30) **Fleckman, P., Dale, B.A. and Holbrook, K.A.**: Profilaggrin, a high-molecular-weight precursor of filaggrin in human epidermis and cultured keratinocytes. J. Invest. Dermatol., **85**: 507～512, 1985.

31) **Sybert, V.P., Dale, B.A. and Holbrook, K.A.**: Ichthyosis vulgaris: Identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyalin granules. J. Invest. Dermatol., **84**: 191～194, 1985.

32) **本田まりこ，石地尚興，石田　卓，新村眞人**: Myrmecia の好酸性顆粒について．日皮会誌，**95**: 1173～1185, 1985.

（平成２年８月22日受付）