

PO21R075  
2009年12月1日

冬の美肌の敵は、乾燥だけじゃない、温度にもあり

## 温かい温度で活性化するタンパク質( TRPV4 )が皮膚のバリア機能に影響

ポーラ・オルビスグループのポーラ化成工業株式会社(本社:神奈川県横浜市、社長:岩崎泰夫)は、皮膚と温度の関わりに着目し、温かい温度(27~37℃)で活性化するタンパク質TRPV4(トリップ・ブイフォー)が、バリア機能の形成に重要であることをヒトの表皮細胞ではじめて発見しました。この発見は、大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター(生理学研究所)生命環境研究領域 細胞生理研究部門との共同研究によるものです。

私たちのからだは、体温によって常に温かく保たれていますが、日々生活している環境は、時間や季節、冷暖房などによって大きく変動します。体温と気温の境界線である皮膚は、「温度」から非常に大きな影響を受けていると言えます。また、多くの女性が冬場などの「冷え」によって肌アレなど皮膚状態の変化を感じていることも事実です。しかしながら、温度が皮膚機能にどのような作用をもたらすのか、直接的に説明できる知見はこれまでありませんでした。

ポーラ化成では、体温付近の温かい温度を感知して活性化する膜タンパク質TRPV4がヒトの表皮細胞に存在することに着目し、TRPV4が皮膚においてどのようなはたらきを持つのか研究を進めています(\*TRPV4の詳細は資料1参照)。その最新の研究結果として、TRPV4は活性化状態の時、皮膚バリア機能を担う表皮タイトジャンクションの形成を促進するはたらきをもつことがわかりました(\*タイトジャンクションの詳細は資料2参照)。また、TRPV4を不活性化状態にすると、表皮タイトジャンクションの形成が阻害されることも確かめられました。

これにより、私たちの皮膚の細胞ひとつひとつが温度を感じる能力を持ち、温度が直接的に皮膚のバリア機能に作用することが示唆されました。

今後この研究をさらに深めることによって、肌をとりまく温度(体温や気温)や TRPV4 の活性化メカニズムに着目した新たな「肌アレ解消」などに向けたスキンケア化粧品の開発が期待できます。

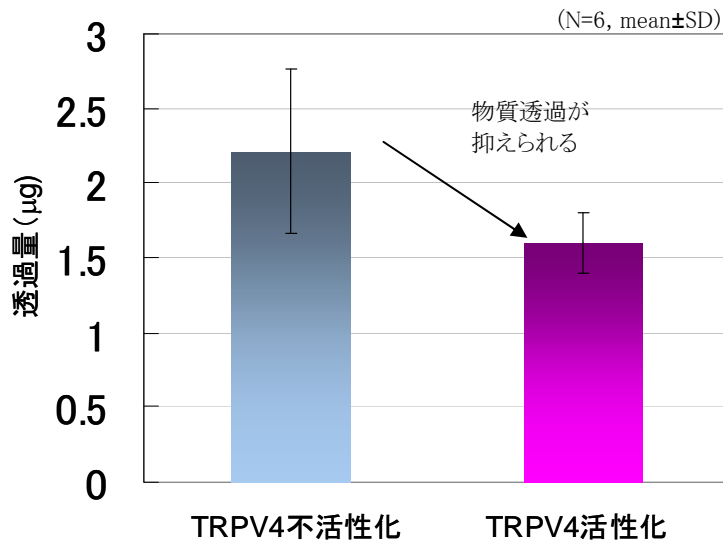
この研究成果は、12月4日から開催される「第34回 日本研究皮膚科学会」で発表する予定です。

【本件に関するお問い合わせ】  
株ポーラ・オルビスホールディングス グループ広報室  
Tel 03-3563-5540 / Fax 03-3563-5543

## 実験結果:TRPV4 の活性化によりタイトジャンクションのバリア機能が向上することを証明

ヒト由来の培養表皮細胞を用い、タイトジャンクションのバリア機能を調べる目的で、細胞の隙間を物質が通り抜ける量を測定する実験を行ったところ、TRPV4 の不活性化温度(24°C)で培養した表皮細胞は、活性化温度(33°C)で培養した表皮細胞に比べてバリア機能が低下し、透過する物質の量が増加しました。さらに TRPV4 不活性化温度(24°C)で培養した表皮細胞に薬剤を加えて TRPV4 を活性化させると、バリア機能が向上し、物質の透過が抑制されることがわかりました(図1)。また、TRPV4 のはたらきを人工的に低下させた表皮細胞では、バリア機能が低下し、細胞の隙間を透過する物質の量が増加することが確かめられました。

以上の実験結果から、ヒトの表皮細胞における TRPV4 の活性がタイトジャンクションのバリア機能の制御に重要であることが明らかになりました。



(図1.) TRPV4 活性化による物質透過量の変化

TRPV4 不活性化温度(24°C)で培養したヒト表皮細胞の物質透過量(左)に比べて、薬剤により TRPV4 活性化させた細胞(右)は物質の透過が抑えられており、バリア機能が向上していることがわかります。

## 資料 1

### 《TRPV4 について》

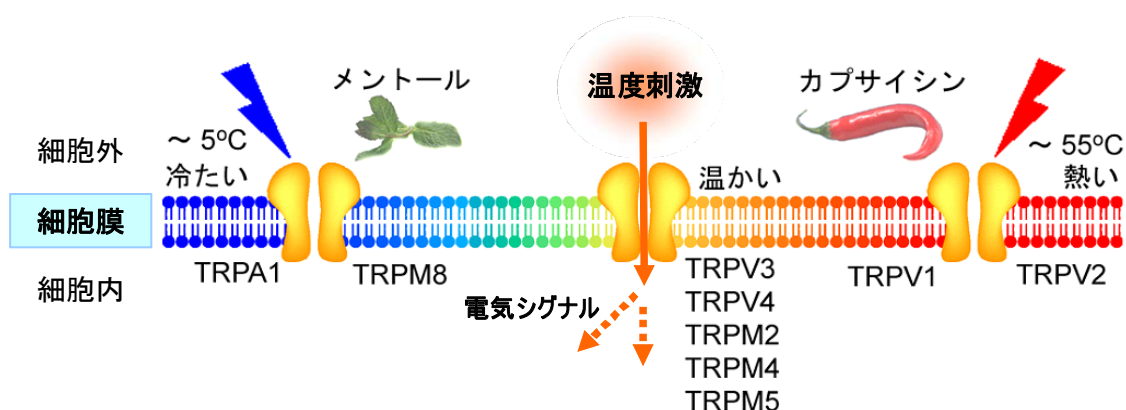
TRPV4 は、温度センサーとして近年注目を集めている「TRP(トリップ)イオンチャネル」という膜タンパク質のグループに属しており、主に腎臓や脳(海馬、視床下部など)、皮膚の表皮細胞などに存在しています。

温度センサーとして働く TRP イオンチャネルは9つあり(TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4、TRPM2、TRPM4、TRPM5、TRPM8、TRPA1)、それぞれ特定の温度域を感知して活性化します。活性化した TRP イオンチャネルは、温度情報を電気シグナルに変換して細胞内に伝達します(図 2.)。

中でも TRPV4 は、体温近傍の温かい温度域(27~37°C)に加えて、浸透圧の変化や力学的な変形によっても活性化する多刺激受容体として機能することが明らかになり、環境センサーとしての役割が注目されています。

さらに近年、マウスの表皮細胞で TRPV4 の活性化がタイトジャンクションを介した皮膚バリア機能の維持に重要な役割を果たすことが、自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター(生理学研究所)の富永真琴教授らの研究グループにより発見されました(日本分子生物学会 2006 フォーラムで発表)。このことからポーラでは、TRPV4 がヒトの皮膚においても重要な役割を担っているのではないかと考え、富永研究室との共同研究を 2007 年より開始しました。

その結果、ヒトの表皮細胞にも TRPV4 が存在すること、そして TRPV4 によってタイトジャンクションの形成がコントロールされていることを明らかにしました。



(図 2.) 温度感受性の TRP イオンチャネル

イオンチャネルは、細胞膜にイオンの通り道をつくります。閉じているゲートが刺激を受けて開いた(活性化した)ときにイオンが流れ、電気シグナルが発生します。TRP イオンチャネルは、カルシウムなどの陽イオンを非選択的に通過させます。また、TRP イオンチャネルは温度以外の刺激を感知することができます。たとえば TRPV1 はカプサイシン(トウガラシの主成分)、TRPM8 はメントール(ミントの主成分)で活性化することがよく知られています。

## 資料 2

### 《タイトジャンクションについて》

タイトジャンクションは細胞の周囲にベルト状に存在し、隣り合った細胞同士をぴったりと密着させて隙間をシールすることで、水や物質が透過することを防ぐ働き(バリア機能)をもっています。皮膚では表皮顆粒層で形成され、タイトジャンクションが正常に機能することが健康でうるおいのある肌を形成するためにきわめて重要であることがわかっており、タイトジャンクションの形成阻害、機能不全は肌あれの原因となります。