

PO22R055  
2010年9月21日

報道関係各位

## 皮膚温の低下が乾燥肌を引き起こすメカニズムを解明

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:東京都品川区、社長:岩崎 泰夫)は、温度と皮膚の関わりに着目し、温かい温度(30℃～)を感知して活性化するセンサータンパク質 TRPV4(トリップ・ブイフォー)のはたらきが皮膚のバリア機能を制御するメカニズムを発見しました。この研究成果は、9月20日～23日にアルゼンチン ブエノスアイレスで開催される第26回 国際化粧品技術者会連盟(IFSCC)世界大会において発表されます(共同発表者: 曾我部隆彰助教、富永真琴教授/自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター、須賀康教授/順天堂大学医学部附属浦安病院 皮膚科)。

紫外線や空気の乾燥(湿度)などの環境因子は、私たちの皮膚に直接作用してシミやシワ、乾燥肌などを引き起こす原因となります。そのため、日常生活の中でサンスクリーン剤や保湿クリームを使ってしっかりとスキンケア対策を行うことが、美しい肌をつくるために重要であることはよく知られています。一方で、紫外線や湿度と並ぶ大きな環境因子である「温度(気温・体温)」が皮膚にどのような作用をもたらすのかはあまり知られていません。

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センサータンパク質 TRPV4(3 ページ、資料1 参照)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まいりました。最新の研究成果では、培養細胞を使った検証だけでなく、より生体に近いヒトの皮膚組織を使った実験でも TRPV4 がタイトジャンクション(3 ページ、資料2 参照)の形成に関わり、皮膚のバリア機能に重要な役割を果たしていることをつきとめました。ヒトの皮膚組織のバリア機能を実験的に破壊して「ドライスキンモデル」を作製し、TRPV4 が活性化しにくい温度環境下(28℃)で培養すると、TRPV4 が活性化する温度環境下(33℃)で培養した時に比べて、バリア機能の回復が抑制されることがわかりました。さらに、TRPV4 が活性化しにくい温度環境下(28℃)においても、TRPV4 を活性化する試薬を加えるとバリア機能の回復が促進されることも確かめられました(2 ページ、図1 参照)。

また、TRPV4 の活性化がタイトジャンクションの形成を強化する分子メカニズムを解明することにも成功しました(2 ページ、図2 参照)。

このことから、皮膚を TRPV4 が活性化する「温かい」温度に保つことがバリア機能の恒常性維持、すなわち美しい肌をつくるために重要であると推察できます。

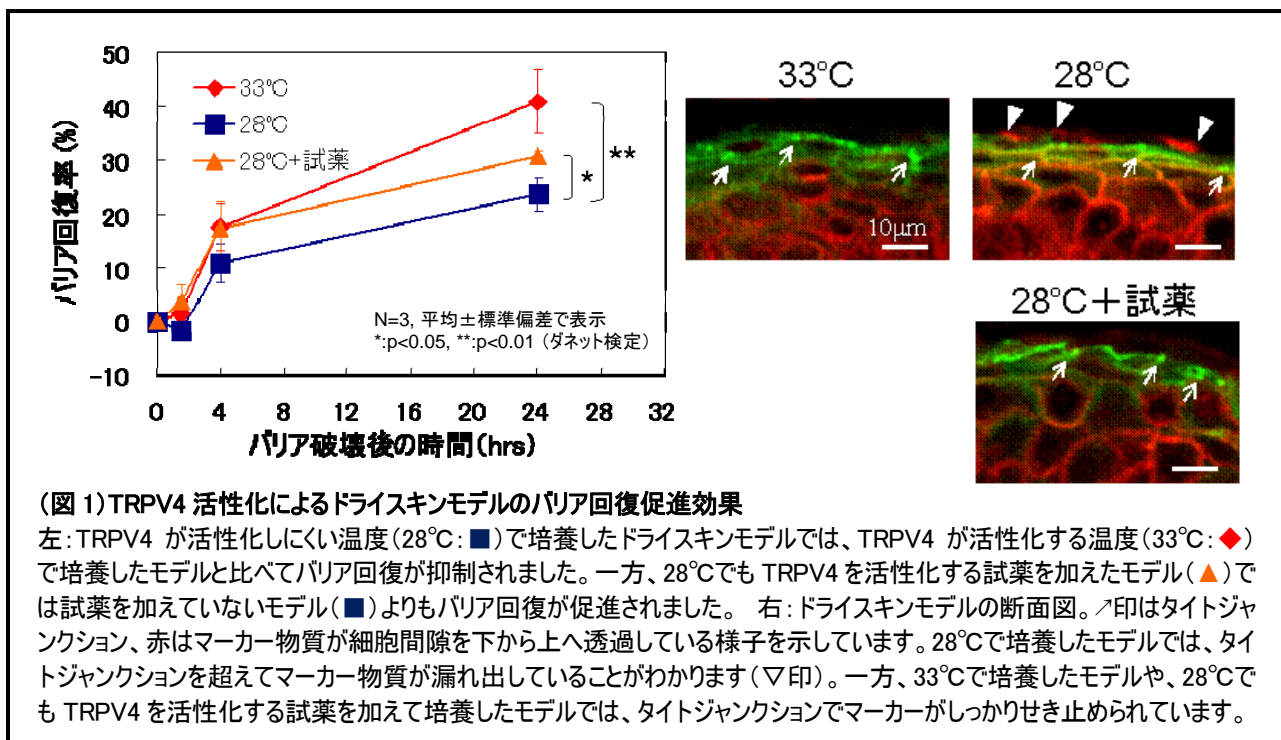
今後は、紫外線・乾燥対策と同様にスキンケアの大きな柱として肌の温度と美肌の関係に更にアプローチし、ポーラ・オルビスグループの美容コンセプトとして活用してまいります。

【リリース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の活性化により皮膚のバリア機能回復が促進されることを証明

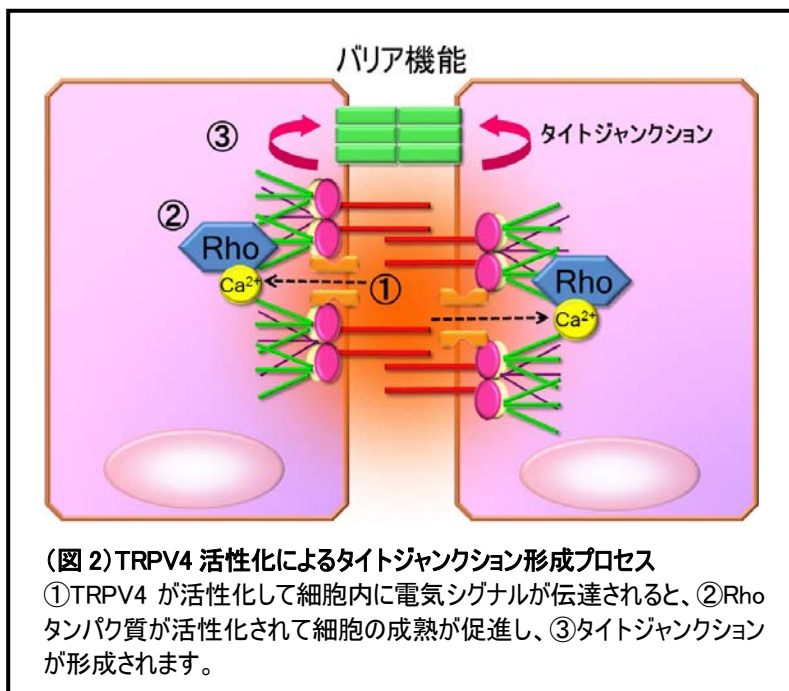
ヒト皮膚組織を用いて、実験的に皮膚バリア機能を破壊したドライスキンモデルを作製し、皮膚からの水分蒸散量(TEWL)を指標にしたバリア機能回復の評価を行ったところ、TRPV4が活性化しにくい温度(28°C)で培養したドライスキンモデルでは、TRPV4が活性化する温度(33°C)で培養したモデルに比べてバリア回復が抑制されることがわかりました。さらに、TRPV4が活性化しにくい温度で培養したモデルにTRPV4を活性化する試薬を加えると、バリア機能の回復が促進されました(図1)。



### TRPV4の活性化がタイトジャンクションの形成を促進する分子メカニズムを解明

TRPV4は活性化すると、細胞の中へ電気シグナルを伝えます(3 ページ、資料1参照)。TRPV4から伝えられた電気シグナルは、細胞の中にある「Rho」というタンパク質の活性化を促進することがわかりました。Rhoタンパク質の活性化は細胞の成熟に重要な役割を果たすことが知られています。

このことから、表皮細胞のTRPV4が活性化すると細胞の成熟が促され、タイトジャンクションのバリア機能が強化されると考えられます。



## 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(下図)。

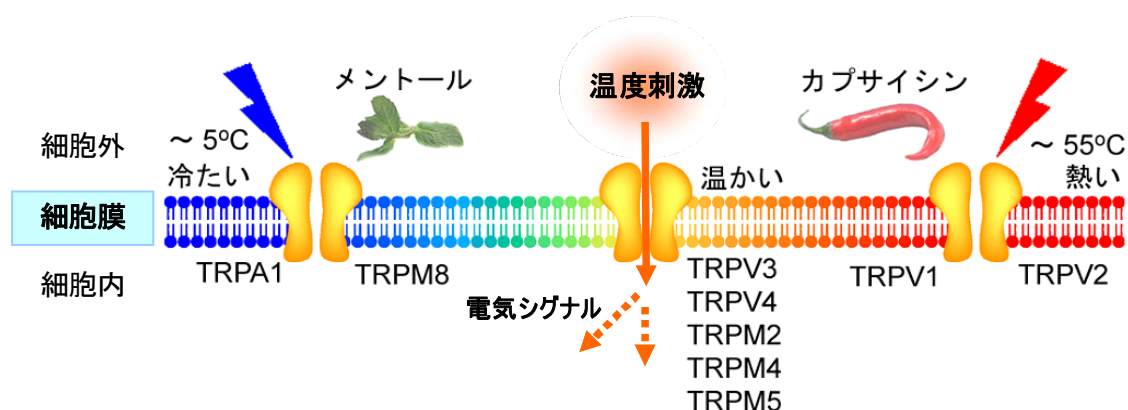
中でも TRPV4 は、体温近傍の温かい温度域(27~37°C)に加えて、浸透圧の変化や力学的な変形によっても活性化する多刺激受容体として機能することが明らかになり、環境センサーとしての役割が注目されています。

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。

そして、2010 年からは順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科の須賀康教授も加わってヒトの皮膚組織を使った検討を開始し、TRPV4 がより生体に近い組織レベルでも皮膚バリア機能に重要な役割を果たしていることを確かめました。



(図) 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、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形成の阻害、機能不全は肌あれの原因となります。