

2014 年度第 2 回物学研究会レポート

「^{ヒト}人間を創る皮膚」

傳田光洋氏

(独立行政法人科学技術振興機構 CREST 研究員
兼 資生堂リサーチセンター主幹研究員)

2014 年 5 月 26 日

2014年のテーマは「MIND INNOVATION_DESIRE」。

第2回目は、新しい観点から「人の皮膚」を研究されている、傳田光洋さんを講師に、「人間（ヒト）を創る皮膚」をテーマにお話しいただきました。ITの進展により、バーチャルワールドの可能性が広がる一方、人間の感覚と情報やイメージをつなぐインターフェイスのかたちは、今なお、デザインの大きな課題であり続けています。傳田さんは、「皮膚＝触覚」という従来の知見を超えて、「皮膚＝臓器・知的器官」という視点から、皮膚に潜む新しい可能性を研究しています。今回は人間と皮膚、そしてデザインの新しい地平を探りました。

以下、サマリーです。

「人間^{ヒト}を創る皮膚」

傳田光洋氏

(独立行政法人科学技術振興機構 CREST 研究員 兼 資生堂リサーチセンター主幹研究員)



01 : 傳田光洋 氏

■皮膚感覚と人間のころろはつながっている

今日は「人間(ヒト)を創る皮膚」というテーマで話しますが、いろいろな話題に話が飛びます。ご寛容ください。まずは「皮膚感覚は人間の心にどんな影響を及ぼすのか」について、心理学の研究などから興味深い例を紹介します。

1 つは「人はタッチされると気前が良くなる」という報告です。アメリカのレストランでの実験で、ウェイトレスが釣りを渡す時に客の手に触れると、触れない時よりチップの額が増えました。また、本屋での実験では入口でカタログを配る店員から腕や肩を触られた客は触られなかった客よりも滞在時間と購入金額が多かったのです。また「温かい物に触れると心も温かくなる」という実験結果も報告されています。

幼児期の皮膚体験が脳の発達に影響を及ぼすという報告もあります。例えば、ある動物実験で、新生児の時に母親に皮膚をなめられるなど愛育されたラットは成長後、自分もちゃんと子育てをするし、脳内のストレス応答回路も正常に発達していた。一方、親から放置されて育ったラットは成長しても子育てをせず、ストレス受容体も未発達でした。

人間の例では、女性に限ってですが、生まれつき海馬が小さくても、母親の手厚い世話を受けると普通の大きさに成長するという報告があります。また、幼児期に虐待された人は海馬のストレスホルモン受容体の発現に障害が見られた例もあります。

なぜ、このように皮膚感覚が人間の心理や脳の成長に影響するのでしょうか。ある研究でさまざまな霊長類の脳新皮質の大きさと、サルにとってコミュニケーション手段である毛づくろいに費やす時間に相関があると指摘されています。新皮質は人間に近い種になるほど大きいことを考えると、人間はチンパンジーの2倍以上も毛づくろいをすることになりますが、人間には体毛がありません。私は言葉によるコミュニケーションが毛づくろいの代わりだと思っています。

ところが、人類の祖先が体毛を失ったのは120万年前で、現生人類が言語能力を獲得したのは20万年前だと言われています。では、毛づくろいしたくても体毛がない、話したくても言葉がないという100万年の間、人類の祖先はどうコミュニケーションしていたのか。私はスキンシップが重要なコミュニケーション手段であり、社会性の維持に貢献していたと推測します。だからこそ、現代でも皮膚感覚が人の心理に影響を及ぼすのだと思います。

■皮膚の構造と機能

ここからは私の専門についての話です。まず、皮膚の構造ですが、断面で見ると一番上が角層で、その下に表皮、さらに下に真皮があります。もっと深くなると脂肪などの皮下組織になります。角層はケラチノサイトという細胞が死んで角化した細胞と脂質からできた薄い膜で、体内から水が失われるのを防ぐバリア機能をもっています。角化細胞が並び、その隙間を脂質が埋めるという構造はレンガとモルタルに喩えられます。

ケラチノサイトは表皮の一番下にある基底層で分裂して生まれ、分化しながらしだいに上の層へと上がっていき、表皮最上層に達すると脂質を含んだラメラ顆粒が現れます。やがて細胞死を迎えると、ラメラ顆粒から脂質が排出され、細胞間を埋めます。こうして角層ができるまでに2週間。角層となってからさらに2週間で垢になってポロッと落ちる。健康な人の皮膚はこうしたサイクルで細胞が更新されます。

角層のバリア機能は表皮中のイオン勾配が駆動力です。これは、私にとって20世紀最後の仕事でしたが、アメリカで特許をとった方法で皮膚のイオン分布を調べたところ、正常の皮膚では角層の直下にカルシウムが最も集まっており、バリア機能を壊すとこの勾配が消えますが、回復すると勾配が戻ることが分かりました。

そこで、加齢とともに皮膚がカサカサになってバリア機能が弱くなるのはカルシウムの勾配の変化が原因ではないかと考え、今、研究を進めています。まず、皮膚のカルシウム濃度を比べたところ、若いうちはカルシウムの勾配が高く、年をとると勾配がなくなり薄くなることを見いだされています。

少し話が飛びますが、ケラチノサイトの感覚機構について説明します。これまでは、皮膚には刺激を感じる冷点や温点、痛点などがミリ単位で分布していて、皮膚の中まで伸びている神経が刺激を感知していると考えられていました。

そこで私は3種類の板を使った実験を行いました。幅10ミクロン深さ1ミクロンの溝が規則正しく並ぶ板、幅30ミクロン深さ3ミクロンの溝が規則正しく並ぶ板、そして異なる太さの溝がランダムに並ぶ板を10人ずつの男女に触ってもらい、快・不快を尋ねたところ、男性の意見は割れたのに、女性は皆、ランダムな板を不快だと指摘しました。つまり、女性の指先はミクロン単位のものを検知できることになり、これでは従来の痛点や圧点の話では説明できません。

そこで、培養したケラチノサイト細胞一つを細いガラス管でつつく実験を行ったところ、興奮して細胞内のカルシウム濃度があがったので、ケラチノサイトは押されたら応答すると立証されました。これを根拠に我々は、ケラチノサイトがセンサーとして機能し、そこで情報処理もされて神経に伝わり、脳で感知されるという仮説論文を出しました。

他にも、皮膚の中にはいろいろな細胞があり、さまざまな刺激に応答することが分かってきました。例えば、末梢神経には温度を感じる受容体としてTRP（トランジェント・レセプター・ポテンシャル）というタンパク質が発見されています。最初に発見されたのは42度で応答するTRPV1で、当初、末梢神経で発現していることが報告されました。ところが、その後、我々はTRPV1がケラチノサイトにも発現し、機能していることを発見しました。これはカプサイシンと酸にも応答します。すでに、反応温度が異なるタンパク質は6個見つかっていて、それらは全てケラチノサイトに存在しています。

このように表皮のケラチノサイトはいろいろな刺激に反応することが分かりましたが、その情報を最終的に脳に伝えるのは神経だと思います。我々は今、表皮中の神経構造について詳しいデータを取ろうと試みています。

例えば、ケラチノサイトと神経線維に何らかの相互作用がないか調べてみたら、タイミングによってケラチノサイトと神経線維がそれぞれ集合体をつくった後、神経線維がケラチノサイトに巻きつく様子が観察できました。さらに、ケラチノサイトを刺激するとケラチノサイトからカルシウム波が発生し、それが神経線維に伝播すると分かったのです。このように、ケラチノサイトが感覚機能をもつという我々の新説は今、その後の研究によって市民権を得つつあるかなと感じています。

■表皮は色も音も感知する

ところで、人間の網膜が感受できる、いわゆる可視光の範囲は波長が 420~700 ナノメートルで、それより低い波長が紫外線、高いものが赤外線です。人間の目では見られませんが、皮膚は紫外線で日焼けし、赤外線に温かさを感じます。そこで私は、皮膚にも光を感じる機構があるのではないかと考えました。

角層の破壊前のレベルを 100、バリア破壊後を 0 とします。これを暗い所に置くと、約 24 時間で 100 に戻ります。ところが、バリア破壊後に 1 時間、赤い光にあてるとより早く回復し、緑と白は暗いところとほぼ同じ、そして青い光では回復が遅れることが分かりました。

さらに調べてみると、網膜で光の強弱を感じるタンパク質の分子をロドプシンと言いますが、これは表皮の上層に存在していました。比較的長い波長の赤や緑を感じる R/G オプシンが表皮の下のほうに見られ、短い波長のブルーオプシンが表皮の上に見られました。皮膚のバリア機能は赤や青の光によって影響を受けるし、実際にそれらの受容体であるタンパク質も皮膚にあるらしいと遺伝子レベルで分かったのです。

次は音です。私が音に興味をもったのは、音の研究の第一人者、大橋力先生によるバリ島の民族音楽、ガムランの研究がきっかけです。ガムランの奏者はみな、演奏中にトランス状態に陥るのですが、調べてみると脳波や血中ホルモンに変化が見られたというのです。

でも、CD に録音されたガムランでは聴いてもトランス状態は起こりません。実は人間の耳が知覚できる波長は 16000 ヘルツまでなので CD も 2 万ヘルツまでの音しか入りません。でも、ガムランには 10 万ヘルツ以上の音が含まれているので、耳では感知できない高周波の音が人間の生理に影響を及ぼすようだと言ったのです。そこで、首から下を遮音シートで覆ったところ、トランス反応が発生しなかったため、先生は体表には未知の超音波感受性機構があるのではないかと発表されました。

そこで私は、皮膚のバリアを破壊してから 3 万ヘルツくらいまでの音の照射実験を行ったところ、1 万ヘルツ以上でバリア回復が早まったのです。電子顕微鏡で表皮を観察すると、細胞間脂質の供給も高くなっていました。つまり、音を聴かせると表皮に何らかの生理的変化が生じ、やがてトランス状態まで達するのだらうということが分かったのです。

私はまた、いろいろな感受性をもつ皮膚は、情報処理機能も果たしているのではないかと、いう仮説を立てています。というのは、皮膚の動きには脳と類似する部分があるからです。神経細胞はノーマルな状態では細胞膜の外側に比べて内側が負の電位差を持っていますが、興奮するとカルシウムなどプラスの物質が入ることでマイナスが打ち消されます。興奮状態が続くと細胞は死んでしまうので、やがて抑制機能が働き、マイナスの塩素イオンなどが細胞膜内に入りマイナス状態に戻すという情報処理の動きが見られます。

さまざまな実験から、ケラチノサイトにも興奮と抑制という 2 つの状態が起こることが分かり、興奮状態になるとバリア回復が遅れ増殖性異常という肌荒れを起こし、抑制機能が作動するとバリア回復が促進され、肌荒れも治ります。また、アドレナリンやドーパミンなど

さまざまな受容体もケラチノサイトで発見されています。

我々はまた、皮膚のスライスを培養液に浸し、細胞を興奮させるATPを添加するという実験も行い、正常な表皮では最上層でカルシウム濃度が高いのですが、ATPを添加して刺激を与えると、最深部で興奮状態が起こることを発見しました。別の実験では、表皮の上層にギャップ結合による細胞同士の交流が見いだされました。つまり、皮膚の上層は外的刺激に敏感でギャップ結合によって反応が横に広がりやすく、下層はATPに敏感であると分かったことから、我々は今、皮膚は場所によって受ける情報を区分けしているというモデルを考えています。

■さまざま環境に敏感に反応する皮膚

話しはどんどん展開します。乾燥した環境に肌をさらすと、バリア機能のある角層が厚くなって環境に適応しようとしめます。例えば、40%から70%という通常の湿度にあった皮膚を、10%以下の低い湿度にさらした場合、バリア機能はほとんど変化しません。でも、90%以上の高湿度の環境にしばらく置いた皮膚を低湿度の環境に移すとバリア機能は壊れます。環境の劇的な変化には対応できないようです。

近年、アトピー性皮膚炎の患者数が世界的に増えていますが、一般的に乾燥が原因だと考えられています。乾燥の要因は複合的に関わっていると思われませんが、1つは都市化によって土地がアスファルトで覆われ、雨が降っても流れるだけで空気中への蒸発が減ってしまったことがあるでしょう。もう1つは建築物の構造変化です。昔の家屋は隙間風が吹き、室内外の湿度差は小さかったけれど、機密度が高い現代の建物では冷暖房の影響もあり、室内と外では湿度の差が大きく、この劇的な変化に表皮のバリア機能がついていけないのだろうと思うのです。

心的ストレスもバリア回復機能を遅らせます。例えば、学生を対象に肌にバリア回復率を観察したところ、試験前の学生では24時間で6割回復したのに、試験中では4割しか戻りませんでした。

逆に皮膚がストレスによい影響を及ぼす例もあります。元々陣痛促進剤として知られていたオキシトシンというホルモンはマッサージによって血中濃度があがります。最近では人間の社会性にも関与するのではないかという報告があり、いちやく注目を浴びています。

例えば、オキシトシンを感知する機能を消したマウスはストレスに弱く、子育てや社会性も喪失しますが、血中にオキシトシンを投与すると不安症を軽減すると報告されています。さらにオキシトシンのスプレーを鼻に噴霧すると脳に直接影響するらしく、他人を信用するようになったという報告もあります。

これまでオキシトシンは刺激を受けると脳の下垂体から放出されるとされてきましたが、我々は最近、皮膚のケラチノサイトでも合成されることを発見しました。ただ、マッサージをすると血中に増えるオキシトシンが脳由来のものか皮膚由来のものかについてはさらなる

研究が必要です。

一方、ストレスを感じると脳から副腎皮質刺激ホルモンが出て、ストレスホルモンと呼ばれるコルチゾールが生成されます。コルチゾールは免疫反応を抑えたり、いろいろなストレス応答を引き起こします。そこで、皮膚のモデルをつくり、異なる環境下でのコルチゾール合成酵素と放出されるコルチゾール量を測ってみたら、両方とも、乾燥環境で増えるという結果がでました。

この結果は表皮が乾燥するとコルチゾールを合成、放出することを示唆しています。一般にアトピー性皮膚炎の患者は健常者に比べて鬱状態や不安神経症の人が多いと言われますが、我々はアトピー性皮膚炎によってバリア機能が低下し、表皮が乾燥状態となってコルチゾールを放出している可能性があり、これが脳に悪影響を及ぼす。だから、アトピー性皮膚炎の患者に鬱状態がみられるのではないかと考えています。

このように皮膚は、圧力や温度、湿度、化学刺激や音、光や電場といった環境因子をすべて受容して情報を処理し、それが循環器や免疫、内分泌に作用し、さらには情動やこころ、自己意識などにも影響を及ぼしているのではないかと考えています。

■彩られる皮膚

人間の皮膚にはまた、彩ることによって自己表現やメッセージを伝える手段としての機能もありそうです。例えば、化粧品には視覚や触覚、感覚への刺激があり、それらが脳によい効果を与えるという仮説があり、実際、化粧行為中の脳のトポグラフィをみると、活性化やリラックスなどの状態が見られます。

そこで、私の同僚である池山和幸博士が、療養施設に入居中の平均年齢 87 歳、要介護度 3 の高齢の女性に対して化粧効果の実験を行ったところ、驚くような結果が出ました。要介護度 3 といえば家族の顔さえよく分からない状態ですが、化粧の仕方を教えると、自発的にやるようになり、まず握力に顕著な向上が見られました。食事や排尿管理、ベッドや車椅子への移動など日常生活動作の自立度に向上が見られ、さらに表情や顔色も若々しくなり、笑顔が増えコミュニケーション能力も高まったのです。

私は、メイクアップによって認知症や運動機能の回復効果がみられたという結果に、肌を彩ることは人間にとって食事と同じく原初の衝動ではないかと思い、その歴史を文献でたどってみました。すると、アルジェエリア南部の有名な遺跡、タッシリ・ナジェールの壁画にもボディ・ペインティングか装飾品をした人物が見られるなど、数千年前にまで遡ることができ、日本での刺青の歴史も縄文時代まで遡れました。また、考古学的資料として多数発掘されている赤鉄鉱はおそらく顔料として使われたと考えられますが、最古のものはホモ・サピエンス・サピエンスが出現した 20 万年前以前の 25 万年前、ひよっとすると 35 万年前のものとも言われています。

そして現代でも、人類が誕生したアフリカの大地溝帯の部族にペインティングや装飾の文

化が残っています。また、皮膚への装飾から服装に変わったものの、パンクやロックの独特なスタイルのように、服装は思想や信条、社会的地位なども表現します。このように、装飾による自己表現の欲求は人類の始原からあり、時空を超えた長い歴史をもっているのです。

■新しい皮膚のサイエンス

最後に、私たちが今取り組んでいる、数学で皮膚を考える話を紹介します。独立行政法人科学技術振興機構のCRESTファンドを2010年から16年まで得られることになった新しいプロジェクトで、皮膚のサイエンスに新しい方法論を持ち込み、コンピュータ上に皮膚の3次元モデルをつかって、従来の生物学の領域では説明できなかった現象を説明しようというものです。例えば、加齢変化や痒みのメカニズムなどを解決したいと考えています。

すでに、赤ちゃんの皮膚をつくり、正常な皮膚細胞の更新サイクルなども再現しています。そして、老化に関係すると思われるファクターを変化させたら、意外な場所でカルシウムの濃度が高くなったり、表皮が薄くなったりといった現象が現れました。原因遺伝子も見つけたので、老化対策として特許を作成中です。

痒みのメカニズムもまだすべては解明されていません。例えば、一般的な治療薬である抗ヒスタミン剤は、真皮中のマスト細胞が刺激を受けてヒスタミンを放出し、それがヒスタミン受容体という神経に作用して起こる蕁麻疹にしか効きません。アトピー性皮膚炎や老人性乾皮症などには全く別のメカニズムで起こるからです。でも、火傷などで表皮が薄くなった皮膚では痛みは感じるけれど、痒みは感じないことから、表皮がないと痒みは起こらないらしいことは分かっています。今後は皮膚の神経の3次元モデルをつくり、痒みの原因もつきとめたいと思っています。ご清聴ありがとうございました。

Q&A

Q1: 表皮の色覚や音感の話について、皮膚の反射としていろいろな現象が起きることはなんとなく想像できましたが、体に赤や青の光を当てたときに目を使わずになぜ脳で認知できるのかはイメージできませんでした。

A: 光については、強烈な光線を当てる時差ボケの治療が視覚障害者にも効果があると分かり、その頃から皮膚のどこかに色覚があるのではと考えられるようになりました。また人の膝の裏に光を当てたら、血流やホルモンの日内変動が変わったという論文が『サイエンス』誌に出ました。ただ、その後追試ができなかったのは残念です。

音についても、『ネイチャー』誌に掲載された可聴領域の音に関する実験で、「パ」と発音すると空気が前に出ますが、「バ」はそれほど出ません。そこで、「バ」と言いながら、被験者の手首に空気を当てると、被験者はそれを「パ」だと認識したそうです。皮膚でも音を認識しているのかもしれませんが。

Q2: プロダクトのデザインについて、触覚という観点を持ち込むことで、ユーザーによる影響を及ぼすことは可能でしょうか。

A: 先ほど、ミクロン単位でもパターンがランダムに混じっていると気持ちが悪いという結果が出た実験を紹介しましたが、肌に触れるもののテクスチャーは好き嫌いに作用する可能性があります。だから、手や肌で触れるものはミクロン単位でパターンを揃えるようにしたほうがいいでしょう。

Q3: バリア回復とは、代謝があがるということでしょうか？

A: 代謝というよりも脂質の供給があがるという意味です。先ほどバリアをつくる機能について説明しましたが、バリアが破壊されると、最初に応急処置として貯蔵されていた脂質が出て、つづいて使用分を補給するため新たに脂質が造られます。このサイクルが速まるのです。

Q4: 関氏

生きるための情報の約8割は視覚から得ると言われていますが、情報社会の今、この先もネットワークがどんどん発達していくことに伴い、その傾向も強まっていくと同時にストレスも溜まってくるかと思えます。例えばプロダクトのインターフェイスについて、皮膚という視点からのアプローチやアイデアなどがあればお聞かせください。

A: おっしゃる通り、現在は視聴覚情報がメディアの主流です。音声や視覚情報は言語化できるので論理に乗せやすいし、電気信号にも変えられるからです。ところが触覚は言語化できないので、論文にも書きづらく、研究も進んでいません。しかしながら、触覚は重大な

意味を持っています。例えば、皮膚感覚が欠如すると、刺青やボディピアス、リストカットといった行為を起こしやすく、その理由として皮膚感覚を充填する必要があるからだという説があります。そんな点からも手触りを重視したプロダクト設計やマテリアルの選択などは重要だと思います。

Q5: 黒川氏

身体の中の粘膜も皮膚の一部だと考えると、粘膜上で特定の機能が向上した部分が視覚や聴覚などに変化したと考えられそうですが。

A: 上皮細胞系という意味では、腸の粘膜なども皮膚と言えるかもしれません。視覚器などはおっしゃるような形でできたと思います。もともとクラゲのような生物の段階では聴覚や臭覚などは体表上に散らばっていたはずで、それが陸上生活を送るようになり、進化に従って体表は鱗、羽毛、体毛で覆われたことで、それまで皮膚にあった受容性の機能は低下、あるいは不要になったと思われます。ところが人間だけは体毛がなくなったので、むしろ敏感になっている可能性があると思います。陸上動物の中では、人間こそ皮膚感覚の動物かもしれません。

以上

2014 年度第 2 回物学研究会レポート

「人間を創る皮膚」

傳田光洋氏

(独立行政法人科学技術振興機構 CREST 研究員 兼 資生堂リサーチセンター主幹研究員)

写真・図版提供

01 ; 物学研究会

編集=物学研究会事務局

文責=関 康子

- [物学研究会レポート] に記載の全てのブランド名および商品名、会社名は、各社・各所有者の登録商標または商標です。
- [物学研究会レポート] に収録されている全てのコンテンツの無断転載を禁じます。

(C)Copyright 1998~2014 BUTSUGAKU Research Institute.