

マンダム、温泉成分として知られるアルム K が 肌のバリア機能を改善することを発見

～ヒト表皮角化細胞のロリクリン産生、タイトジャンクション形成促進作用を確認～

株式会社マンダム(本社:大阪市 社長執行役員:西村健 以下マンダム)は、肌を健康に美しく保つ技術の開発を目的として、大阪大学大学院薬学研究科 先端化粧品科学(マンダム)共同研究講座において、東京大学医科学研究所 感染・免疫部門教授 石井健教授(元国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 モックアップワクチンプロジェクト 招へいプロジェクトリーダー)と共同で、温泉成分として知られるアルム K が、ヒト表皮角化細胞のロリクリン産生や、タイトジャンクション形成を促進し、肌のバリア機能を改善することを発見しました。

マンダムは本研究成果を、温泉による美肌メカニズムに着目した、健やかで美しい肌へ導く製品開発に応用してまいります。

この研究成果については、2024年10月14日(月)～17日(木)にブラジル・イグアスで開催された「第34回 国際化粧品技術者会連盟イグアス大会 2024(IFSCC Congress)」において発表しました。

研究の背景

温泉やスパ、マッサージなど、肌を温める温熱スキンケアは肌に良いことが知られていますが、そのメカニズムは明らかになっていません。これまで、温泉成分として知られるアルム K が、細胞の感覚センサーTRP(トリップ)チャンネル※1の一種であり、温かい温度を感知する TRPM4 を活性化することや、ヒト表皮角化細胞からの炎症シグナルを抑制すること(2019年5月28日リリース)、および表皮角化細胞の増殖を促進すること(2023年11月30日リリース)を見出し、アルム K が TRPM4 を活性化することにより肌状態を改善することを明らかにしてきました。しかしながらアルム K による肌のバリア機能への影響については分かっていませんでした。

そこで今回、アルム K が肌のバリア機能に及ぼす影響の確認、およびメカニズムの解析を行いました。



1. アルム K のターゲットとなる TRPM4 はヒト表皮に存在

ヒト皮膚や肌の細胞に TRPM4 が含まれていることは知られていましたが、実際のヒト皮膚のどの部位に TRPM4 が存在しているのか、空間的な分布は明らかではありませんでした。

そこで、生体組織に含まれる遺伝子の局在を明らかにすることができる *in situ* ハイブリダイゼーション※2 という手法により、ヒト皮膚を用いて TRPM4 遺伝子の発現部位の解析を行いました。その結果、TRPM4 遺伝子がヒトの表皮に広く存在していることを確認することができました(図 1)。これにより、実際のヒト皮膚においても、特に表皮に TRPM4 が存在していると考えられ、肌状態を改善するためには表皮の TRPM4 を温熱刺激やアルム K などによって活性化させることが有効であると考えられます。

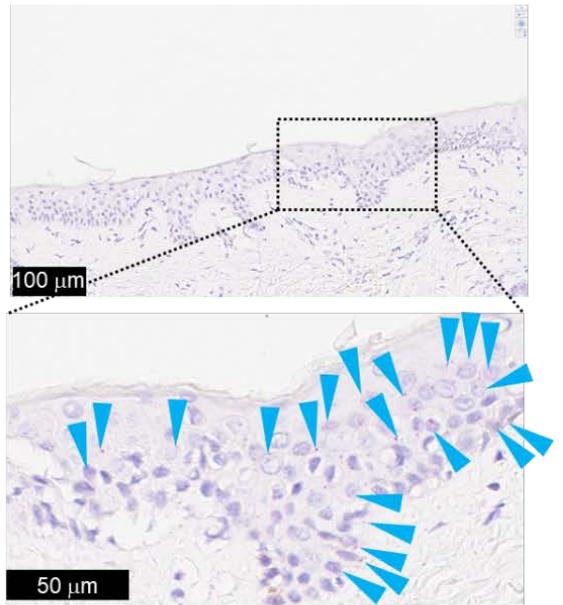


図1. TRPM4 遺伝子のヒト皮膚における発現
▲: TRPM4 遺伝子の発現をあらわす

2. 温泉成分アルム K は、表皮角化細胞の角化を促進

表皮角化細胞は、表皮の一番内側の基底層で生まれ、あとから生まれる細胞に押し出されて角化しながら上層に移行し、最終的にはがれ落ちる、ターンオーバーを繰り返しています。そのターンオーバーの過程において、角層のバリア機能を担う重要な分子のひとつであるロリクリンが産生されます。

今回、3次元表皮モデルに TRPM4 活性化剤であるアルム K を添加して培養すると、表皮角化細胞におけるロリクリン遺伝子の発現量が増加することが明らかになりました(図 2A)。また、このときに経表皮水分蒸散量(TEWL)が低下することも明らかになりました(図 2B)。これらの結果は、アルム K が表皮角化細胞の角化を促進し、皮膚のバリア機能を強化したことを示しています。

3. 温泉成分アルム K は、表皮角化細胞のタイトジャンクション機能を強化

皮膚のバリア機能には、角化だけでなく、顆粒層に存在するタイトジャンクションが重要な機能を担うことが知られています。タイトジャンクションは細胞間を強く接着することで外部からの刺激物質の侵入や、内部からの水分や保湿成分の蒸散を防ぐ働きがあります(図 3)。タイトジャンクションの機能が低下すると、皮膚のバリア機能は低下してしまいます。

今回、3次元表皮モデルにトレーサーを添加し、赤色に着色することによって、タイトジャンクションの機能評価を行いました。このトレーサーは細胞間の隙間を自由に通過することができますが、正常に機能しているタイトジャンクションを通り抜けることはできません。37 °C で培養した 3 次元表皮モデルでは、トレーサーがタイトジャンクションを通り抜けることができないため、タイトジャンクションのスポットでトレーサー

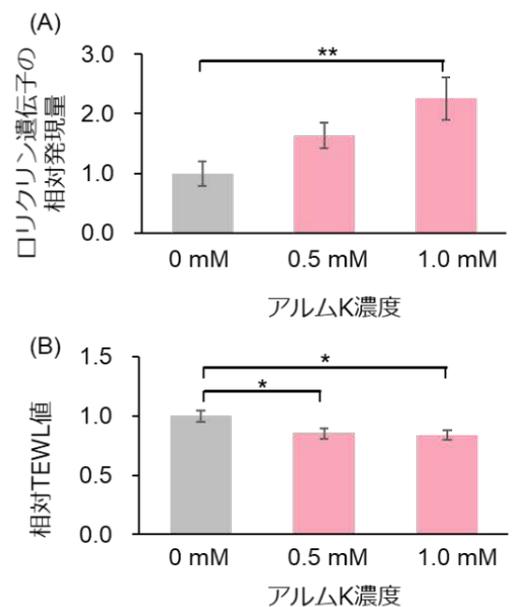


図2. 三次元表皮モデルのバリア機能におよぼすアルム K の影響
(A)ロリクリン遺伝子発現量への影響。(B)経表皮水分蒸散量(TEWL)への影響。* p<0.05, ** p<0.01, 一元配置分散分析、ダネット検定。

の移動が止まります(図 4A、水色マーク)。一方、33 °Cで培養した 3 次元表皮モデルでは、トレーサーの移動がタイトジャンクションのスポットで止まっておらず、漏れ出していることが分かります(図 4A、ピンク色マーク)。このことは、低温条件下では、タイトジャンクションの機能が低下することを示しています。実際に、トレーサーの移動が止まっている、すなわち正常に機能しているタイトジャンクションの数は、低温条件下で減少することが明らかになりました(図 4B)。さらに、33 °Cの培養温度条件下であっても、アルム K を添加すると、トレーサーの移動が止まり(図 4A)、機能しているタイトジャンクションの数が増加しました(図 4C)。既知の TRPM4 活性化剤である BTP2^{※3}でも同様の結果が得られていることから(図 4D)、TRPM4 活性化剤でもある温泉成分アルム K が TRPM4 を活性化することによりタイトジャンクションの機能が強化されることが明らかになりました。

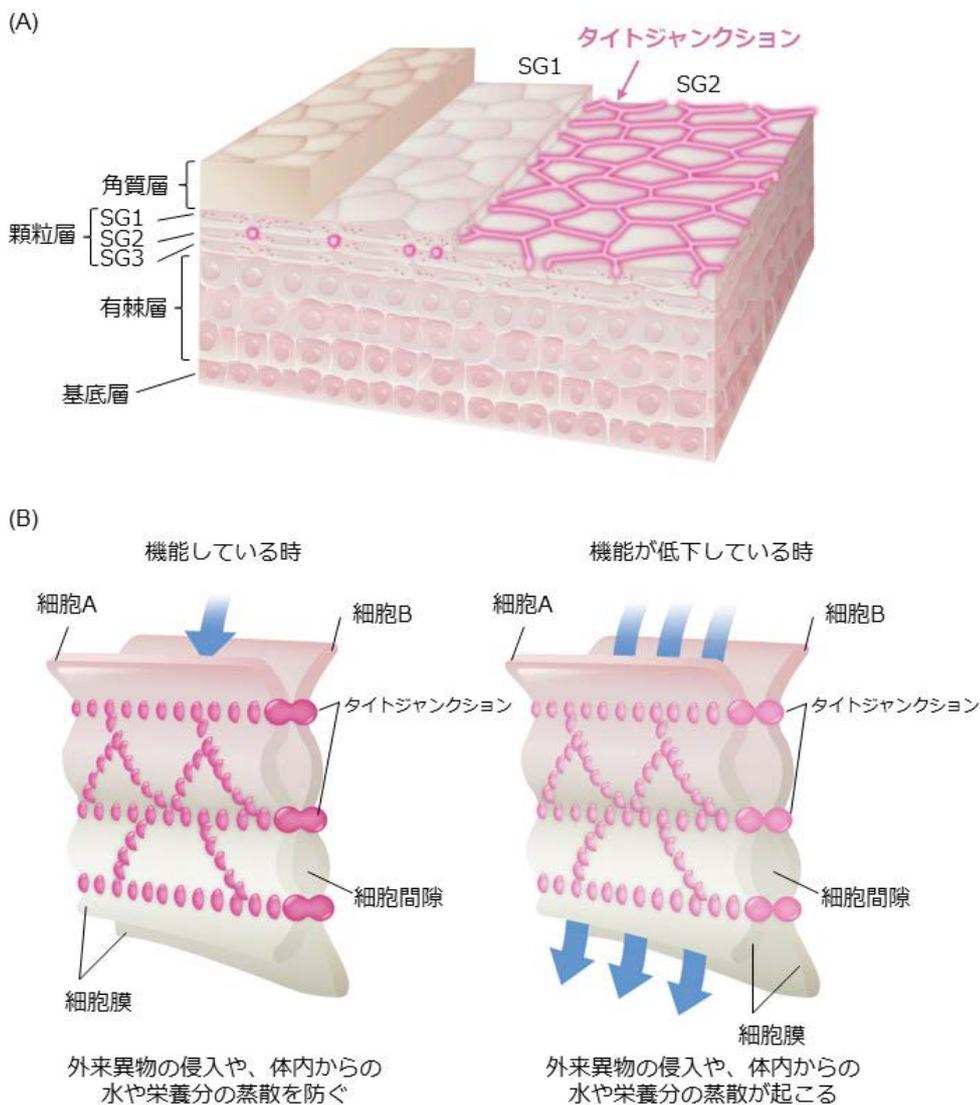
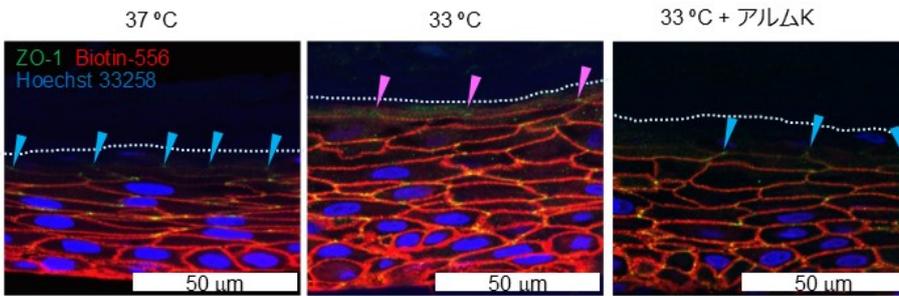


図3 タイトジャンクションの模式図
 (A) 表皮の構造とタイトジャンクション
 (B) タイトジャンクションの拡大図

(A)



緑：タイトジャンクションの構成分子ZO-1。タイトジャンクションの存在を示す。

赤：ビオチン化トレーサー。赤く見えるのは、トレーサーが通過した細胞間隙。

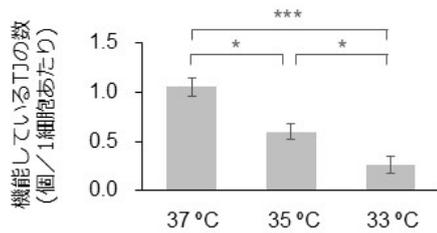
青：細胞核。

破線より上部は角質層。

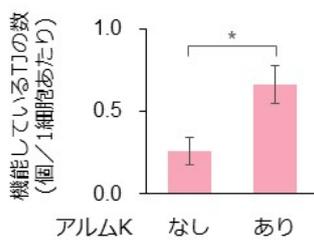
←：機能しているタイトジャンクション。トレーサーの移動が止まっている。

→：機能が低下しているタイトジャンクション。トレーサーの移動が止まっていない。

(B)



(C)



(D)

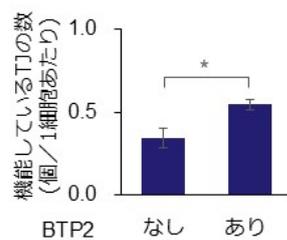


図4. 三次元表皮モデルのタイトジャンクション形成におよぼす温度、およびTRPM4活性化剤の影響

(A)顕微鏡観察像。(B)温度による影響。* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, 一元配置分散分析、チューキー検定。低温条件下(33 °C)におけるタイトジャンクション形成におよぼすTRPM4活性化剤アルムK(C)、BTP2(D)による影響。* $p < 0.05$, スチューデントのt検定。

4. アルム K 配合ローションが肌状態を改善

アルム K を配合したローションを 1 日 2 回、4 週間連用したグループでは、バリア機能の指標である TEWL 値が低下したことから(図 5A)、バリア機能が改善することが明らかになりました。一方で、コントロールローションを使用したグループでは TEWL 値に変化は認められませんでした(図 5B)。また、アルム K を配合したローションにおける過去の試験で、角層水分量が上昇することは分かっており(国際化粧品技術者会連盟ミラノ中間大会 2019 にて発表)、今回の試験でも同様の結果が得られました(図 5C)。一方、コントロールローションを使用したグループでは、角層水分量は低下しました(図 5D)。これは、試験を実施した時期が冬季であったためと考えられます。よって、低温度環境下や乾燥環境下であっても、アルム K を配合したローションを使用することで、肌の状態は改善されると考えられます。

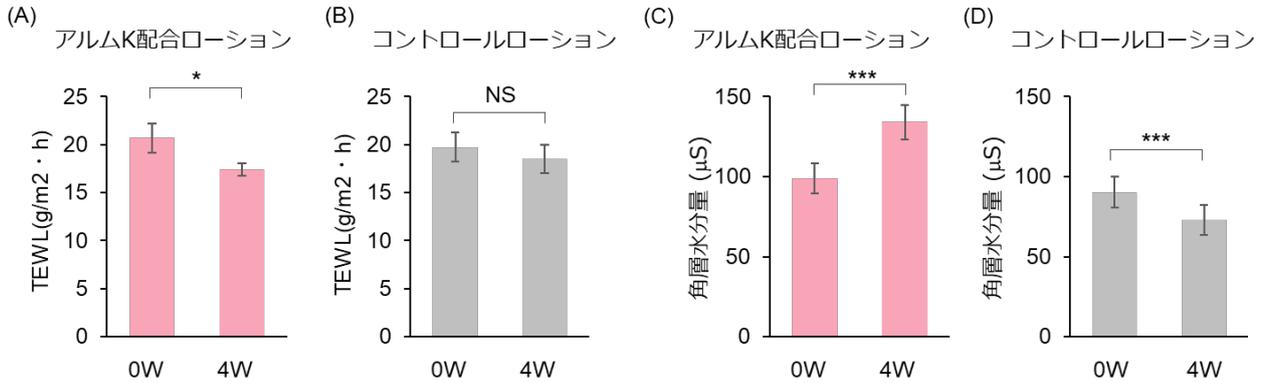


図5. アルムK配合ローションの連用による肌への影響。
 (A,B) 経表皮水分蒸散量への影響。(C,D) 角層水分量への影響。
 被験者64名を2グループに分け、アルムK配合ローション (A, C)、またはコントロールローション (B, D) を1日2回、4週間連用。* p<0.05, *** p<0.001, スチューデントのt検定。

温泉成分アルム K は TRPM4 を活性化することにより、表皮角化細胞からの炎症シグナルを抑制することや表皮角化細胞の増殖を促進することに加えて、本研究では肌のバリア機能を高めることが明らかになりました。アルム K を利用することで肌を実際に温めることなく、温熱による美肌効果と同様の効果をもたらすスキンケアの開発が期待されます。

また、今後温泉成分による肌への作用や、温熱による肌状態への影響の解析を進め、スパ後の肌のような健康で美しい肌へ導く製品の開発を推進します。

注釈および用語解説

※1 TRP = Transient Receptor Potential

さまざまな感覚受容に関する陽イオンチャネルファミリーで、化学物質や温度などを感知して電気信号に変換するセンサー

※2 *in situ* ハイブリダイゼーション

生体組織などのサンプル上でターゲットとなる遺伝子と、その遺伝子配列に特異的なプローブを反応させることにより、ターゲット遺伝子の空間分布を調べる実験方法

※3 既知の TRPM4 活性化剤

N-[4-[3,5-Bis(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide