

皮膚感覚の分子メカニズムの化粧品への産業応用



企業レポート

藤田 郁尚*

Industrial Application of Molecular Mechanisms
in Sensory Irritation to Cosmetic Development

Key Words : TRP channels, TRPA1, Sensory irritation, Menthol, Antagonist

はじめに

皮膚感覚はわたしたちの生命活動に必須な感覚の一つである。痛み感覚の重要性は言わずもがなだが、暑い、涼しいなどの温度感覚も、必要な時に機能しないと“熱中症”や“凍傷”などの危険な症状に繋がる。しかし、日常的にないと困ることが少ないことから、科学的には軽視されがちである。嗜好品の側面を有する化粧品の分野においては、この皮膚感覚がモノづくりに重要な意味を持つ。

もし、あなたが新しい化粧品を購入し使用した時“チクチク”や“ヒリヒリ”する不快な感覚を感じたら、どうするだろうか？おそらく、二度とその製品は使わないだろう。さらに、メーカーに対する不信感により、同じメーカーの商品を買わなくなるかもしれない。一方、昨今の猛暑の影響で、暑さを忘れさせてくれる清涼化粧品が市場に定着してきた。清涼化粧品は汗や汚れを落とし、気化熱で体表温度を一時的に低下させる機能を持つだけでなく、メントールなどの清涼成分による冷感で気持ちよさを付与することが特徴である。製品を開発する上で、清涼成分による冷感を最適な感覚に調整する技術が重要となる。

つまり、化粧品メーカーにとって、皮膚感覚を理解し制御することは、嫌な感覚を除くというだけでなく、求められる気持ちの良い感覚を持った製品

開発に繋がる重要な技術なのである。

温度感受性 TRP チャネル

20年前までは誰もが皮膚感覚を分子レベルで理解することが出来なかった。その一つの理由が、伝達される刺激の多様性である。わたしたちは怪我などの炎症だけでなく、物理的な刺激、化学物質、高温、または、低温などでも痛みを感じる。このような多様な情報を引き受けるセンサーの存在など、当時は想像が出来なかったのだと推察される。

しかし、1998年にJulius博士らによってTransient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) が、カプサイシンなどの刺激物だけでなく高温 (42°C以上) やプロトンなどにも反応できるポリモーダル受容体として感覚神経の末端で発見されたことで、皮膚感覚の世界にパラダイムシフトが起こった。この膜蛋白質は、非選択的な陽イオンチャネルで、上記のような刺激を感知しイオンの通り道を開口し、細胞内外の陽イオンの濃度勾配に応じたイオンの流出入を起こす一種の多機能センサーである。この発見の後、芋づる式に52°C以上の高温に反応するTRPV2²⁾、27°C以下の低温や前述の清涼成分であるメントールに反応するTRPM8³⁾、18°C以下の痛みを引き起こす低温やワサビの主成分であるイソチオシアン酸アシルなどの刺激物に反応するTRPA1⁴⁾などの類縁体が発見され、今日までに温度感受性TRPチャネルファミリーとしてヒトでは9つの遺伝子が同定されている(図1)。

今では、わたしたちの皮膚において、0.1°Cという微細な温度変化を感じることが出来るのは、高温から低温まで異なる活性化温度閾値をもつTRPチャネルが皮膚周辺に存在するからと考えられている。一方、TRPV1、TRPA1は特に多様な刺激物に反応し、皮膚表層だけでなく、体内で起こる痛み反応に重要



* Fumitaka FUJITA

1974年3月生まれ
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学
専攻博士前期課程 (1998年)
現在、株式会社マンダム 基盤研究所
グループリーダー 博士(理学)
神経科学、皮膚科学
TEL : 06-6105-5792
FAX : 06-6105-5790

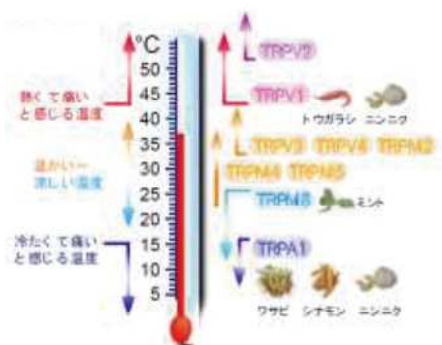


図1 温度感受性TRPチャネル

な役割を持つことが明らかになってきた⁵⁾。

化粧品には、人によっては刺激感覚を引き起こす成分が多く用いられている。わたしたちは、これらとTRPチャネルの関係を調べることで、皮膚感覚を制御する技術が構築できると考え、TRPV1の発見にも携わられた生命創成探究センター（岡崎市）の富永真琴先生と2005年に共同研究を開始した。

化粧品に配合される成分とTRPA1

研究開始当初、TRPA1は、TRPV1と感覚神経終末で共発現し、既に痛み受容体として理解されていたTRPV1には反応しないものを感知する受容体であると推測されていた。そこで、我々は化粧品において感覚刺激を起こすものとTRPA1の関連を調べていった。その中で、防腐剤であるパラベン類⁶⁾、ヘアカラーで刺激感覚の原因となるアルカリ剤（図2）⁷⁾、スキンケアなどの多くの化粧品に含まれる中鎖アルコール類⁸⁾、および、香料⁹⁾がTRPA1を活性化し、刺激感覚を引き起こすことを突き止めた。最近では、鼻腔や眼粘膜における刺激となる水などの低浸透圧液が、TRPA1を活性化することも見出している¹⁰⁾。わたしたちの研究に加えて、世界中

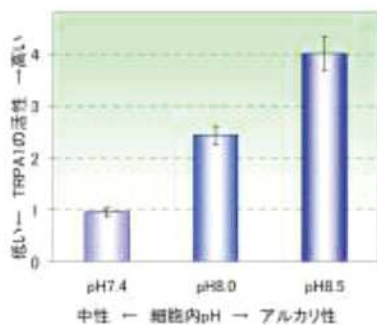


図2 アルカリ pH の TRPA1 活性への影響

の多くのグループからの報告で、TRPA1がTRPV1と同様に痛み受容体として重要な働きを持つことが明らかになり、今ではTRPA1は鎮痛剤の創薬ターゲットとなっている。わたしたちも同じくTRPA1の活性を抑制することが出来れば、不快な刺激感覚を感じることなく気持ちよく使える化粧品が実現できると考えた。

TRPA1 活性抑制剤の探索

今では様々なTRPA1活性抑制剤が開発されているが、化粧品に配合出来る安全性の高いものはほとんどないのが現状である。唯一天然物のカンフルがTRPA1の活性抑制剤として使用できたが、同時にTRPV1を活性化することで“ヒリヒリ”とした刺激感覚を起こすものであった。そこで、わたしたちはアロマオイルをスクリーニングし、ユーカリ油とその主成分であるユーカリプツールがTRPA1活性抑制作用を有することを見出した⁹⁾。この成分はTRPV1を活性化しないので、化粧品の刺激感覚を制御するにはカンフルよりも優れていると言える。わたしたちはこの新たなTRPA1活性抑制剤であるユーカリプツールを、主に清涼化粧品の刺激感制御剤として応用している。なぜならば、清涼化粧品は人によって使用時に痛みを引き起こし、その原因が主要な清涼成分であるメントールが、高濃度ではTRPA1を活性化してしまうことに起因しているからである。清涼化粧品が苦手な多くの人には特有の“ヒリヒリ”した感覚を嫌うのだが、ユーカリプツールはこの嫌な刺激感覚を有意に抑制することが出来る（図3）。

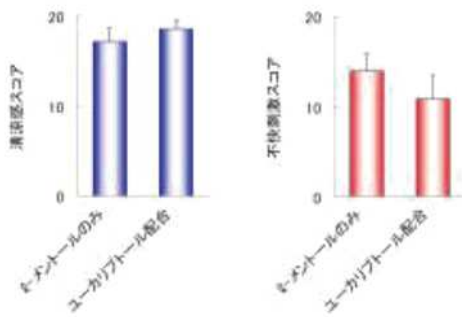


図3 ユーカリプツールの皮膚感覚への影響

この非常に有用なユーカリプツールにも、TRPA1活性抑制効果を発揮するため必要な濃度を配合すると特有の匂いを呈するという課題があった。清涼化

化粧品のように香りが強めの化粧品であれば問題はないが、スキンケア化粧品などには適さない。そこで、揮発性が低く匂いがほとんどない化合物の中から、ユーカリプトールの類似構造を有するものを選定し、TRPA1 活性抑制効果を指標にスクリーニングした。その結果、匂いがほとんどなく、IC₅₀も 1,8-シネオールの十分の一以下であるイソボルニルオキシエタノールを見出した。わたしたちは、この成分に基づいた心地よい使用感を徹底追求する技術を「Kai-tech 技術」と名付け、主に女性化粧品に展開している (図4)。



図4 「Kai-tech 技術」ロゴマーク

皮膚感覚の複雑さ

皮膚感覚に限らず感覚は、錯覚などに代表されるように非常に複雑なものである。今の技術を進めたその先には予想も出来ないような快適な感覚があると信じて、刺激感覚以外の研究もしてきたので、2例紹介したい。

温度感覚は非常に可塑的なもので、環境温度に左右される。わたしたちは、このファジーな感覚の特性が、脳だけでなく神経の終末でも調整されていることを TRPM8 に着目して明らかにした¹¹⁾。つまり、感覚神経に発現する TRPM8 は環境温度に応じて、その活性化温度閾値を変化させることが出来るのである。

次に挙げる二例目は TRPV1 と TRPM8 に関する内容である。代表的な刺激成分 (温感成分) であるカプサイシンと清涼成分であるメントールは、それぞれ熱受容体である TRPV1 と冷受容体である TRPM8 を活性化することが知られている。これらの成分が高濃度では、逆に、相手方を抑制する (カプサイシンが TRPM8、メントールが TRPV1) ことを見出した¹²⁾。つまり、カプサイシンは熱受容体

を活性化し、冷受容体を抑制するから、より強い熱感覚を引き起こすのである。この発見はメントールの鎮痛効果に TRPV1 活性抑制効果が含まれることを意味し、医療用鎮痛剤の開発に役立つ発見であると思われる。

これらの発見を上手く活用することで、より快適な化粧品技術を構築していきたいと考えている。

おわりに

本稿では、株式会社マンダムが富永真琴先生と共同で構築してきた皮膚感覚制御技術を中心に、温度感受性 TRP チャンネルに関する研究の概略を紹介した。皮膚感覚は化粧品に特化した事象ではあるが、将来的には食品や医薬品など広い応用展開が出来ればと考えている。

また、2015 年から大阪大学大学院薬学研究科に先端化粧品科学 (マンダム) 共同研究講座を設置させていただき、再生医療などの先端医療技術を応用する研究を中心に進めている。温度感受性 TRP チャンネルは、様々な臓器における温度応答で重要な役割を持つので、これまでとは異なる新たな研究を共同研究講座において進めている。これらのお阪大学との共同研究成果と、それに基づいた様々な新たな価値 (製品) を創出して、基礎研究だけでなく実用化においても貢献したい。大阪大学との共同研究講座は、それが出来るイノベーションの場だと感じている。

参考文献

- 1) Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D., Julius, D. 1998. *Nature* 389:816-824.
- 2) Caterina, M.J., Rosen, T.A., Tominaga, M., Brake, A.J., Julius, D. 1999. *Nature* 398:436-441.
- 3) McKemy, D.D., Neuhausser, W.M., Julius, D. 2002. *Nature* 416:52-58.
- 4) Story, G.M., Peier, A.M., Reeve, A.J., Eid, S.R., Mosbacher, J., Hricik, T.R., Earley, T.J., Hergarden, A.C., Andersson, D.A., Hwang, S.W., McIntyre, P., Jegla, T., Bevan, S., Patapoutian, A. 2003. *Cell* 112:819-829.
- 5) Tominaga, M., Caterina, M.J. 2004. *J Neurobiol.* 61:3-12.

- 6) Fujita, F., Moriyama, T., Higashi, T., Shima, A., Tominaga, M. 2007. *Br. J. Pharmacol.* 151:153-160.
- 7) Fujita, F., Uchida, K., Moriyama, T., Shima, A., Shibasaki, K., Inada, H., Sokabe, T., Tominaga, M. 2008. *J. Clin. Invest.* 118:4049-4057.
- 8) Komatsu, T., Uchida, K., Fujita, F., Zhou, Y., Tominaga, M. 2012. *Pflugers Arch.* 463:549-559.
- 9) Takaishi, M., Fujita, F., Uchida, K., Yamamoto, S., Sawada, Shimizu, M., Hatai, Uotsu, C., Shimizu, M., Tominaga, M. 2012. *Mol. Pain.* 8:86.
- 10) Fujita, F., Uchida, K., Takayama, Y., Suzuki, Y., Takaishi, M., Tominaga, M. 2018. *J. Physiol. Sci.* 68:431-440.
- 11) Fujita, F., Uchida, K., Takaishi, M., Sokabe, T., Tominaga, M. 2013. *J. Neurosci.* 33:6154-6159.
- 12) Takaishi, M., Uchida, K., Suzuki, Y., Matsui, H., Shimada, T., Fujita, F., Tominaga, M. 2016. *J. Physiol. Sci.* 66:143-155.

