

2016年11月30日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

## 皮膚が新陳代謝しつつバリアを維持する仕組みを解明 —細胞の形が解き明かす瑞々しい皮膚が保たれる秘密—

このたび、慶應義塾大学医学部皮膚科学教室（天谷雅行教授）の久保亮治准教授、横内麻里子非常勤講師らの研究グループは、英国インペリアルカレッジロンドンの田中玲子博士らとの共同研究にて、皮膚の表面を覆う細胞が、ケルビン14面体（注1）と呼ばれる特殊な多面体を応用した形をとっていること、さらに、その多面体の形をした細胞がお互いに重なりあって配列し、規則的に順序立って新しい細胞と入れ替わっていくことで、皮膚が新陳代謝している間もバリア機能を保つことを発見しました。

人の皮膚の細胞は1時間あたり2億個、1日にはおよそ50億個が、皮膚から剥がれ垢となって失われます。次々と細胞が新しく入れ替わることで、皮膚の瑞々しさが保たれています。一方で、皮膚は、毒素やアレルゲンが私たちの体に侵入するのを防ぐ、バリアとして働いています。皮膚のバリアがうまく働かないと、アトピー性皮膚炎や喘息、食物アレルギーを発症しやすくなることがわかっています。では、皮膚のバリアをうまく保ちながら、バリアを作っている細胞自身はどうやって入れ替わっているのでしょうか？今回の発見により、この謎を解く鍵が、ひとつひとつの細胞の形にあることが初めてわかりました。皮膚の細胞は、ケルビン14面体と呼ばれる、空間を効率良く埋めるために最適な多面体が平たくなった形をしていました。この形をうまく利用して、規則的な順序で細胞が入れ替わることにより、丈夫な皮膚バリアを保ったまま、次々と古い細胞を垢として捨て、常に瑞々しい皮膚を保つことができることが、詳細な顕微鏡観察とコンピュータシミュレーションにより初めて明らかになりました。本研究が発展し、皮膚の細胞の入れ替わりを制御するメカニズムが判明すれば、皮膚炎によって分厚くなった皮膚や、老化によって薄くなった皮膚を元の厚さに戻せるようになることが期待されます。本研究成果は、2016年11月29日（米国東部時間）に国際総合学術誌であるeLIFEに掲載されました。

### 1. 研究の背景と概要

皮膚の最も大切な機能は、私たちの体の表面を覆い、外の世界から私たちの体を守るバリアとしての機能です。皮膚のバリア機能は主に、皮膚の表面を覆う細胞の層（表皮）が担っています。

表皮の一番外側にある角層は、死んで角化した細胞（角質細胞）が、何層にも重なり強固に結合することによって作られた頑丈なバリアです。角層の内側にはもう一つ、バリアの働きをする構造があります。細胞と細胞の間をぴったりと隙間なくくっつける、密着結合（タイトジャンクション）と呼ばれる構造です。タイトジャンクションは、角層を通り抜けた抗

原が、細胞と細胞の隙間を通り抜けて体内に侵入してくるのを防いでいます。これらの皮膚のバリアがうまく働かないと、細菌が体内に侵入して感染症を引き起こしたり、アレルギーが体内に侵入しやすくなって、アトピー性皮膚炎や喘息、食物アレルギーを引き起こすことが知られています。

表皮の細胞は常に新陳代謝しており、日々新しい細胞が生まれ、古い細胞はどんどん垢となって、はがれ落ちていきます。どうやってバリアを保ったまま、バリア本体を作っている細胞を入れ換えることができるのか？その仕組みは長い間ずっと不明でした。

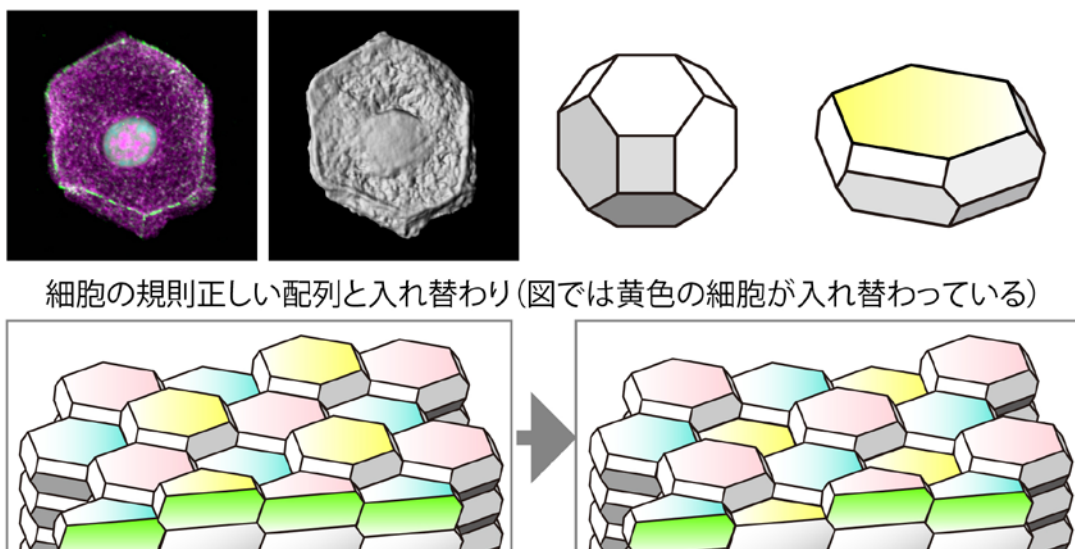
## 2. 研究の成果と意義

研究グループは今回、マウスの耳の皮膚とその細胞をコンフォーカル顕微鏡で観察することで、タイトジャンクションバリアを作っている細胞が、“ケルビンの14面体”と呼ばれる特殊な多面体を平たくした形をしており、(図1)に示すように、お互いに組み合わさるように頑丈で規則正しい構造をしていることを発見しました。さらに、皮膚のタイトジャンクションが光るマウスをツーフォトン顕微鏡で観察することにより、細胞が決まった順番通りに、規則正しく入れ替わって行くことを明らかにしました。

1つ1つの細胞が入れ替わる時、その細胞の周りでだけタイトジャンクションは一時的に2重になり、新しいバリアができてから古いバリアが消えることで、細胞が入れ替わってもバリアは破れない仕組みになっていました。さらに、規則正しく立体的に配列した細胞たちの間で、お互いの位置とタイミングを合わせながら順序立って細胞が入れ替わることで、皮膚全体のバリアが保たれていることをコンピュータシミュレーションを用いて示しました。皮膚のバリアを保ちながら細胞を新陳代謝させることを可能にする鍵は、ひとつひとつの細胞の形にあることが初めてわかったのです。

自然界には物理法則に従って秩序あるパターンが多く現れます。ザクロの実やせっけんの泡にみられる、空間がほぼ同じ大きさの立体(多面体)によって分けられる空間分割は、生物と無生物を問わず、自然界にみられる秩序立った美しいパターンのひとつです。今回発見された、ケルビン14面体を応用した細胞の形とその規則正しい配列は、デザインにおける古典的な格言“Form follows function (形態は機能に従う)”の通りに、皮膚が私たちの体を守るバリアとしての役割を果たすために、数理的に最も効率の良いデザインを選択したことを示唆しています。

図1 観察された細胞の形 ケルビン14面体 平たいケルビン14面体



### 3. 今後の展開

皮膚の表面の秩序ある構造とバリアの連続性を保ちながら、細胞が新陳代謝するメカニズムが、今回初めて明らかになりました。この研究の発展により、なぜ老化すると皮膚が薄くなるのか、どうしたら丈夫で瑞々しい皮膚を保ち続けることができるのか、といった根源的な問いに答えられるようになることが期待されます。

### 4. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP26293259、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）免疫アレルギー疾患等実用化研究事業、一般財団法人リディアオリリー記念ピアス皮膚科学振興財団研究助成、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団持田記念研究助成、株式会社マルホからの共同研究費の支援を受けて行われました。

### 5. 論文

タイトル: Epidermal cell turnover across tight junctions based on Kelvin's tetrakaidecahedron cell shape (日本語訳: 表皮は、ケルビン 14 面体の細胞形状を利用して、タイトジャンクションバリアを保ったまま細胞をターンオーバーさせる)

著者: 横内麻里子、厚木徹、Mark van Logtestijn, Reiko J. Tanaka、梶村真弓、末松誠古瀬幹夫、天谷雅行、久保亮治

掲載紙: eLIFE (DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.19593>)

#### 【用語解説】

(注 1) ケルビン 14 面体: 19 世紀末、英国の物理学者ケルビン卿が提唱した、6 角形 8 面、正方形 6 面からなる 14 面体。空間を同じ体積を持った細胞で埋める時に、それぞれの細胞の表面積を最小にし、最も効率よく空間を充填できる多面体とはどのようなものか? という問い (ケルビン問題と呼ばれる) の解答として提唱された。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室  
准教授 久保 亮治 (くぼ あきはる)  
TEL:03-5363-3823 FAX 03-3352-6880  
E-mail: [akiharu@keio.jp](mailto:akiharu@keio.jp)  
<http://www.derma.med.keio.ac.jp/derma/>

#### 【AMED 事業に関するお問い合わせ先】

日本医療研究開発機構 戦略推進部 難病研究課  
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1  
TEL : 03-6870-2223 FAX : 03-6870-2243  
E-mail : [nambyo-info@amed.go.jp](mailto:nambyo-info@amed.go.jp)

#### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学  
信濃町キャンパス総務課:鈴木・吉岡  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612  
E-mail:[med-koho@adst.keio.ac.jp](mailto:med-koho@adst.keio.ac.jp)  
<http://www.med.keio.ac.jp/>  
※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。