

表皮細胞に対する機械的刺激の作用

小宮根真弓

東京大学医学部附属病院皮膚科

【背景と目的】

表皮は、人を構成する組織の一番外側にあつて、常に外的環境の影響を受けている。外的環境因子として、熱、光、化学物質などがあるが、機械的刺激も重要な外的刺激因子である。機械的刺激は、日常的に皮膚に影響を及ぼしていると考えられるが、これが表皮に与える影響については、ほとんど研究が行われていない。我々は、本研究において、機械的刺激が表皮細胞にどのような影響を与えるのかを、*Vitro*にて検討した。

【結果と考察】

表皮細胞を20%、24時間伸展することにより、BrdU取り込みが上昇した。また、このBrdU取り込みの上昇は、MEK1/2阻害剤であるU0126、PI3Kinase阻害剤であるWortmannin、EGF受容体阻害剤であるAG1478、カルシウムチャネル阻害剤であるGadoliniumにて抑制された。

表皮細胞に伸展刺激を加え、1分後、2分後、5分後、15分後、30分後、60分後に細胞を回収し、ウェスタンブロット法にてリン酸化ERK、リン酸化Aktを検出したところ、伸展刺激により時間依存的にERKおよびAktのリン酸化が認められた。表皮細胞に伸展刺激を加える1時間前に、MEK1/2阻害剤であるU0126、およびPI3K阻害剤であるWortmanninを加え、伸展後ERK、Aktのリン酸化を検出したところ、伸展刺激によるERKおよびAktのリン酸化はU0126、Wortmanninによって阻害された。

カルシウムチャネル阻害剤であるGadoliniumあるいはEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤であるAG1478を加えたところ、伸展刺激によるERKリン酸化は、GadoliniumあるいはAG1478により濃度依存的に抑制された。

DNAマイクロアレイ法は、同時に多数の遺伝子発現調節を検討するのに大変優れた方法である。Affymetrix社のDNAチップを用いて、12000個の遺伝子について、伸展刺激による発現調節の有無を検討した。基底細胞に発現の認められるラミニン5の3つの構成分子(laminin alpha 3、beta 3、gamma 2)、Bullous pemphigoid antigen 1、Integrin alpha 6の発現が伸展刺激により誘導され、分化した表皮細胞に発現の認められるFilaggrin、Loricrin、Keratin 1、Keratin 9の発現は抑制されていた。このうち、ラミニンの3つの構成分子についてウェスタンブロットにて蛋白レベルでの発現を検討したところ、alpha 3、beta 3の発現は伸展刺激によ

り誘導されたが、gamma 2 の発現にはあまり変化が認められなかった。

表皮に対する伸展刺激が実際にどのような場面で皮膚に与えられるのかは一考を要するが、おそらく搔破によって、表皮に伸展刺激が加わると考えられる。ティッシュエクパンダーで皮膚を伸展させる場合や、表皮内腫瘍の増殖に伴い、表皮細胞が伸展される場合にも、やはり同様な伸展刺激が加わるものと考えられる。さらに、洗顔の際に皮膚を強くこすったり、フェイシャルブラシによる皮膚の刺激の際にも、同様な伸展刺激が表皮に加わる可能性がある。

伸展刺激により、まず表皮細胞に増殖シグナルが生じることは、ティッシュエクパンダーによって皮膚が伸展拡大することや、表皮内腫瘍の周辺部皮膚に増殖性変化を伴うことをよく説明できる。その際に、EGF 受容体の活性化を介していることは、血管平滑筋細胞や、血管内皮細胞など、他の細胞における機械的刺激の受容とパラレルな結果である。DNA マイクロアレイにより、多数の遺伝子発現が機械的刺激により影響を受けることが明らかとなり、その一部として、細胞外マトリックス産生、増殖促進、分化抑制など、より基底層の細胞に近い形質を誘導することがわかった。今後は表皮細胞の構築を正常に維持する上での機械的刺激の意義を検討していきたいと考えている。