

ヒトのシュワン細胞の働きを解明

2024 年 7 月 8 日

ヒトのシュワン細胞の働きを解明

-Piezo2*が刺激を感知→調整する一連の動きが、
肌のハリにつながるメカニズムの一端として明らかに-

【概要】

- 肌のハリ（弾力）につながるメカニズムを、触覚に着目することで解明
- 触覚の受容体である Piezo2*が適切な量の栄養因子を出すしくみを発見
- Piezo2 の働きが膨らんだ細胞をもとに戻すことに必須であることを、世界で初めて示す

***Piezo2**：触覚や体性感覚に関わるイオンチャネル。この分子が欠損した患者では、触覚や筋肉の固有感覚の異常が起こることから、神経細胞に発現する Piezo2 が体内で受けている機械刺激によって活性化すると考えられています。Piezo2 は 2021 年にノーベル医学・生理学賞を受賞した研究「温度と触覚の受容体」（TRP チャネルとピエゾチャネル）の対象の一つであり、むくみのような膨らみの感覚、無意識的な重力感覚を解明する鍵としても注目されているイオンチャネルです。

（その他の用語解説は、次ページにあります。）

ヒトの肌の状態は、生活の質や精神的な健康を反映します。ハリのあるきめ細やかな肌は外見だけでなく、自分の気持ちや社会的な交流を前向きにする効果があります。毎日のスキンケアにおいては、皮膚への接触刺激が肌の弾力や自律神経を介したリラックス効果があることは広く知られています。このしくみは、肌に存在する神経から放出される成分が、弾力のある肌を作ることが示唆されていましたが、具体的にどのようなメカニズムで肌に栄養をもたらす因子を放出しているのかは不明でした。

秋田大学大学院医学系研究科の沼田朋大（ぬまた・ともひろ）教授、佐藤（沼田）かお理（さとう・かおり）らの研究グループは、皮膚の接触刺激を受容する神経支持タンパク質のうち、一定の条件のもと発現が上昇する機械刺激受容イオンチャネル（Piezo2）があることを発見し、着目しました。

Piezo2 の発現の上昇の背景には、感覚情報を伝達するはたらきのある神経細胞にかかわるシュワン細胞*の分化*があることがわかりました。研究を進めた結果、**シュワン細胞が分化すると Piezo2 の発現が上昇して、①細胞自らの大きさを感知して細胞内の Ca^{2+} 濃度をコントロールできること、②Piezo2 のはたらきが膨らんだ細胞をもとに戻す役割があること、さらに、③Piezo2 は適度な細胞の栄養因子の放出調節にはたらくこともエクソソーム解析*により見出しました**。本研究は、機械刺激でシュワン細胞から栄養因子を放出する新たな役割を世界で初めて見出したことで、皮膚接触刺激が肌の健康につながる可能性を示した発見です。研究成果は、2024 年 7 月 8 日に欧州の国際科学雑誌『Cellular Physiology and Biochemistry』（査読あり）にオンライン版で掲載されます。

*印は次ページに用語解説があります

秋田大学の沼田 教授は、「シュワン細胞は通常、神経を保護して修復する役割を持っているが、接触刺激による神経線維からの栄養因子放出の分子メカニズムが明らかになったことで、これまで経験的に認

められてきた皮膚の接触刺激の作用について、科学的な裏付けができた。分子を標的とした美肌効果を持つ新たなスキンケア製品の開発や、細胞を健康に保つ仕組みに着目した皮膚の健康を維持するための新しいアプローチが期待される」と話しています。この研究成果を含む論文「“Role of Piezo2 in Schwann Cell Volume Regulation and its Impact on Neurotrophic Release Regulation” (シュワン細胞の体積調節における Piezo2 の役割と神経栄養性放出調節への影響)」では、シュワン細胞において、Piezo2 が分化とともに機能を発揮することによって、細胞の大きさを一定に保つ機能と栄養因子を調節する機能を持つことを本研究で明らかにしました。

細胞容積調節などの研究を行う沼田 教授らのグループはこれまでも、経験的に認められてきたものの科学的な裏付けが乏しかった仕組みについて、漢方薬における作用メカニズムに着目した研究でそのはたらきを解明しています。

参考：

- 秋田大、漢方薬による心臓保護のメカニズムを解明
https://www.nikkei.com/article/DGXZRSP664002_R01C23A1000000/
- なぜ漢方便秘薬は効くのか 腸の水分分泌メカニズムを解明 便秘以外にも応用
<https://tokuteikenshin-hokensidou.jp/news/2019/008760.php>

本研究成果は、秋田大学大学院医学系研究科の沼田朋大 教授、佐藤（沼田）かお理 助教らで行われた研究によるものです。また、本研究の一部は、競輪の補助金を受けて行われました。

今回の発見

1. 分化したシュワン細胞で Piezo2 の発現が上昇して、細胞の膨らみを感知する機能を持つことを発見しました。
2. 膨らんだ刺激で活性化した Piezo2 は、調節性容積減少を担う役割があることを発見しました。
3. シュワン細胞からの分泌物の放出量は Piezo2 によって適切に調節され、分泌されたエクソソーム*には多くの栄養因子が含まれることが分かりました。

<用語解説>

シュワン細胞：末梢神経系に存在する支持細胞。ヒトの体において感覚情報を伝達するはたらきのある神経細胞の軸索を覆っています。脳と皮膚などの感覚器の間の電気信号の伝達を助ける一方で、物理的な軸索の保護とともに、分泌により栄養補給、修復を行うと考えられています。

細胞の分化：からだの中でそれぞれの器官・臓器などそれぞれの場所で細胞が形態的・機能的な特殊性を發揮できるように変化すること。

エクソソーム：細胞から放出される小さな細胞外小胞の 1 種です。タンパク質や DNA などを含んでおり、細胞から放出された生体情報を他の細胞に運搬する役割を持つため、細胞間コミュニケーションに重要です。

エクソソーム解析：ここ 20 年間ほどで細胞内外のタンパク質や DNA を解析する技術が向上し、エクソソームに含まれる分子レベルの解析が可能になった結果、エクソソームの内容物には、神経栄養因子や神経変性疾患などに特有の物質が含まれていることが明らかになってきました。多くの物質を含む複雑性を持ったエクソソームが持つ機能の解明と責任分子の同定は今後の課題として、さらなる研究が必要とされています。

この研究の社会的意義

1) より効果的な肌健康の維持に期待

顔への物理的な刺激が肌を健康に保つ役割があることは、これまでも経験的に認められていました。高周波・低周波を含む複合的な物理刺激により、毛細血管の密度が高まり、新しい肌を生み出す役割を持つ真皮幹細胞の数を増やすことが報告されています。美容液と共に物理刺激を肌に伝えると、弾力性（ハリ）の改善や、頬やフェイスラインの引き締め効果が期待でき、健康的な肌を保つのに役立つという報告もあります。（資生堂、複合的な物理刺激が肌の若返りを促す新知見を発見- 資生堂 ニュースリリース (2020.12.24. <https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=00000000003047>)。

ただ、物理的な刺激が肌のどの部分で受容され、どのように効果を発揮しているのかについては、科学的な分子メカニズムは明らかになっていませんでした。今回の研究成果は、神経軸索に巻き付いている分化したシュワン細胞が物理刺激によって栄養因子を放出することを、科学的な証拠として示した世界

で初めての報告です。さらに、Piezo2 は過剰な栄養因子の放出を防ぐ役割を担っていることも分かりました。顔への物理的な刺激は、顔の肌健康を保つ予防のほか、放出された因子の同定によりがんやアルツハイマー疾患の早期発見に役立つと期待される研究成果といえます。

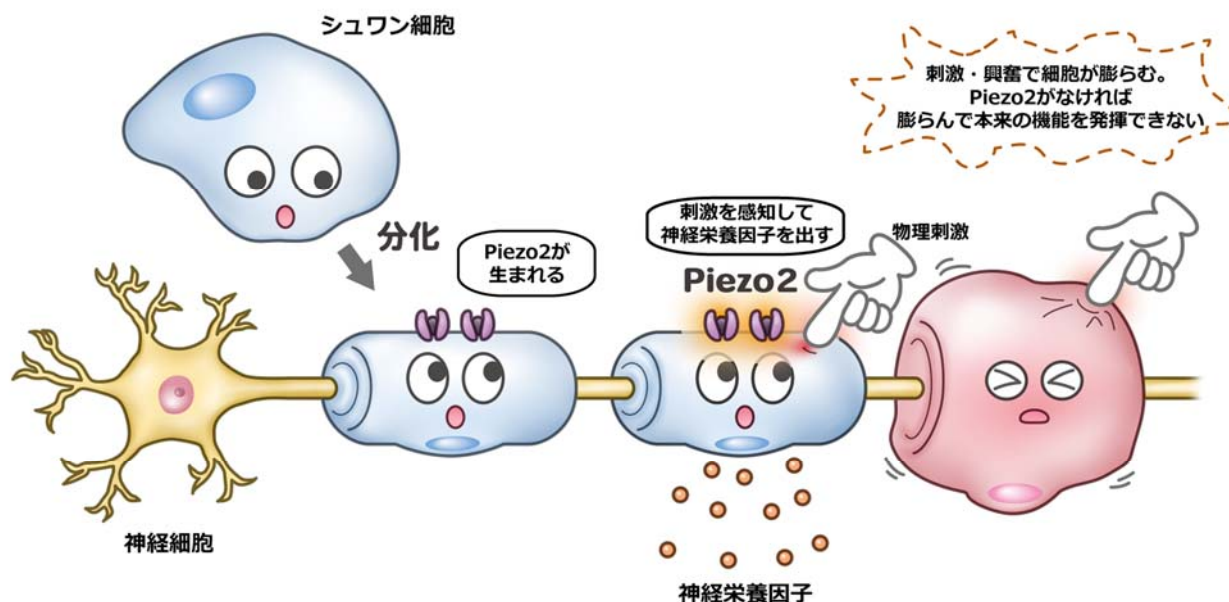
2) スキンケア、皮膚疾患治療のほか、さまざまな治療への応用に新たな可能性

今回の研究成果は世界で初めて、物理的刺激に応答した Piezo2 の活性がシュワン細胞から栄養因子を含むエクソソームを放出調節する役割を持つことを示しました。エクソソームとは、細胞から放出される小さな細胞外小胞であり、その中に細胞由来のタンパク質や脂質を含んでいます。この小胞が、放出された細胞から離れた細胞に受け取られることで、免疫応答や細胞増殖などに影響を与えと考えられています。エクソソームの内容物には、慢性炎症や神経変性疾患などに特有の物質が含まれていることから、これを検出することで予後情報を得ることができます。また、幹細胞から放出された内容物は、成長因子や脂質などを含むため、治療への応用が期待されています。(Overcome the barriers of the skin: exosome therapy. 2021 July; 25, 22. <https://biomaterialsres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40824-021-00224-8>)

これは、皮膚治療や心不全の予防や治療、そして、創薬開発のシーズとなることが期待される画期的な研究成果です。

今回の発見の概念図

-Piezo2 が神経栄養因子の放出を調節する-



分化したシュワン細胞が刺激で放出する神経栄養因子を調節するPiezo2のはたらき

<論文タイトルと著者>

タイトル：“Role of Piezo2 in Schwann Cell Volume Regulation and its Impact on Neurotrophic Release Regulation”

(シュワン細胞の体積調節における Piezo2 の役割と神経栄養因子放出調節への影響)

著者：スッチノット チャワパン、前野克行、矢野真実子、佐藤（沼田）かお理、沼田朋大、堤も絵

掲載誌：*Cellular Physiology and Biochemistry*

<お問い合わせ>

沼田 朋大（ヌマタ トモヒロ）

秋田大学 大学院医学系研究科 器官・統合生理学講座 教授

〒010-8543 秋田市本道 1-1-1

Tel：018-884-6272, Fax：018-836-2605

E-mail：numata@med.akita-u.ac.jp